



HANSENÍASE: TRATAMENTO COM USO DE TALIDOMIDA

ANA KARINE GIMENES COUTINHO

RESUMO

Introdução: Hanseníase é uma patologia que afeta os nervos periféricos e tecido cutâneo comprometendo a sensibilidade térmica, tátil e força muscular, é causada pelo *Mycobacterium leprae*, bactéria intracelular com período de incubação prolongado. o Brasil ocupa o segundo lugar com maior número de casos de hanseníase no mundo, ficando atrás apenas da Índia. No Brasil são mais de 22.872 pacientes acometidos por essa enfermidade. O tratamento é realizado por via oral constituído pela associação de até três medicamentos (poliquimioterapia), um deles é a talidomida, sendo muito temida em alguns casos devido seu efeito teratogênico comprovado (agentes que causam desenvolvimento anormal do feto ou embrião). **Objetivo:** O principal objetivo desta revisão bibliográfica é descrever de acordo com a literatura os benefícios e efeitos colaterais em relação a este fármaco e como se dá sua reação a nível celular. **Materiais e métodos:** Foi realizada uma revisão de literatura nas bases de dados Google acadêmico, Scielo e Lilacs em inglês e português visando ideias de autores que discutiram sobre o tema. Inicialmente foram selecionados 10 artigos sendo excluídos 3 deles pois não condiziam com o tema proposto por essa revisão. **Resultados:** O fármaco traz muitos efeitos colaterais que podem interferir no cotidiano do paciente entre eles: alopecia, anorexia, alterações de funções hepáticas, redução de magnésio, edema e efeitos teratogênicos, porém foram comprovados seus efeitos benéficos para o tratamento. **Conclusão:** É necessário que os pacientes sejam orientados detalhadamente pelos profissionais de saúde a respeito do uso correto da talidomida e sobre interações medicamentosas, assim não causará dano à saúde do indivíduo.

Palavras-chave: Hanseníase; Talidomida; Farmacocinética; Farmacodinâmica; Poliquimioterapia.

1 INTRODUÇÃO

A hanseníase é uma patologia causada pelo *Mycobacterium leprae* (bactéria intracelular com período de incubação prolongado), com afinidade por células cutâneas e de nervos periféricos, o tempo de incubação pode durar de 11 a 16 dias, afeta principalmente pele e nervos das extremidades, atinge pessoas de ambos os sexos e faixas etárias. De acordo com a OMS (2021), o Brasil ocupa o segundo lugar com maior número de casos de hanseníase no mundo, ficando atrás apenas da Índia.

Uma pesquisa realizada pela FIOCRUZ (2017), constata que o *Mycobacterium leprae* pode inibir um mecanismo do sistema imune, a autofagia que é a capacidade de destruição de microrganismos patológicos que ocorre a nível intracelular nos macrófagos.

De acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (2022), observou-se uma diminuição de novos casos no decorrer de dois anos, porém acredita-se que está relacionada à menor detecção de casos decorrente da COVID 19.

Ainda de acordo com a Secretaria de Vigilância em Saúde (2022), o número de pacientes em tratamento no ano de 2020 foi de 22.872 uma taxa de prevalência de 1,08 por 10.000 habitantes, contudo não houve mudança no parâmetro de endemicidade oficial que se manteve como médio.

A hanseníase possui reações imunológicas divididas em dois tipos: as reações do tipo 1 são causadas pelo próprio sistema imunológico do indivíduo, as manifestações clínicas são as infiltrações de lesões antigas e surgimento de novas lesões. As reações do tipo 2 são manifestadas apenas por pacientes multibacilares, é causada pela reação imunológica das proteínas provenientes dos bacilos mortos (SILVA, et al 2022).

Entre os fármacos utilizados no tratamento da hanseníase, destaca-se a talidomida derivada do ácido glutâmico, é utilizada nos casos de reações imunológicas do tipo 2. O exato mecanismo de ação do fármaco ainda é incerto, porém ensaios clínicos em processos inflamatórios demonstraram sua capacidade de inibir a produção do fator de necrose tumoral alfa em monócitos humanos.

O Ministério da Saúde recomenda que as doses utilizadas sejam de 100 mg a 400 mg, dependendo da complexidade do caso, os principais efeitos adversos observados são: sonolência, vertigem, cefaleia e constipação intestinal.

O presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão bibliográfica a respeito da farmacocinética e farmacodinâmica da talidomida, reações a nível celular e como se dão os efeitos adversos em pacientes portadores de hanseníase.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma revisão bibliográfica qualitativa, com o propósito de reunir conhecimento à respeito do uso da talidomida no tratamento da hanseníase. Foi realizada uma coleta de artigos em português e inglês nas bases de dados Scielo, Lilacs e Google Acadêmico, entre 2009 e 2023 utilizando as palavras chave: Hanseníase, Talidomida, Farmacocinética, selecionando artigos publicados em periódicos científicos.

Os critérios utilizados para a seleção foram artigos completos encontrados nas plataformas citadas que condiziam com o tema abordado, foram excluídos os artigos que não condiziam com o tema principal desta revisão, utilizando a extração de informações mais relevantes, avaliação comparativa das informações apresentadas e organização de dados coletados. Foram utilizados artigos de abordagem quantitativa e qualitativa.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Valente e Vieira (2010), realizaram um estudo no ambulatório do núcleo de medicina tropical na universidade federal do Pará, selecionando 20 pacientes com hanseníase de ambos os sexos e idades variadas. A talidomida foi administrada em dose única de 100 mg, sendo excluídos os pacientes com problemas renais ou hepáticos ou com lesões graves que representassem risco à vida.

Os autores observaram que houve melhora no quadro clínico entre 1 a 7 dias após a instituição da terapia com talidomida. Um dos efeitos colaterais observados foram tonturas, o que caracteriza a importância da administração do fármaco em dose única antes de dormir.

Os níveis plasmáticos de talidomida apresentaram teor médio de $1.17 \pm 0.21 \mu\text{g/mL}$, não foi observada diferença nos teores de talidomida utilizadas pelos pacientes no estudo, tal fator pode estar relacionado ao metabolismo enzimático e excreção renal que desempenham importância secundária na eliminação do fármaco.

De acordo com Thangaraju, et al (2020), por ser um medicamento teratogênico (capaz de provocar dano no embrião ou feto durante a gestação), muitos países não aprovam seu uso

no tratamento de hanseníase, porém no Brasil existe uma dispensação restrita para o medicamento, sendo registrados casos recentes de embriopatia por uso de talidomida. Vários países além do Brasil como, EUA e países da Europa permitem o uso desse fármaco no tratamento de hanseníase, seguindo as recomendações as doses variam de 100 mg-300 mg, em casos mais graves o tratamento é feito com uso de 400 mg.

Ainda de acordo com os autores, os casos mais graves devem ser tratados com prednisolona, se o paciente não responder positivamente deve ser utilizada a clofazimina e em alguns casos a combinação das duas drogas. Caso não haja uma melhora do quadro clínico deve ser realizada a terapia com o uso de talidomida.

Drummond, et al (2018), relata em sua pesquisa que a talidomida foi prescrita em 1969 pela primeira vez como um sedativo para um paciente com hanseníase, observou-se uma rápida resposta e sua eficácia foi confirmada pela OMS. Porém um dos efeitos adversos observados com frequência a ocorrência de neuropatias periféricas, os principais eventos observados no uso da talidomida incluem parestesia, neuropatia periférica, trombose e edema.

Segundo Vascellos, et al (2017), os pacientes que possuem doenças crônicas tem o agravante da polifarmácia (uso diário de quatro ou mais medicamentos), que elevam o risco de interações medicamentosas. Os antiinflamatórios se destacam pois são comumente utilizados com a talidomida, aumentando os riscos de lesões gástricas.

Ainda segundo os autores, houveram indícios de interação medicamento-alimento visto que, a administração de talidomida junto a alimentos gordurosos pode aumentar o tempo requerido para atingir o pico de concentração plasmática, destacou-se a importância de acompanhamento profissional levando-se em conta que algo que acontece com frequência é a ingestão exacerbada de alimentos ricos em gordura.

De acordo com Júnior e Rodrigues (2009) O mecanismo de ação antiinflamatória da talidomida envolve a inibição da expressão gênica seletiva do $TNF\alpha$ e, de suas funções. O fator de necrose tumoral alfa – $TNF\alpha$ é uma citocina pró-inflamatória e imunoestimulatória com efeitos benéficos ou lesivos a depender da quantidade e do tempo de produção. Sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções Alcalinas.

Segundo os autores, a talidomida possui efeito imunomodulador que altera a velocidade e intensidade da resposta imune, alguns adjuvantes são secretados por macrófagos e linfócitos que influenciam a dinâmica do sistema imune. A talidomida possui um alto poder inibidor sobre o fator de necrose tumoral que é uma citocina responsável por inflamações sistêmicas. O fator de necrose tumoral é responsável por causar apoptose das células, proliferação celular, inflamação, tumores e replicação viral.

Os autores relatam que os efeitos adversos causados pela talidomida são alopecia, anorexia, alterações de funções hepáticas, redução de magnésio, edema e efeitos teratogênicos.

4 CONCLUSÃO

Sabe-se que a hanseníase é uma patologia que afeta os nervos periféricos e tecido cutâneo, afetando diferentes sexos e idades. Atualmente o Brasil

Ocupa o segundo lugar com maior índice de casos de hanseníase, demonstrando que tal patologia é um problema de saúde pública.

Um dos fármacos utilizados no tratamento dos pacientes é a talidomida, sendo também muito temido visto os efeitos teratogênicos se for utilizado durante a gestação, no Brasil sua dispensação é realizada de forma restrita e fiscalizada para a segurança do paciente e profissional.

Através desse estudo foi possível observar que o fármaco possui efeitos benéficos em relação ao tratamento apesar de seus efeitos colaterais, porém, contraindicado para gestantes.

Faz-se necessário uma detalhada orientação aos pacientes para seu uso correto evitando interações medicamentosas e riscos à saúde.

REFERÊNCIAS

Boletim Epidemiológico. Hanseníase. Brasília. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. 2022. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hanseníase-_25-01-2022.pdf. Acesso em: 21, fev, 2023.

DRUMMOND, P, L, M; SANTOS, R, M, M; CARVALHO, G, O; PÁDUA, C, A, M. Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. Rev. Sociedade Baileira de Medicina Tropical. V. 52, n. 04, 2019.

JÚNIOR, N, M, S; RODRIGUES, R, J. Talidomida: ação sobre a hanseníase. Revista Infarma. V. 21 n. 03, 2009.

MENEZES, M. Bactéria da hanseníase pode inibir mecanismo de defesa das células. FIOCRUZ. 2017 Disponível em: <https://portal.fiocruz.br/noticia/bacteria-da-hanseníase-pode-inibir-mecanismo-de-defesa-das-celulas#:~:text=Uma%20pesquisa%20liderada%20pelo%20Instituto,de%20defesa%20conhecidas%20como%20macr%C3%B3fagos>. Acesso em: 21, fev, 2023.

SILVA, P, A, et al. Farmacoterapia aplicada as reações imunológicas da hanseníase. Revista científica multidisciplinar. V. 03, n. 04, 2022.

THANGARAJU, P, et al. Rationale use of Thalidomide in erythema nodosum leprosum - A non-systematic critical analysis of published case reports. Rev. Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. V. 53, n. 09. 2020.

VASCONCELOS, R, S, H, et al. Seguimento farmacoterapeutico de pacientes em tratamento de pacientes com talidomida em um centro especializado em hanseníase. Ver. Scientia Medica. V. 27, n. 04, 2017.