

**ALTERAÇÕES NO
DESENVOLVIMENTO
EMBRIONÁRIO CAUSADAS
PELA UTILIZAÇÃO DA
TALIDOMIDA**

**CHANGES IN EMBRYO DEVELOPMENT
CAUSED BY THE USE OF THALIDOMIDE**

Alana Rezende Godoi
Institucional e Tecnologias na Educação – UNOESTE
alana.rezende94@gmail.com

Camila Vieira da Silva
FAP -Faculdade de Apucarana
milabio@yahoo.com.br

Fernanda Losi Alves de Almeida
UEM - Universidade Estadual De Maringá
flaalmeida@uem.br

Larissa Carla Lauer Schneider
UEM - Universidade Estadual De Maringá
lclschneider2@uem.br

Resumo

A Talidomida foi um medicamento amplamente comercializado na década de 1950, lançada ao mercado como um medicamento “completamente seguro e atóxico”. Após sua descoberta como antiemético, foi indicado ao uso em gestantes e lactantes para tratamento de enjôos matinais. Na década de 1960, notou-se um aumento significativo no número de casos de nascimentos com malformação congênita de membros (chamada de Focomelia) sendo logo associada a droga devido a ingestão do medicamento nas semanas iniciais da gestação para o tratamento de enjôos matinais. Inúmeros casos de Embriopatia da Talidomida foram relatados, esta sendo uma condição que afeta vários órgãos e tecidos, porém a mais comum é a focomelia. Nosso estudo aponta quais são as alterações relacionadas a ingestão de talidomida nas semanas iniciais do desenvolvimento embrionário e alguns dos mecanismos descobertos que possam estar relacionados com essa patologia. Para isso foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas dos últimos dez anos. Concluímos portanto que a talidomida possui capacidade não só de causar danos nos membros mas também em órgãos internos e externos, além de outras que se evidenciam apenas na vida adulta, como o autismo. Para além, nosso estudo mostrou que o Brasil, mesmo após o medicamento ter sido banido a nível mundial, não regulamentou a fabricação e nem a distribuição deste, o que causou uma segunda geração de casos após 1960.

Palavras-chave: Teratogênese; Embriopatia da talidomida; Focomelia.

Abstract

Thalidomide was a widely marketed drug in the 1950s, marketed as a "completely safe and non-toxic" drug. After its discovery as an antiemetic, it was indicated for the use in pregnant women and infants to treat morning sickness. In the 1960s, there was a significant increase in the number of cases of births with congenital malformation of limbs (called Focomelia) being soon associated with the drug due to the intake of the medication in the initial weeks of gestation for the treatment of morning sickness. Numerous cases of thalidomide embryopathy have been reported, being a condition that affects several organs and tissues, but the most common is the phocomelia. Our study points out the changes related to the intake of thalidomide in the early weeks of embryonic development and some of the mechanisms discovered that may be related to this pathology. For this, a descriptive research of bibliographical research was carried out from scientific publications of the last ten years. We conclude that thalidomide has the ability not only to cause damage to the limbs but also to internal and external organs, as well as others that are evident only in adult life, such as autism. In addition, our study showed that Brazil, even after the drug was banned worldwide, did not regulate the manufacture and distribution of this drug, which caused a second generation of cases after 1960.

Key-words: Teratogenesis; Thalidomide embryopathy; Phocomelia.

1. INTRODUÇÃO

A Talidomida foi um medicamento amplamente comercializado na década de 1950. Descoberta por Wilhelm Kunnz em 1953, mostrou-se ser um sedativo e hipnótico eficaz inicialmente sendo utilizada para tratamentos de insônia, capaz de provocar um sono profundo e duradouro sem efeitos indesejados (Fig. 1). Sua primeira síntese deu-se na Alemanha pela indústria farmacêutica Chemie-Grünenthal, que até o momento, não havia demonstrado toxicidade em estudos experimentais com ratos portanto, não ocorreu o estabelecimento de uma dose letal (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; EMA et al., 2010; ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011; LEANDRO; SANTOS, 2015; VIANNA et al., 2015; WANG et al., 2016; MORO; INVERNIZZI, 2017).

- = átomo de carbono assimétrico

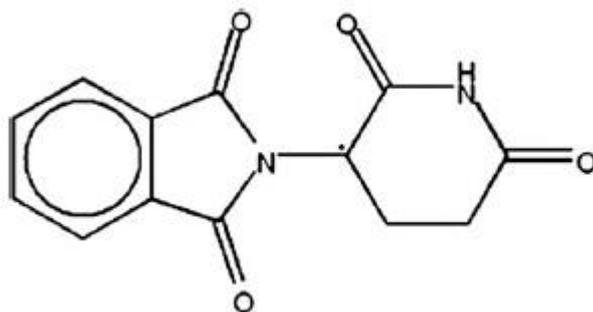


Fig. 1 – Estrutura molecular da Talidomida. (Fonte: KIM; SCIALLI,

2011)

Generalizando para humanos os achados experimentais, foi lançada ao mercado como um medicamento “completamente seguro e atóxico”, com anúncios programados, distribuição de pacotes de amostra aos médicos para fornecimento livre aos pacientes, além de cartas a farmacêuticos e médicos. Não levou muito tempo até ser uma das drogas mais vendidas mundialmente (LARY et al., 1999; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; LEANDRO; SANTOS, 2015; VARGESSON, 2015; VIANNA et al., 2017).

Inúmeros ensaios clínicos foram realizados afim de verificar sua possível eficácia em diversos tipos de situações, como: distonia neurovegetativa, tuberculose, influenza, coqueluche, hipertensão, arteriosclerose, hipertireoidismo, afecções gástricas de origem nervosa e problemas hepáticos. Desta forma, a empresa a vendia como um medicamento

multipotente e livre de efeitos colaterais (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; EMA et al., 2010; LEANDRO; SANTOS, 2015; VIANNA et al., 2017).

Descoberto também como antiemético, foi indicado ao uso em gestantes e lactantes para tratamento de enjoos matinais, descrito na Alemanha como o melhor medicamento para este distúrbio (LARY et al., 1999; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; EMA et al., 2010; ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011; VIANNA et al., 2015; WANG et al., 2016).

O fármaco foi comercializado e distribuído em 46 países com pelo menos 52 nomes diferentes (ITO; ANDO; HANDA, 2011; LEANDRO; SANTOS, 2015; VARGESSON, 2015; VIANNA et al., 2015; WANG et al., 2016). Seu sucesso foi tamanho que a Distillers Biochemicals Ltd. (DBCL), detentora do rótulo Johnnie Walker e considerada a gigante empresa de bebidas alcoólicas, decidiu pela distribuição da droga juntamente com uma campanha publicitária enfatizando seus benefícios que por sua vez, seriam capazes de substituir os barbitúricos utilizados na época, incriminados por serem tóxicos e capazes de provocar inúmeras mortes (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Em 1958 iniciaram-se os primeiros relatos sobre suas reações adversas como: neuropatias periféricas traduzidas por câimbras intensas, fraqueza muscular, perda de coordenação motora, constipação intestinal, tonteiras, sensação de ressaca, perda de memória, entre outras. Porém, a Grunhental minimizava estes relatos justificando que os ocorridos seriam decorrentes de uso prolongado e em altas doses. Em 1961, a DCBL já havia alcançado o ranking de 64 milhões de pílulas de talidomida vendidas (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Já na década de 1960, notou-se um aumento significativo no número de casos de nascimentos com malformação congênita de membros, causada pelo desenvolvimento defeituoso dos ossos longos dos braços e pernas, além de mãos e pés que variavam entre o normal ao rudimentar. A este tipo de anomalia deu-se o nome de Focomelia (LARY et al., 1999; KIM; SCIALLI, 2011; VIANNA et al., 2017; WANG et al., 2016; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Logo a Talidomida foi associada às malformações, devido a investigações que vinculavam o uso da droga durante os períodos iniciais de gestação para o tratamento de enjoos matinais (EMA et al., 2010; LARY et al., 1999; LEANDRO; SANTOS, 2015; VIANNA et al., 2015).

Contudo, além da Focomelia, há relatos diversos sobre outros tipos de anomalias causadas pela Talidomida, que levam ao comprometimento de órgãos e sistemas, dando-se o nome de Embriopatia da Talidomida (KIM; SCIALLI, 2011; VIANNA et al., 2017).

A droga foi retirada do mercado por meio da distribuidora DCBL em dezembro de 1961 após serem divulgadas pesquisas que a relacionavam com malformações de bebês. Entretanto, alguns países levaram um pouco mais de tempo para a retirada completa do mercado (EMA et al., 2010; LARY et al., 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

O fármaco novamente encontrou um novo destino. Em 1965, um dermatologista israelense chamado Sheskin, prescreve o medicamento para um paciente que sofria de hanseníase do tipo II, apresentando hiperatividade psíquica, onde 24 horas após o receituário, já puderam constatar melhoras no quadro geral do paciente, com regressões importantes sob as lesões cutâneas. O ocorrido foi comprovado posteriormente através de estudos clínicos realizados pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (LARY et al., 1999; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; ITO; ANDO; HANDA, 2011; YANG; KIM; ANTAYA, 2015; VIANNA et al., 2017; WANG et al., 2016).

Por meio destes, houve importantes descobertas sobre a ação da Talidomida. Uma delas foi a capacidade da droga em inibir a produção do fator de necrose tumoral, o TNF- α , através do aumento na degradação do RNA mensageiro deste, contudo sem afetar as demais atividades imunomoduladoras. Este fator possui papel importante em processos inflamatórios e imunológicos. A droga acabou por ser aprovada para uso no tratamento de Hanseníase pela Food and Drug Administration (FDA) (LARY et al., 1999; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; EMA et al., 2010; ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011; YANG; KIM; ANTAYA, 2015; NASCIMENTO; FOLCHINI; KOWACS, 2017).

As descobertas não pararam por aí, em 1994 um novo estudo realizado em córnea de coelhos detectou a inibição da angiogênese induzida pelo fator de crescimento de fibroblastos (FGF) e a partir disto, o novo foco do uso da talidomida deu-se em investigar seu possível benefício quanto ao tratamento de tumores (LARY et al., 1999; ITO; ANDO; HANDA, 2011; VIANNA et al., 2015; YANG; KIM; ANTAYA, 2015; VIANNA et al., 2017; WANG et al., 2016).

Diversos estudos sugeriram que a angiogênese pode “normalizar” a estrutura anormal e a vascularização de tumores reduzindo a densidade dos vasos tumorais e a pressão do fluido intersticial, tornando-a mais eficiente para o fornecimento de oxigênio e drogas. As propriedades imunomoduladoras da talidomida tornaram-se o foco de estudos em pacientes com vários tipos de tumores (WANG et al., 2016).

Com base nestes fatos, a aprovação da droga para a utilização no tratamento de hanseníase e agora com seu novo foco nos diversos tipos de cânceres, por meio de novas descobertas sobre seu efeito antiangiogênico, como pode-se assegurar que mulheres com capacidade fértil não acabem por gerar uma nova epidemia de fetos malformados? Afinal, quais foram as descobertas acerca da utilização do medicamento durante o período gestacional, especificamente suas semanas iniciais?

Portanto, nosso artigo trata-se de uma revisão bibliográfica que reúne as principais alterações morfológicas e sistêmicas nas primeiras semanas de desenvolvimento embrionário, documentadas pelo uso da talidomida. Foi realizada uma pesquisa descritiva de levantamento bibliográfico a partir de publicações científicas dos últimos dez anos, com as seguintes palavras-chaves: Embriopatia da talidomida; Focomelia; Teratogênese. Nossas bases de dados foram livros, dissertações, teses e outras documentações eletrônicas vinculadas as bases de dados como LILACS (Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde), CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior), SciELO (Scientific Electronic Library Online) e PubMed (US National Library of Medicine National Institutes of Health). Desta busca, foram encontrados apenas 19 artigos sobre o tema de interesse.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 Embriopatia da Talidomida

A embriopatia da talidomida é uma condição que afeta vários órgãos e tecidos, podendo ocorrer de maneira independente, porém raramente em conjunto. Apesar dos diversos casos documentados, dificilmente saberemos afinal o número correto de incidentes causados pelo uso da talidomida no período gestacional. Acredita-se que devido às malformações ocorridas durante o desenvolvimento embrionário, muitos fetos acabaram por falecer dentro do útero e serem abortados ou natimortos (KOWALSKI et al., 2015; VARGESSON, 2015).

A literatura fornece algumas alterações causadas pela droga como: defeitos nos membros; rosto; olhos; ouvidos; genitálias; coração; rins; trato gastrointestinal; e também coluna vertebral (HUI; HOFFMANN; KUMAR, 2014; KOWALSKI et al., 2015; VARGESSON, 2015).

Uma janela de períodos críticos foi formulada a partir de entrevistas com pais de vítimas. Apenas danos externos e internos severos foram correlacionados, porém não há garantias de danos que pudessem ser apresentados tardiamente (VARGESSON, 2015). O

tempo de sensibilidade desta janela de exposição está entre 20º dia ao 36º dia após a fertilização. Estudos indicam que apenas um comprimido de 50mg ingerido nesta janela de exposição, é suficiente para causar danos ao embrião(Fig. 2) (MILLER; VENTURA; STRÖMLAND, 2009; HUI; HOFFMANN; KUMAR, 2014; VARGESSON, 2015).

DANOS EXTERNOS CAUSADOS PELA TALIDOMIDA

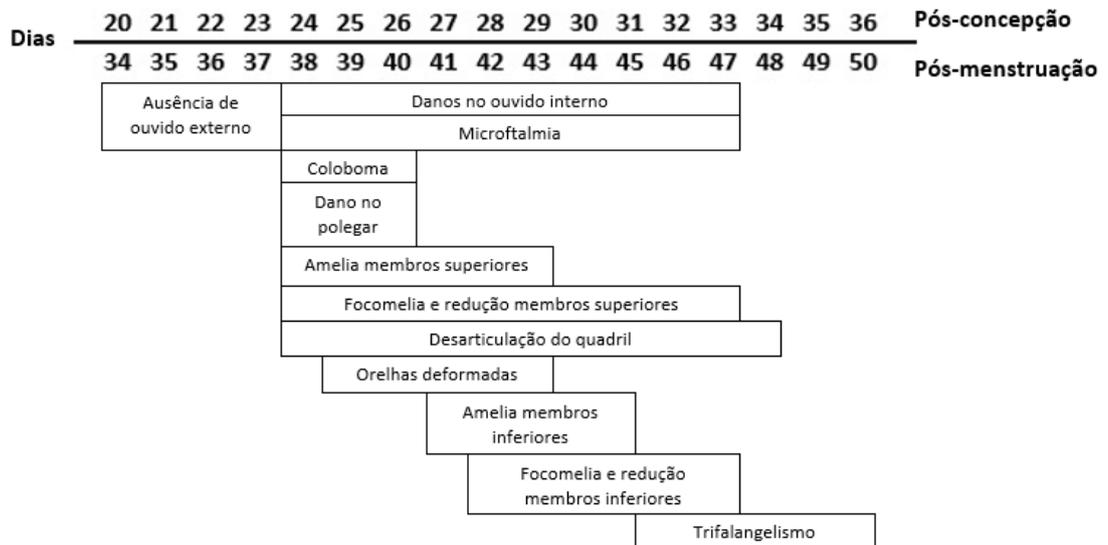


Fig. 2 – Períodos de exposição para Embriopatia da Talidomida. (Adaptado de: VARGESSON, 2015)

A focomelia é uma das principais características relacionadas aos danos causados nas vítimas pelo uso da talidomida. Ela é considerada a figura da geração de casos. Esta é um tipo de meromelia entendida como o encurtamento dos membros pelos ossos longos, tornando-se reduzidos ou ausentes, podendo apresentar apenas elementos distais no lugar. Além desta também podemos encontrar a ausência total do membro, esta deformidade sendo chamada de amelia. Segundo a literatura, o polegar é a primeira estrutura a ser afetada, seguido do rádio, úmero, ulna e fíbula. Anormalidades nos membros inferiores ocorrem com uma menor incidência. Estas deformidades não necessariamente precisam ser simétricas para relacionar os danos com a ingestão da droga. A polidactilia (dígitos extras) também pode ocorrer em alguns casos (ITO; ANDO; HANDA, 2011; KOWALSKI et al., 2015; MOORE; PERSAUD; TORCHIA, 2016; VARGESSON, 2015).

O porquê de os membros superiores serem afetados com maior frequência ainda não está claro, porém acredita-se na meia-vida curta de atividade da droga que para afetar os membros inferiores, necessita de uma dose maior ou múltipla. Ombros e juntas do quadril também podem ser danificados (VARGESSON, 2015).

O desenvolvimento dos olhos e ouvidos ocorrem a partir da 4^o semana de gestação até a 9^o, aproximadamente no mesmo período de desenvolvimento dos membros, podendo a droga causar microftalmia (olhos pequenos), anoftalmia (ausência do globo ocular), visão escassa, ausência de lacrimejamento, coloboma e estrabismo (MILLER; VENTURA; STRÖMLAND, 2009; ITO; ANDO; HANDA, 2011; KOWALSKI et al., 2015; VARGESSON, 2015).

Anormalidades no movimento ocular geralmente ocorrem em conjunto com deformidades faciais e auditivas. Os defeitos auriculares, em sua maioria, são simétricos e podem variar de ausência à redução do ouvido externo. Surdez, audição reduzida e paralisia dos nervos cranianos também foram observadas em vítimas (ITO; ANDO; HANDA, 2011; VARGESSON, 2015).

Há também a presença de hemangiomas e nevos ao nascimento. O hemangioma capilar geralmente desaparece em torno de 2-3 anos após o nascimento. Paralisia facial e assimetria facial também ocorrem em sobreviventes, provavelmente devido a danos no desenvolvimento dos nervos faciais. Dentes irregulares, mandíbulas e narinas pequenas, fenda palatina e fenda labial também foram identificadas (KOWALSKI et al., 2015; VARGESSON, 2015).

Espaçamentos vertebrais irregulares e fusão de vértebras foram documentadas (ITO; ANDO; HANDA, 2011; VARGESSON, 2015).

Ausência dos testículos, hipospádia em homens e malformações no útero em mulheres, além de defeitos do trato reprodutivo foram identificadas. Já os defeitos no coração podem ser os maiores responsáveis pelas mortes pré e pós-natais de fetos, além de defeitos nos rins e trato gastrointestinal, grandes responsáveis pela homeostasia corporal (VARGESSON, 2015).

Não se sabe ao certo a frequência da ocorrência de danificações nos órgãos internos, já que muitos podem não se mostrarem aparentes, contudo possam vir a gerar problemas na vida futura, como autismo e epilepsia, já identificados em sobreviventes da talidomida (KOWALSKI et al., 2015; VARGESSON, 2015).

2.2 Mecanismos de Ação

Um dos fundadores da Sociedade de Teratologia, Josef Warkany, chegou a duvidar sobre os efeitos teratogênicos da droga, tendo em vista que ratos não expressaram alterações nos membros e os dados em humanos eram inconsistentes, considerando que apenas algumas mães que consumiram a droga, apresentavam fetos com defeitos nos membros (KIM; SCIALLI, 2011).

A talidomida expressa deformidades nos membros apenas em humanos, coelhos,

macacos, frangos e peixes-zebra, os roedores mostram-se resistentes a droga, mesmo quando administradas em altas doses. Contudo, seus fatores antiangiogênicos foram demonstrados em linhagens celulares e tecidos, de ratos e de camundongos, as deformidades nos membros, portanto, permanecendo-se um mistério (ITO; ANDO; HANDA, 2011).

Pesquisadores estão buscando responder como estas deformidades e os benefícios encontrados pelo uso da droga na atualidade ocorrem. Desta forma, o novo foco de investigação sobre a Talidomida, são seus mecanismos de ação (VARGESSON, 2015).

Muitos acreditavam que a isomeria da molécula era a responsável pelo seu efeito teratogênico. Pensava-se que um isômero funcionava como teratígeno e outro como sedativo, contudo, ambos trocam rapidamente em condições fisiológicas, dificilmente conseguindo dissociá-las. Além disso, ambas moléculas foram testadas em coelhos e mostraram poder teratogênico (ITO; ANDO; HANDA, 2011).

Estudos feitos em 1999 sugeriram que o estresse oxidativo era o responsável pela deformidade causada nos membros dos fetos. Eles usaram α -fenil-N-terc-butilnitrona (PBN), um reagente capaz de se ligar aos radicais livres, inibindo sua atividade teratogênica bem como suprimindo tanto a oxidação, como a malformação induzida pela Talidomida em ratos. Além disso, a expressão dos fatores de crescimento de fibroblastos 8 e 10 (Fgf8 e Fgf10), essenciais para o desenvolvimento dos membros que pelo uso da Talidomida é suprimido, é revertido pelo tratamento com PBN em coelhos. Fgf8 e Fgf10 são alvos do Fator Nuclear- κ B (NF- κ B), um fator de transcrição redox sensível cuja função é afetada pelo estresse oxidativo, induzindo atividade aberrante que por sua vez, atenua a expressão de Fgf8 e Fgf10 resultando em deformidades nos membros (ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011; VARGESSON, 2015).

Outro estudo demonstrou que a super regulação de proteínas morfogênicas ósseas (Bmps) e Dickkopf-1 (Dkk-1) pelo uso da Talidomida, está envolvida na teratogênese. Bmps pertencem à família dos fatores de transformação de crescimento- β (TGF- β), que possuem papel essencial na embriogênese, além de estabilizar a proteína fosfatase homóloga à tensina (PTEN), responsáveis por bloquear Akt, uma via de sinalização de sobrevivência celular. Foi descrito que o NF- κ B regula negativamente Bmps, enquanto Dkk-1 (alvo das Bmps) que funciona como um antagonista do Wnt, que é a via responsável por regular a sobrevivência e proliferação celular, também bloqueada pela Talidomida (ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011).

Portanto a Talidomida bloqueia as vias de sinalização Fgf, Akt e Wnt, promovendo assim a via de morte celular programada (Fig. 3) (ITO; ANDO; HANDA, 2011).

Outra hipótese formulada foi através do bloqueio da angiogênese causada pela droga, no qual a formação de novos vasos faz-se essencial para a formação de novos membros (Fig. 4). A Talidomida foi capaz de inibir a angiogênese em tecidos do anel aórtico, porém exibe este efeito apenas na presença de células de fígado, sugerindo assim que a degradação da droga pelo citocromo P450 (CYP450) no fígado é necessária para sua ativação (ITO; ANDO; HANDA, 2011; VARGESSON, 2015; YANG et al., 2015).

Através do uso de uma nova molécula, CPS49, análoga da Talidomida, foi demonstrado também que a inibição da angiogênese precede as alterações nos membros, morte celular e inibição da atividade do Fgf8 e Fgf10 em pintinhos. Contudo, estes resultados variam em algumas espécies, como por exemplo em peixes-zebra, nos quais pesquisadores acreditaram que a inibição da vasculogênese ocorre anteriormente a da angiogênese. Sendo assim, novas pesquisas devem ser realizadas para melhor explicar os mecanismos de ação da droga (ITO; ANDO; HANDA, 2011; VARGESSON, 2015).

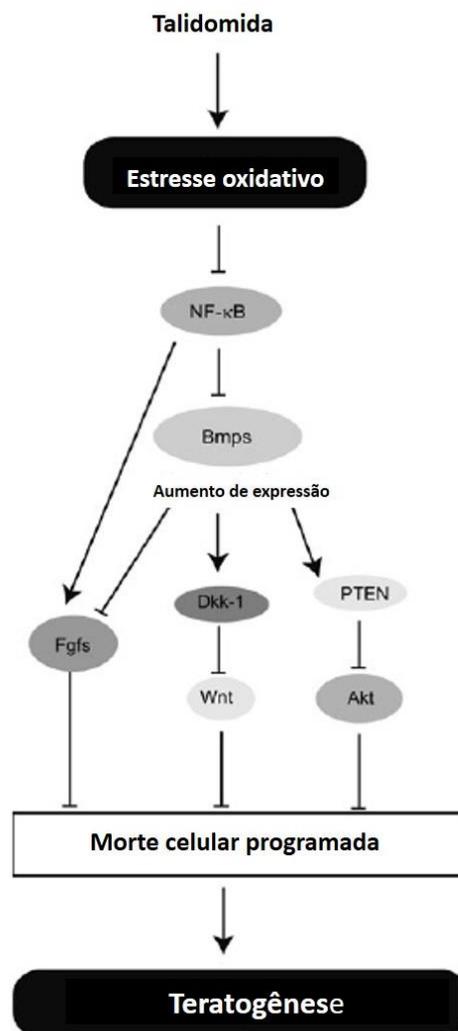


Fig. 3 – Hipótese de estresse oxidativo causado pela Talidomida. (Adaptado de: ITO; ANDO; HANDA, 2011)

Por fim, a última consideração sobre os mecanismos de ação, e não menos importante, é a descoberta de um gene suspeito de haver ligação sob os efeitos da droga quanto ao cérebro.

O cereblon (CRBN) faz parte da família Cullin4 (Cul4), envolvido na ubiquitinação com a proteína de ligação ao DNA 1 (DDB1). Acredita-se que a droga se ligue a este gene, desregulando-o, não permitindo assim a formação do complexo de ubiquitinação capaz de selecionar as moléculas que deveriam ser degradadas (ITO et al., 2010; ITO; ANDO; HANDA, 2011; KIM; SCIALLI, 2011; VARGESSON, 2015).

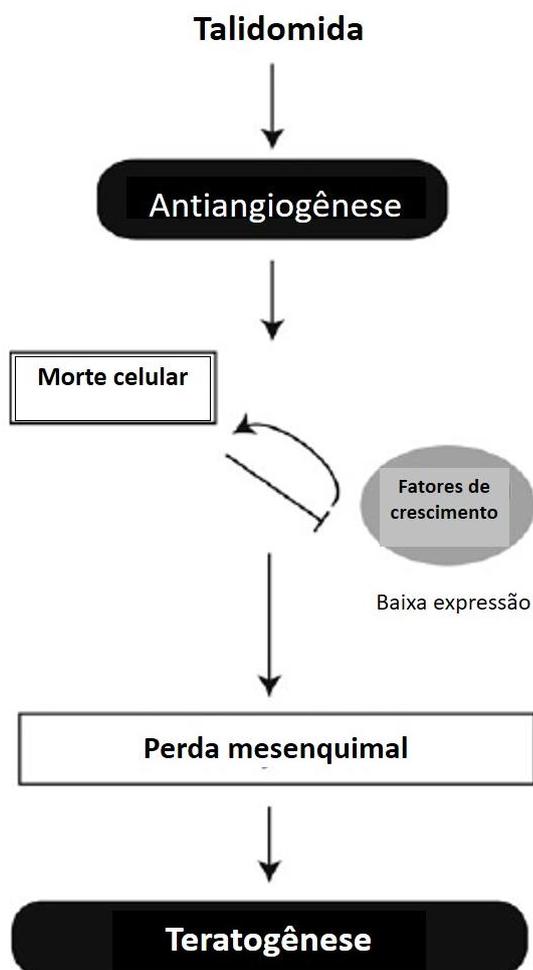


Fig. 4 – Hipótese do efeito antiangiogênico da Talidomida. (Adaptado de: ITO; ANDO; HANDA, 2011)

2.2 Segunda geração de casos e regulamentação

A utilização da Talidomida continuou ocorrendo no Brasil, mesmo após toda repercussão dos efeitos teratogênicos que a droga mostrou ocasionar e seu banimento em

nível mundial. Com isso, o aparecimento de novos casos era mais que esperado. Com o descaso do governo, descontrole de distribuição e a desinformação, a droga foi utilizada indiscriminadamente, acarretando na segunda geração de vítimas da talidomida, evento assim denominado pela Associação Brasileira de Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST) para os casos encontrados após 1965 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Somente em 1973 após uma solicitação vinda de Ralph Nader, líder norte-americano de defesa do consumidor, foi que o Brasil decidiu investigar o número de vítimas atingidas pelo uso da talidomida (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Uma ação judicial foi iniciada em 1976 contra o governo brasileiro e os laboratórios, que exigia a responsabilidade dos mesmos pelos casos ocorridos. Após uma longa disputa judicial, o governo se responsabilizou, sancionando a lei 7.070 em dezembro de 1982, concedendo pensão vitalícia, no qual os valores variavam conforme o grau de dependência refletido pela deformidade causada (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

A ABPST juntamente com o Movimento pela Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan), moveram-se para buscar o número de vítimas da segunda geração, no qual 61 casos apresentavam deformidades e histórico clínico compatíveis com a embriopatia da talidomida. Estes foram confirmados através de visitas domiciliares, laudos médicos e registros de prontuários. Também foram colhidas informações vindas dos arquivos da ABPST e do Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS) (Tabela 1) (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Segundo os estudos de casos feitos pela ABPST e Morhan, a talidomida foi indicada em sua maioria para o tratamento de Hanseníase, ocupando um percentual de 72,7% do número total de casos, enquanto o restante foi ocasionado pelo uso indiscriminado, sem prescrição médica, advindos de familiares e amigos que faziam o uso da droga. Além disto, os órgãos constataram a desinformação das mulheres quanto aos efeitos teratogênicos que a droga era capaz de ocasionar, tanto que das 44 mulheres entrevistadas, 4 estavam grávidas no momento da prescrição (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Após serem divulgados estes resultados, foi proibida a prescrição da droga para mulheres com capacidade fértil, decisão informada no Diário Oficial da União em julho de 1994 pela Portaria 63 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, gerando imensa insatisfação em diversos grupos sociais, entre eles médicos e entidades feministas

(OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Contudo, foi através destes conflitos que novos debates foram iniciados em busca de medidas para uma melhor regulamentação da droga que acabou por resultar a Portaria 160/97 da Secretaria de Sanitária, de abril de 1997 produção da Brasil, proibida e apenas a cargo públicos. proibição do uso idade fértil menopausa) e às seguintes clínicas: DST/Aids; crônico-degenerativas (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Unidade Federada	Frequência
Amazonas	1
Para	2
Maranhao	2
Ceara	1
Pernambuco	2
Bahia	3
Minas Gerais	6
Rio de Janeiro	13
Sao Paulo	9
Parana	4
Santa Catarina	1
Rio Grande do Sul	2
Mato Grosso do Sul	1
Sem informação	14
Total	61

Vigilância publicada em 28 na qual limita a talidomida no comercialização distribuição dos serviços Manteve-se a em mulheres de (menarca à limitou-se o uso condições hanseníase; doenças

PAUMGARTTEN, 2014; MORO; INVERNIZZI, 2017).

Tabela 1 - n° de casos encontrados pela ABPST e Morhan após 1965.

(Fonte: OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999)

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nosso estudo elucidou a importância da regulamentação da distribuição da Talidomida, frente aos efeitos teratogênicos que a droga é capaz de ocasionar. Ainda a maior prescrição da droga, tanto nos Estados Unidos quanto no Brasil é para o tratamento de Hanseníase, porém como dito no estudo, há um novo enfoque para as utilizações terapêuticas da droga, como tratamentos de diversos tipos de cânceres devido aos seus efeitos antiangiogênicos.

Mesmo após estudos de casos mostrarem que a Talidomida é capaz de regredir estágios de cânceres, análises laboratoriais e experimentais ainda não são capazes de definir quais são os mecanismos de ação da droga para tal. Estudos complementares são necessários para garantir tal eficácia e até mesmo a segurança da utilização da droga.

Concluimos, portanto, que a talidomida, principalmente no Brasil, necessita de uma vigilância intensa para garantir que não haverá uma nova geração de casos frente a utilização da mesma nos períodos críticos de desenvolvimento embrionário. Para além, mais estudos devem ser realizados a fim de utilizar os efeitos benéficos da droga sem que estes causem prejuízos as gestantes, uma vez que a droga apresenta sua teratogenicidade apenas nos períodos iniciais de gestação.

REFERÊNCIAS

EMA, M. et al. Fetal malformations and early embryonic gene expression response in cynomolgus monkey maternally exposed to thalidomide. *Reproductive Toxicology*. v. 29, p. 49-56, 2010.

HUI, J. Y.; HOFFMANN, M.; KUMAR, G. Embryo-fetal exposure and developmental outcome of thalidomide following oral and intravaginal administration to pregnant rabbits. *Reproductive Toxicology*. v. 48, p. 115-123, 2014.

ITO, T.; ANDO, H.; HANDA, H. Teratogenic effects of thalidomide: molecular mechanisms. *Cellular and Molecular Life Sciences*. v. 68, p. 1569-1579, 2011.

ITO, T. et al. Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. *Science*. v. 327, p. 1345-1350, mar, 2010.

KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicological Sciences*. v. 122 (1), p. 1-6, 2011.

KOWALSKI, T. W. et al. Thalidomide embryopathy: follow-up of cases born between 1959 and 2010. *Birth Defects Research*. v. 103, p. 794-803, 2015.

LARY, J. M. et al. The return of Thalidomide. Can Birth Defects Be Prevented? *Drug Safety*. v. 21(3), p. 161-169, sep. 1999.

LEANDRO, J. A.; SANTOS, F. L. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saúde e Sociedade*. v. 24, n. 3, p. 991-1005, 2015.

MILLER, M. T.; VENTURA, L.; STRÖMLAND, K. Thalidomide and misoprostol: ophthalmologic manifestations and associations both expected and unexpected. *Birth Defects Research*. v. 85, p. 667-676, 2009.

MORRE, K. L.; PERSAUD, T. V. N.; TORCHIA, M. G. *Embriologia Clínica* – 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016. 708 p.

MORO, A.; INVERNIZZI, N. A tragédia da Talidomida: a luta pelos direitos das vítimas e por melhor regulação de medicamentos. *História, Ciências, Saúde – Manguinhos*. v. 24, n. 3, p. 603-622, jul-set, 2017.

NASCIMENTO, F. A.; FOLCHINI, C.; KOWACS, P. A. Potential role of thalidomide in the management of chronic pelvic pain. Cases report. *Revista Dor*. v. 18, n. 2, p. 181-183, 2017.

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, jan-mar, 1999.

PAUMGARTTEN, F. J. R. Thalidomide and its analogues: comparative clinical efficacy and safety, and cost-effectiveness. *Cadernos de Saúde Pública*. v. 30, n. 4, p. 684-686, abr, 2014.

VARGESSON, N. Review Thalidomide-Induce Teratogenesis: History and Mechanisms. *Birth Defects Research*. v. 105, p. 140-156, 2015.

VIANNA, F. S. L. et al. Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. *Reproductive Toxicology*. v. 53, p. 63-67, 2015.

VIANNA, F. S. L. et al. The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. *European Journal of Medical Genetics*. v. 60(1), p. 12-15, 2017.

WANG, X. et al. Importance of the interaction between immune cells and tumor vasculature mediated by thalidomide in cancer treatment (Review). *International Journal of Molecular Medicine*. v. 38, p. 1021-1029, 2016.

YANG, C. S.; KIM, C.; ANTAYA, R. J. Review of thalidomide use in the pediatric population. *Journal American Academy of Dermatology*. v. 72, p. 703-711, 2015.

YANG, C. et al. Systematic review: thalidomide and thalidomide analogues for treatment of inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. v. 41, p. 1079-1093, 2015.