



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FISIOLOGIA E FARMACOLOGIA
MESTRADO PROFISSIONAL EM FARMACOLOGIA CLÍNICA**

MARIA ARACI DE ANDRADE PONTES

**PRESCRIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA TALIDOMIDA
EM ÁREA URBANA NO NORDESTE DO BRASIL**

**FORTALEZA
2007**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

MARIA ARACI DE ANDRADE PONTES

**PRESCRIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA TALIDOMIDA
EM ÁREA URBANA NO NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro

**FORTALEZA
2007**

P859p

Pontes, Maria Araci de Andrade

Prescrição e utilização da talidomida em área urbana no nordeste do Brasil / Maria Araci de Andrade Pontes. – Fortaleza, 2007.

107 f. : il.

Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia, Fortaleza-Ce, 2007

1. Talidomida – efeitos adversos 2. Anormalidades Congênitas 3. Farmacologia I. Ribeiro, Ronaldo de Albuquerque (orient.) II. Título

CDD: 615.1

MARIA ARACI DE ANDRADE PONTES

**PRESCRIÇÃO E UTILIZAÇÃO DA TALIDOMIDA
EM ÁREA URBANA NO NORDESTE DO BRASIL**

Dissertação submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica do Departamento de Fisiologia e Farmacologia da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Farmacologia

Aprovada em: 26 /10 / 2007

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro (Orientador)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof. Dr. Gerson Oliveira Penna
Universidade de Brasília – UnB

Profa. Dra. Ligia Regina Sansigolo Kerr
Universidade Federal do Ceará – UFC

Às milhares de pessoas afetadas pelo uso inadequado da talidomida no passado, e aos milhares de doentes beneficiados pelo uso seguro e racional deste medicamento hoje e no futuro.

AGRADECIMENTOS

- Agradeço, com carinho especial, ao Dr. Gerson Penna, pessoa que aprendi a respeitar e admirar especialmente pelo seu saber e gestos humanitários, por me apontar, com amizade e sabedoria, cada passo da ciência. Minha eterna gratidão!
- Aos meus pais, Osvaldo e Alzira, pela oportunidade que me deram de chegar até aqui, sempre me apoiando em todos os meus projetos. Vocês são exemplos de vida!
- Às minhas filhas, Natália, Débora, Patrícia e Bárbara, estímulo constante para a busca de novas conquistas, pelas horas de convívio que lhes foram roubadas pelo meu estudo. Acreditem, tudo isso é por vocês!
- Ao Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro, pela receptividade em orientar esta dissertação e pela confiança em mim depositada na realização deste trabalho.
- Ao meu amigo desde sempre e para sempre, Heitor Gonçalves, por um dia me haver resgatado de volta para a medicina, me abrindo as portas da dermatologia com carinho, amizade e, acima de tudo, uma relação de cumplicidade. Sou-lhe eternamente grata!
- Aos acadêmicos de medicina, Álvaro, Bruna, Gisele, Ibrahim, Ives, Thiago, Theo e Tiago, membros do Projeto de Extensão em Farmacologia (PROEF), pela ajuda imensurável na aplicação dos questionários. Sem vocês esse trabalho não seria possível!
- À Prof. Dra. Ligia Kerr, incentivadora e amiga que o estudo da Hanseníase me trouxe, por ter aceitado compor a Banca Examinadora desta dissertação e por cada conhecimento compartilhado ao longo de nosso convívio.

- Ao Prof. Dr. Paulo César Almeida, pela forma carinhosa como me ensinou a decifrar cada dado das tabelas. Meu muito obrigado!
- A minha amiga Lucy Landim, por compartilhar comigo o aprendizado da vida e as emoções que ela nos traz.
- A todos os funcionários do CDERM – Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia, em especial a Zeuda e Rita, por sua ajuda no acesso aos pacientes para as entrevistas.
- Aos colegas e professores do Mestrado Profissional em Farmacologia Clínica da Universidade Federal do Ceará, por tudo que aprendemos juntos. À Coordenadora do Curso, Dra Maria Elisabete Amaral de Moraes, pela determinação em fazer deste um curso de alto padrão.
- À bibliotecária Norma Linhares, pelo apoio na organização das referências citadas neste estudo.
- A todos os médicos e pacientes que responderam aos questionários, por sua receptividade e acolhimento.

“O saber a gente aprende com os mestres e os livros. A sabedoria se aprende com a vida e com os humildes.”

Cora Coralina

RESUMO

Prescrição e Utilização da Talidomida em Área Urbana no Nordeste do Brasil.

Maria Araci de Andrade Pontes. Orientador: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro. Dissertação de Mestrado. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Clínica. Departamento de Fisiologia e Farmacologia, UFC, 2007.

Em decorrência de novos conhecimentos sobre seu mecanismo de ação e propriedades farmacológicas, a talidomida tem sido utilizada por um número cada vez maior de profissionais, para condições clínicas as mais diversas. Devido ao alto potencial teratogênico, seu uso seguro e racional requer um acompanhamento por rigoroso programa de Farmacovigilância. Este estudo teve como objetivo avaliar o percurso terapêutico da prescrição à utilização da talidomida em área urbana no Nordeste do Brasil. Foram utilizados dados dos arquivos de receitas de um Centro de Referência para Hanseníase do Ministério da Saúde e informações obtidas através da aplicação de questionários semi-estruturados a 94 usuários e 20 médicos prescritores de talidomida, no período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de julho de 2006. A maioria dos usuários (70%) era do sexo masculino, com idade entre 41 e 65 anos (40,7%) e a principal indicação foi o Eritema Nodoso Hansênico (70%), sendo 29,4% das receitas prescritas por dermatologistas. Entre as mulheres entrevistadas, mais da metade estava em idade fértil, 85% utilizam método contraceptivo, sendo a laqueadura tubária em 47%. O risco de teratogenicidade é alertado ao paciente por 85% dos prescritores. O medicamento foi considerado eficaz para 70,9% dos usuários entrevistados e a sonolência foi referida como efeito adverso para 80% deles. Conclui-se que a talidomida é utilizada principalmente para as indicações oficiais do Ministério da Saúde, entretanto é evidente a ampliação do seu uso clínico para numerosas condições *off label*, com eficácia considerável e efeitos adversos leves a moderados. Apesar dos prescritores preocuparem-se com a anticoncepção durante e após o tratamento, quando a talidomida é utilizada em mulheres com risco de gravidez; as determinações da ANVISA quanto à prescrição e ao uso da talidomida não vêm sendo adequadamente seguidas, observando-se que os usuários são pouco informados quanto aos efeitos adversos do medicamento, tornando premente a necessidade da regulamentação da Lei 10.651, dentro da nova realidade de utilização da talidomida, tornando seu uso clínico racional e controlado.

Palavras chaves: Talidomida, Farmacovigilância, Teratogenicidade.

ABSTRACT

Prescription and Use of Thalidomide in North-Eastern Urban Area of Brazil.

Maria Araci de Andrade Pontes. Advisor: Prof. Dr. Ronaldo de Albuquerque Ribeiro. Master's Dissertation. Post-Graduation Program in Clinical Pharmacology. Department of Physiology and Pharmacology, UFC, 2007.

In result of new knowledge on its mechanism of action and pharmacological properties, thalidomide has been used for a number each bigger of professionals, for most diverse clinical conditions. Because of its high teratogenical potential, its safe and rational use requires an accompaniment for rigorous program of pharmacovigilance. The objective of this study was to evaluate the therapeutical prescription and the use of thalidomide in north-eastern urban area of Brazil. The data were gotten from the prescription archives of a Center of Reference for Leprosy of the Health Department and information gotten through the application of half-structuralized questionnaires the 94 users and 20 medical prescrites of thalidomide, during the period of January 2005 to July 2006. The majority of the users (70%) were men, with age between 41 and 65 years (40.7%), the main indication was the Erythema Nodosum Leprosum (70%), and 29.4% of prescriptions were prescribed for dermatologists. Between the interviewed women, more than the half were in fertile age, 85% use contraceptive method, it being the tubal ligation in 47%. Teratogenicity risk is alerted to the patient by 85% of the prescrites. The medicine was considered efficient for 70.9% of the interviewed users and the sleepiness was related as adverse effect for 80% of them. It is concluded that thalidomide is used mainly for the official indications of the Health Department, however is evident the magnifying of its clinical use for numerous conditions off label, with considerable effectiveness and light or moderate adverse effects. Although the prescrites were worried about the contraception during the treatment, when thalidomide is used in women with pregnancy risk; the determination of the ANVISA about prescription and use of thalidomide has not being adequately followed, observing that the users are inadequately informed about the adverse effect of the medicine. It's urgent the necessity of the regulation of Law 10,651, inside of the new reality of use of thalidomide, in order to its rational and controlled clinical use.

Key Words: Thalidomide, Pharmacovigilance, Teratogenicity

LISTA DE FIGURAS, QUADROS E GRÁFICOS

Figura 1	Gráfico demonstrando a relação entre o nascimento de crianças com má-formações típicas da talidomida e as vendas do medicamento na Alemanha.....	18
Figura 2	Enantiômetros da talidomida.....	20
Figuras 3 e 4	Eritema Nodoso Hansênico (ENH).....	25
Figura 5	Mecanismos de ação da talidomida no mieloma múltiplo. Richardson P et al. Mayo Clin Proced, 2004.....	27
Figuras 6 e 7	Lúpus cutâneo pré e pós-talidomida.....	29
Figura 8	Imunologia da Doença Enxerto versus Hospedeiro. Silva MM et al. An Bras Dermatol, 2005.....	31
Figuras 9 e 10	Úlceras aftosas orais associadas a AIDS – pré e pós-talidomida	33
Quadro 1	Eficácia da talidomida <i>versus</i> dose diária.....	36
Quadro 2	Doenças e sintomas correlatos tratados com Talidomida isolada ou em combinação com outras drogas - Taxas de cura parcial ou total.....	37
Quadro 3	Efeitos adversos da talidomida.....	38
Quadro 4	Correlação entre o momento da exposição à talidomida e o tipo de malformação produzida.....	39
Quadro 5	Uso terapêutico da talidomida em alguns países (exceto uso <i>off label</i>).....	46
Quadro 6	Resumo das restrições de uso da talidomida em alguns países	46
Gráfico 1	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo – CDERM, 2005.....	52
Gráfico 2	Distribuição dos usuários de talidomida segundo sexo e idade – CDERM, 2005.....	53
Gráfico 3	Distribuição dos usuários de talidomida segundo local de atendimento – CDERM, 2005.....	53
Gráfico 4	Distribuição dos médicos prescritores de talidomida, segundo área de atuação – CDERM, 2005.....	55

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo indicação clínica - CDERM, 2005.....	54
Tabela 2	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo características sócio-demográficas – Fortaleza, 2005.....	56
Tabela 3	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo características de utilização do fármaco – Fortaleza, 2005.....	57
Tabela 4	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo eficácia do tratamento e indicação clínica – Fortaleza, 2005.....	59
Tabela 5	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo efeitos adversos referidos e indicação clínica – Fortaleza, 2005.....	59
Tabela 6	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e idade Fortaleza, 2005.....	60
Tabela 7	Distribuição dos usuários de talidomida, sexo feminino, segundo idade e realização de teste de gravidez – Fortaleza, 2005.....	60
Tabela 8	Distribuição das usuárias de talidomida, sexo feminino, idade de 10 a 49 anos, segundo prevenção de gravidez – Fortaleza, 2005.....	60
Tabela 9	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e indicação clínica – Fortaleza, 2005.....	61
Tabela 10	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo conhecimento sobre o fármaco – Fortaleza, 2005.....	62
Tabela 11	Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e informações sobre efeitos adversos – Fortaleza, 2005.....	64
Tabela 12	Distribuição dos profissionais entrevistados segundo área de atuação – Fortaleza, 2005.....	64
Tabela 13	Distribuição dos profissionais entrevistados segundo as indicações clínicas referidas para prescrição da talidomida – Fortaleza, 2005.....	65
Tabela 14	Distribuição dos profissionais segundo informações sobre a legislação para uso da talidomida – Fortaleza, 2005.....	65
Tabela 15	Distribuição dos profissionais segundo abordagem dos efeitos adversos da talidomida junto aos pacientes – Fortaleza, 2005.....	66
Tabela 16	Distribuição dos profissionais segundo solicitação de exames na prescrição de talidomida – Fortaleza, 2005.....	67
Tabela 17	Distribuição dos profissionais segundo variáveis de prescrição da talidomida – Fortaleza, 2005.....	68
Tabela 18	Distribuição dos profissionais segundo prescrição da talidomida para mulheres em idade fértil – Fortaleza, 2005.....	69

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

%	Porcentagem
<	Menor que
>	Maior que
AFSSAPS	Agencia Francesa de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde
AIDS	Acquired Immunodeficiency Syndrome
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde
AR	Artrite Reumatóide
bFGF	Basic Fibroblast Growth Factor
CD4	Cluster of differentiation 4
CD8	Cluster of differentiation 8
CDERM	Centro de Referencia em Dermatologia Dona Libânia
CNMM	Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CONEP	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
DEH	Doença Enxerto <i>versus</i> Hospedeiro
DNA	Deoxyribonucleic acid
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
ELAM-1	Endothelial-Leukocyte Adhesion Molecule-1
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
FDA	Food and Drug Administration
HC-ICC	Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará
HEMOCE	Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará
HGF	Hepatocyte Growth Factor
HGF	Hospital Geral de Fortaleza
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HUWC	Hospital Universitário Walter Cantídio
ICAM-1	Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN	Interferon
IgA	Imunoglobulina A
IgG	Imunoglobulina G
IL	Interleucina
INFARMED	Instituto Nacional de Farmácia e do Medicamento

LECC	Lupus Eritematoso Cutâneo Crônico
mcg	Micrograma
mg	Miligrama
ml	Mililitro
MM	Mieloma Múltiplo
MS/SVS	Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PG	Prostaglandina
PRMP	Pharmion Risk Management Program
RNA	Ribonucleic Acid
β -HCG	beta-Human Chorionic Gonadotropin
STEPS	System for Thalidomide Education and Prescribing Safety
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Tumor Necrosis Factor
UFC	Universidade Federal do Ceará
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
1.1 Histórico	16
1.2 Propriedades Estruturais e Farmacocinéticas	20
1.3 Mecanismo de Ação	21
1.4 Uso Terapêutico	24
1.4.1 Eritema nodoso hansênico.....	24
1.4.2 Mieloma múltiplo.....	26
1.4.3 Lupus eritematoso.....	28
1.4.4 Doença enxerto <i>versus</i> hospedeiro.....	29
1.4.5 Síndrome da imunodeficiência humana adquirida.....	31
1.4.6 Síndrome de Behçet.....	33
1.4.7 Artrite reumatóide.....	34
1.4.8 Talidomida em outras doenças.....	35
1.5 Efeitos Adversos	37
1.5.1 Teratogenicidade.....	38
1.5.2 Neuropatia periférica.....	40
1.5.3 Outros efeitos adversos.....	40
1.6 Farmacovigilância	41
1.7 Legislação Quanto ao Uso da Talidomida	42
1.7.1 Legislação brasileira.....	42
1.7.2 Legislação internacional.....	44
2 JUSTIFICATIVA	47
3 OBJETIVOS	48
3.1 Objetivo Geral	48
3.2 Objetivos Específicos	48
4 MATERIAIS E MÉTODOS	49
4.1 Desenho do Estudo	49
4.2 Local do Estudo	49
4.3 População do Estudo	49
4.4 Cálculo da Amostra	50
4.5 Coleta de Dados	50
4.6 Análise dos Dados	51

4.7 Aspectos Éticos.....	51
5 RESULTADOS.....	52
5.1 Dados de registro de distribuição de Talidomida – CDERM.....	52
5.2 Perfil dos Usuários de Talidomida.....	55
5.2.1 Caracterização sócio-econômica demográfica.....	55
5.2.2. Utilização do fármaco.....	57
5.2.3 Caracterização do conhecimento sobre o fármaco pelos usuários.....	61
5.3 Perfil dos Profissionais Prescritores.....	64
6 DISCUSSÃO.....	70
7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES.....	76
REFERÊNCIAS.....	77
ANEXOS.....	86

1 INTRODUÇÃO

Depois de décadas de estigma, o uso de medicamentos à base de talidomida torna-se cada vez mais freqüente para um número maior de aplicações clínicas. Diante dos avanços no conhecimento científico, a talidomida vem sendo prescrita por um número cada vez maior de profissionais, em várias especialidades médicas, para condições clínicas as mais diversas. No Brasil, a principal delas continua sendo o tratamento dos estados reacionais da hanseníase, mas novas possibilidades de tratamentos estão surgindo, gerando discussões no Governo, no Congresso Nacional e na sociedade organizada.

Se, de um lado, a talidomida, além de possibilitar o manuseio adequado de pacientes com eritema nodoso hansênico (ENH), tem se mostrado uma excelente opção terapêutica para pacientes com diferentes tipos de neoplasias, doenças do tecido conjuntivo, AIDS, afecções dermatológicas, entre outras condições, de outro, tem o potencial de, se mal utilizada, promover teratogenia e outros efeitos adversos indesejados.

Ao mesmo tempo observamos uma alta prevalência de auto-medicação no Brasil, onde o próprio paciente decide qual fármaco utilizar, através da orientação de pessoas não habilitadas, como amigos, familiares ou balconistas da farmácia. O risco dessa prática encontra-se correlacionado com o grau de instrução e informação dos usuários sobre medicamentos, bem como com a acessibilidade dos mesmos ao sistema de saúde (ARRAIS et al., 1997), observando-se que mesmo medicamentos não comercializados em farmácias podem potencialmente ser ingeridos ocasionalmente por familiares de pacientes, se o usuário não for adequadamente esclarecido. Esta atitude torna-se particularmente relevante quando nos referimos a medicamentos com efeitos benéficos sobre queixas usuais da população, tais como dores e insônia, como a talidomida.

Tendo como pressuposto que a compreensão sobre saúde e doença pode variar em diferentes contextos, ambientes e culturas, e que estes fatores podem afetar a compreensão das recomendações transmitidas pelos profissionais dos serviços de saúde e a adesão ou não dos sujeitos às mesmas, ressalta-se a importância de se avaliar o conhecimento que os pacientes que fazem uso da talidomida tem sobre o potencial teratogênico da mesma e sobre as medidas de

proteção recomendadas, e as conseqüências disto para o comportamento de autocuidados e aderência a estas medidas.

Uma análise dos registros de um Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária, situado no Nordeste do Brasil, mostrou uma média de 7750 comprimidos de talidomida distribuídos a cerca de 100 pacientes a cada mês. A prescrição foi realizada por aproximadamente 70 profissionais de diversas especialidades médicas, para 16 doenças diferentes.

Como visto o processo de reabilitação da talidomida, iniciado em 1965, vem se consolidando a cada dia, em decorrência de novos conhecimentos sobre seu mecanismo de ação e propriedades farmacológicas, com novas indicações clínicas sendo incorporadas, além das situações que a literatura médica já consagrou, com inegável avanço terapêutico para incontáveis pacientes.

A questão que se coloca agora não é mais se a talidomida tem indicação nesta ou naquela situação, ou se deve ou não estar acessível para uso em mulheres em idade fértil, mas sim o que pode ser feito para assegurar sua aplicação de maneira eficiente e segura.

Portanto, para que a talidomida possa ser utilizada de forma segura, necessário se faz que, paralelamente aos estudos de cunho predominantemente biológico, centrados na farmacologia e na clínica, sejam desenvolvidas pesquisas com um enfoque mais amplo, que possam estabelecer um perfil da distribuição e utilização da droga, fornecendo informações sobre o contexto sócio-cultural de seu uso, e subsidiando recomendações e estratégias para a organização dos serviços no que diz respeito à distribuição e utilização deste fármaco.

1.1 Histórico

A talidomida, ou ftalimidoglutarimida, foi descoberta por uma série de fatores fortuitos e primeiramente relatada por Wilhelm Kunz, em 1953. Sua síntese foi realizada na indústria farmacêutica alemã Chemie Grünenthal, como um análogo estrutural da glutetimida, cujo perfil sedativo-hipnótico foi bem caracterizado (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001). Em 1956 foi introduzida no mercado alemão, tendo como principal propriedade a capacidade de provocar um sono profundo e

duradouro sem causar efeitos indesejáveis no dia seguinte (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999). Posteriormente passou a ser amplamente comercializada no Reino Unido e em outros países europeus, asiáticos, no Canadá e na América do Sul, para uso como sedativo, hipnótico e agente anti-náuseas, indicada no alívio do mal estar matinal comum em gestantes (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001).

Uma característica importante naquela época foi a alegada baixa toxicidade, uma vez que os estudos preliminares em nível laboratorial realizados com ratos, cobaias e coelhos não mostraram taxas de letalidade significativas, mesmo utilizando altas doses (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962). Generalizando para humanos os resultados obtidos em laboratório, a Grünenthal lançou o medicamento no mercado como uma droga inteiramente segura, que passou a ser consumida como produto de venda livre, sem prescrição médica, transformando-se rapidamente em um dos medicamentos líderes de vendas na Alemanha. Paralelamente ao crescimento das vendas, começaram a surgir os primeiros relatos médicos sobre reações adversas, incluindo constipação intestinal, tonteados, sensação de ressaca, perda de memória e polineurites, entre outras (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962).

A partir de 1959, inicialmente na Alemanha, Reino Unido e Austrália, começaram a surgir relatos médicos sobre o aumento da incidência de nascimentos de crianças com um tipo peculiar de malformação congênita, caracterizada pelo desenvolvimento defeituoso dos ossos longos dos braços e pernas. A essa síndrome foi dado o nome de focomelia, pela semelhança daquelas crianças com a forma externa das focas (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962). Entretanto, foi em novembro de 1961, que Lenz, após apresentação de 34 casos de recém-natos com graves deformidades de extremidades, em pesquisa realizada por Pfeiffer & Kosenow, levantou publicamente a possibilidade de tais anomalias terem sido provocadas pelo consumo de talidomida durante a gestação (MELLIN; KATZENSTEIN, 1962). Ao ser caracterizada a associação do uso da talidomida com malformações congênitas, sobretudo focomelia, o medicamento foi imediatamente retirado do mercado, deixando cerca de 12 mil crianças, nascidas entre 1959 e 1961, com graves sequelas em várias partes do mundo, notadamente na Alemanha e Inglaterra. Ficou assim bem estabelecido o potencial teratogênico da talidomida.

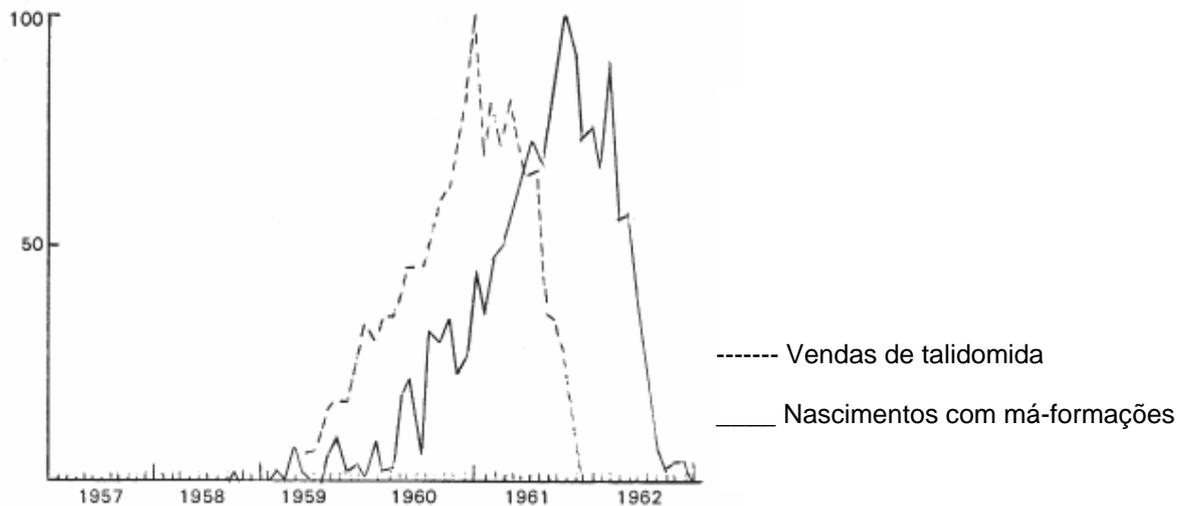


Figura 1 – Gráfico demonstrando a relação entre o nascimento de crianças com má-formações típicas da talidomida e as vendas do medicamento na Alemanha

Embora o dermatologista brasileiro Osmar Mattos tenha utilizado talidomida, com sucesso, em um paciente com Prurigo Nodular de Hyde em 1963, ele somente relatou esse fato dez anos depois no Boletim do Serviço Nacional de Leprologia. Coube, portanto ao dermatologista israelense Sheskin (1965), o primeiro relato na literatura que prescreveu a talidomida como sedativo em seis pacientes portadores de eritema nodoso hansênico (ENH), observando fortuitamente acentuada redução da dor e do processo inflamatório associado, com as lesões apresentando franca melhora em poucas horas.

Tais resultados foram reproduzidos e confirmados em São Paulo, no mesmo ano, por Sampaio e Proença (1966). Este intrigante perfil antiinflamatório incentivou diversos grupos de pesquisas ao estudo do provável mecanismo de ação relacionado às ações benéficas da talidomida sobre o ENH. Desde então tem havido crescente interesse na aplicação desta droga como imunomodulador, e seu uso tem sido descrito em uma variedade de doenças dermatológicas e outras condições médicas, além do ENH, tais como aftose oral recorrente, prurigo nodular, doença de Behçet, doença do enxerto versus hospedeiro, prurido actínico, lúpus eritematoso discóide, sarcoidose, infiltradas linfocítico de Jessner, pioderma gangrenoso, sarcoma de Kaposi, nevralgia pós-herpética, mieloma múltiplo, entre outras, com resultados promissores (AZULAY, 2004).

No Brasil a talidomida continuou sendo comercializada, mesmo após seu banimento em nível mundial, até 1962, quando foi então retirada do mercado. Posteriormente, a partir de 1965 voltou a ser utilizada no território brasileiro, exclusivamente para o programa de controle da hanseníase do Ministério da Saúde.

Em 1988 surgiram relatos de casos de portadores da síndrome da talidomida nascidos após 1965, que foram objeto de investigação, que revelou 61 casos da chamada segunda geração da talidomida, segundo dados divulgados em 1993 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999). Uma das conseqüências da divulgação dos resultados dessa pesquisa no Brasil foi a proibição da prescrição de talidomida para mulheres em idade fértil, em todo o território nacional, que se deu por intermédio da Portaria 63 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde (ANVISA), publicada no Diário Oficial da União de 06 de julho de 1994 (BRASIL, 1994).

Tal medida, de caráter restritivo, gerou profundo conflito com entidades representativas dos portadores da síndrome da talidomida de um lado, conclamando por um maior rigor na vigilância da produção, comercialização, prescrição, dispensação e uso do referido medicamento e, de outro lado, os médicos, que se sentiram tolhidos na sua liberdade de prescrição e grupos de mulheres acometidas por doenças graves que se viram discriminadas no seu direito de acesso à talidomida (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999). Este conflito pode ter originado a Lei 10.651 de 16 de abril de 2003, ainda não regulamentada pela ANVISA (BRASIL, 2003).

Visando estabelecer um consenso, criou-se um grupo de trabalho composto por diferentes especialidades médicas e entidades da sociedade civil organizada, que debateram em especial sobre a necessidade de medidas de caráter restritivo e a possibilidade de poder ser utilizada a talidomida em casos com indicação clínica precisa. Desde então, as normas da ANVISA referentes à talidomida, têm sofrido um processo constante de revisão, que visa adequar a regulamentação do uso da droga no Brasil aos avanços do conhecimento científico.

1.2 Propriedades Estruturais e Farmacocinéticas

A talidomida (N-alfa-ftalimido-glutarimida) é um derivado sintético do ácido glutâmico. A metodologia sintética empregada na sua obtenção explorou, numa primeira etapa, a condensação do ácido glutâmico com o anidrido ftálico, seguida da etapa chave da estratégia sintética, que consistiu na condensação do intermediário ftalimídico com amônia em temperatura elevada (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001). É uma molécula simples, com dois sistemas de anéis, o esquerdo ou ftalimida e o direito ou glutarimida. De acordo com Eriksson et al. (1995) o átomo de carbono 3' na estrutura da glutarimida é assimétrico e, por isso, pode existir nas formas opticamente ativas D(+) ou L(-). A mistura racêmica é a forma comercialmente utilizada e pode haver diferença na terapêutica ou nos efeitos adversos entre as formas D(+) e L(-). Permanece desconhecida a possibilidade de cada enantiômero ter propriedades clínicas distintas. Do ponto de vista prático, tentar separar os vários efeitos farmacológicos da talidomida usando um enantiômero puro torna-se sem sentido, pois as formas (+) e (-), quando administradas separadamente, sofrem rápida interconversão *in vivo* e *in vitro*.

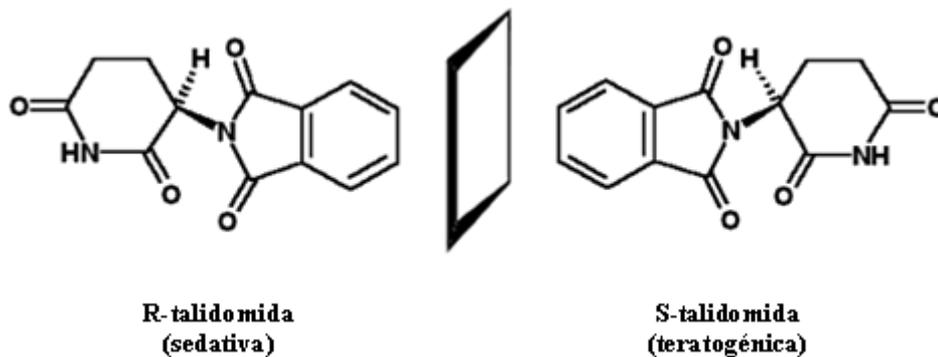


Figura 2 – Enantiômeros da Talidomida

A molécula da talidomida contém quatro uniões amidas suscetíveis de ruptura hidrolítica. É muito insolúvel em água, com lenta absorção após administração oral e sofre rápida degradação em pH fisiológico e em soluções alcalinas. Após uma dose única de 200 mg alcança concentrações de pico de 1,2mcg/ml em 4,4 horas. O volume de distribuição é de 120 litros, sua meia-vida de absorção é de 1,7horas e a de eliminação é de 8,7 horas. Seu metabolismo se faz

por hidrólise não enzimática e em um pequeno percentual em nível hepático através do sistema P-450. Sua excreção é mínima pelos rins e pode atravessar a placenta em animais gestantes. Não são encontrados metabólitos na urina ou no plasma, mas a própria talidomida pode ser detectada no plasma por mais de 24 horas após uma única dose. (CHEN et al., 1989 ; TSENG; PAK; WASHENIK, 1996 ; CALDERON; ANZILOTTI; PHELPS, 1997).

1.3 Mecanismo de Ação

A talidomida é uma droga com propriedades anti-inflamatórias, imunomoduladoras, e anti-angiogênicas, além de possuir efeito hipno-sedativo e teratogênico. Não se tem identificado um mecanismo único que explique todos os efeitos terapêuticos e clínicos da talidomida. As propriedades hipno-sedativas são mais provavelmente mediadas por seu anel glutarimida. A talidomida age por mecanismo diferente dos barbitúricos, provavelmente envolvendo ativação do centro do sono no cérebro. Mesmo em grandes doses, não causa incoordenação ou depressão respiratória (PENNA; PINHEIRO; HAJJAR, 1999).

Três décadas de investigação imunológica demonstraram que a talidomida atua modulando a síntese de citocinas pelos monócitos sanguíneos, particularmente do fator de necrose tumoral (TNF-alfa). Em 1982, foi provado que a talidomida inibe a fagocitose em polimorfonucleares em cultura e a quimiotaxia de monócitos, sugerindo explicação para suas propriedades anti-inflamatórias (BARNHILL; DOLL; MILLIKAN, 1982). Em 1991, Sampaio et al., resgataram a talidomida para o moderno arsenal terapêutico, com a demonstração de que era um potente inibidor de TNF-alfa em monócitos humanos *in vitro*. Mais tarde este efeito foi demonstrado *in vivo*. O mecanismo de ação para este efeito provavelmente deve-se a um aumento na degradação do RNA mensageiro desta citocina (SAMPAIO et al., 1991; TRAMONTANA et al., 1995). Diversos estudos têm confirmado a ação da talidomida em processos inflamatórios, através da inibição da produção de TNF-alfa (RIBEIRO et al., 2000; LIMA et al., 2005; VALE et al., 2006). Esse é um achado promissor, pois permite que mecanismos inflamatórios envolvendo esta citocina

sejam modulados e que doenças por ela mediadas sejam controladas (PENNA; PINHEIRO; HAJJAR, 1999).

O TNF-alfa possui um papel muito importante na regulação da imunidade do hospedeiro na resposta inflamatória às infecções. Suas principais ações biológicas são: a) aumento da adesão de neutrófilos, monócitos e linfócitos ao endotélio; b) ativação de mecanismos inflamatórios e microbicidas dos neutrófilos e macrófagos; c) estimulação dos fagócitos e outras células para a produção de citocinas, como a IL-1, IL-6 e o próprio TNF-alfa; d) coestimulação para ativação dos linfócitos T e produção de anticorpos pelos linfócitos B; e) indução da expressão de moléculas de adesão ICAM-1, VCAM-1 e ELAM-1 pelas células endoteliais, aumentando a interação leucócito-endotélio, estimulando a resposta inflamatória; f) ativação do sistema de coagulação por alterar o equilíbrio das atividades procoagulantes e anticoagulantes do endotélio vascular; g) atuação como pirógeno endógeno, induzindo o surgimento de febre (ABBAS, LICHTMAN, 2005).

São várias as fontes de produção de TNF-alfa, dentre elas os fagócitos mononucleares, linfócitos T, células citotóxicas naturais, mastócitos, ceratinócitos e macrófagos dérmicos (HELLMAN; DUKE; TUCKER, 1969). Em algumas patologias, sua produção e ação estão ampliadas, resultando na ocorrência dos efeitos biológicos citados de forma exacerbada, levando a febre, debilidade e perda de peso progressiva. A inibição seletiva da produção de TNF-alfa faz da talidomida a droga ideal para o tratamento de condições inflamatórias nas quais a toxicidade induzida pelo TNF-alfa é observada e em que a imunidade celular necessita ser mantida intacta, tais como tuberculose e AIDS, além das reações hansênicas (KLAUSNER et al., 1996).

Além da inibição de TNF-alfa dos monócitos, a talidomida inibe a produção de IL-1b, IFN-gama, e IL-12, e favorece a produção de IL-4 e IL-5 (TSENG; PAK; WASHENIK, 1996). Foi comprovada ainda uma inibição dose-dependente da quimiotaxia e da fagocitose dos neutrófilos e monócitos (BARNHILL et al., 1980), além de um aumento na relação de linfócitos T CD8/CD4, pela diminuição dos linfócitos T helpers circulantes (SHANNON; EJIGU; HAILE, 1992).

Estudos observaram um prolongamento da sobrevivência de alguns enxertos homólogos (HELLMAN; DUKE; TUCKER, 1969) e um efeito supressor das reações de enxerto contra hospedeiro, tanto agudas como crônicas nos modelos animais.

Por outro lado, não se encontrou nenhum efeito modulador nas reações de hipersensibilidade tardia. A talidomida é ainda antagonista direta das prostaglandinas (Pg) E2 e F2, da histamina, da 5-hidroxitriptamina e da acetilcolina, sem observar-se inibição da síntese de prostaglandinas ou leucotrienos (OCHONISKY; REVEUZ, 1994).

Em 1994, D'Amato et al., observaram outra propriedade da talidomida: a inibição da angiogênese em um modelo de córnea de coelho. Foi sugerido que esse efeito baseia-se no bloqueio da ação de potentes fatores angiogênicos como o fator de crescimento fibroblástico (bFGF) e o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF). Em revisão feita por Rajkumar et al. (2000), observou-se que as células malignas secretam diversas citocinas angiogênicas, como VEGF, bFGF e HGF (*hepatocyte growth factor*). O VEGF atua como potente indutor da permeabilidade vascular e como mitógeno específico de células endoteliais.

Esta propriedade da talidomida abre a possibilidade de seu uso no tratamento de condições em que ocorre uma angiogênese patológica, tais como retinopatia diabética, degeneração macular, hemangiomas infantis e tumores sólidos. A inibição da angiogênese, poderia ainda explicar o efeito teratogênico da talidomida, pela inibição da formação de novos vasos sanguíneos durante o desenvolvimento embrionário das extremidades.

A talidomida aumenta o efeito anti-tumoral de alguns agentes usados para o tratamento das neoplasias, com a proporção de cura do tumor aumentando significativamente. Tem sido utilizada no tratamento do câncer de próstata hormônio-refratário, câncer de mama metastático, sarcoma de Kaposi, glioma, entre outras neoplasias (CHING et al., 1995; AHUJA et al., 2004).

Em 1992, demonstrou-se que a talidomida tem a propriedade de reduzir a replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV) em monócitos de pacientes infectados (POLI; KINTER; JUSTEMENT, 1992). Trabalhos anteriores atribuíam relevante papel do TNF-alfa na ativação do HIV, sendo esta citocina importante na replicação viral, na disseminação da infecção e na expressão gênica viral, o que justifica o uso, nessa doença, de drogas que modulam o TNF-alfa. A redução dos níveis de TNF-alfa correlaciona-se com a queda da carga viral em pacientes infectados com o vírus da imunodeficiência humana (POLI; KINTER; JUSTEMENT, 1990, 1992). Em trabalhos comparativos foi descrito que doses terapêuticas de

talidomida promovem a proliferação e migração *in vitro* dos queratinócitos humanos, com um aumento de IL-8 entre 2 a 4 vezes ao encontrado nos controles; esta citocina promove a motilidade destas células, o que explicaria a utilidade da talidomida no tratamento de enfermidades com alterações da epitelização, como a síndrome de Behçet, estomatite aftosa recorrente (relacionada ou não com AIDS), pioderma gangrenoso, e eventualmente em processo ulcerativos crônicos (NASCA, 1999).

1.4 Uso Terapêutico

1.4.1 Eritema nodoso hansênico

A hanseníase é doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, parasita intracelular de macrófagos e células de Schwann de nervos periféricos. Está dividida em duas formas polares (tuberculóide e lepromatosa) e dois grupos instáveis (indeterminada e dimorfo) (RIDLEY; JOB, 1985). A forma tuberculóide é encontrada em pacientes com um grande número de células imunes mediadoras contra o bacilo, onde este é raramente encontrado nas lesões. No outro extremo está a forma lepromatosa, que tem um baixo número de células imunes mediadoras contra o bacilo e este cresce profundamente na pele e nos nervos periféricos. O grupo de pacientes dimorfos apresenta características comuns às outras duas. Os pacientes com a forma lepromatosa têm um defeito na imunidade celular e não reconhecem os antígenos de *Mycobacterium leprae* como estranhos, possuindo assim uma diminuição na produção de interferon gama o que produz uma inadéqua ativação de macrófagos (NATHAN et al., 1986). Estes eventos dão lugar a uma replicação incontrolada da bactéria dentro dos macrófagos da pele e células de Schwann dos nervos periféricos. A interleucina 2 (IL-2) e INF-gama são as principais citocinas que ativam os macrófagos para a eliminação de parasitos intra-celulares, e estão ambas diminuídas na hanseníase lepromatosa (KAPLAN, 1993).

De acordo com Partida-Sanchez et al. (1998) a doença também é caracterizada por dois estados reacionais: tipo 1 ou reação reversa e tipo 2, cuja

manifestação clínica mais freqüente é o eritema nodoso hansênico (ENH). A reação tipo 2 ocorre em pacientes multibacilares, incluindo os lepromatosos e os dimorfos. Clinicamente, o ENH é caracterizado pelo aparecimento de nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis, por vezes dolorosos. Ocorrem lesões eritematosas com formações de vesículas, bolhas, evoluindo muitas vezes para ulcerações. Manifestações sistêmicas como febre, adenomegalia, perda de peso, artralgia, mialgia, dor e sensibilidade dos nervos podem ocorrer (Figuras 3 e 4)



Figuras 3 e 4 – Eritema Nodoso Hansênico (ENH)

Níveis séricos elevados de TNF-alfa tem sido encontrados em pacientes com ENH sistêmico, com correlação positiva entre a intensidade do estado inflamatório e níveis da citocina (SARNO et al., 1991). O TNF alfa, assim como a IL1, são citocinas inflamatórias com ação sinérgica sobre o endotélio capilar, levando a um aumento na permeabilidade durante a reação inflamatória *in vivo* e ensaios *in vitro*. Após a terapêutica com talidomida, os pacientes mostram redução dos níveis séricos de TNF-alfa, redução do infiltrado dérmico de polimorfonucleares e de linfócitos T, e da expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade H nos ceratinócitos (SAMPAIO et al., 1993).

Desde sua reintrodução por Sheskin (1965), a talidomida passou a ser o tratamento eletivo do ENH, associada ou não à corticoterapia (PENNA et al., 2005). A talidomida não tem uma atividade direta sobre a bactéria. Sua principal ação se deve à redução da produção de TNF-alfa, através do bloqueio do RNA mensageiro que comanda a produção desta citocina (MOREIRA et al., 1993). O efeito da talidomida em reduzir os níveis séricos de TNF-alfa ocasiona a melhora das

manifestações locais e sistêmicas do ENH, inibindo a migração de células inflamatórias em direção às lesões (SAMPAIO et al., 1991). Em 1992, Shannon, Ejigu e Haile reportaram que a talidomida diminui a relação de linfócitos CD4/CD8 no sangue de pacientes.

Em seguimento em longo prazo, a velocidade de condução motora no nervo ulnar melhorou em 48 h e retornou a níveis próximos dos normais após duas semanas de tratamento com talidomida, sustentando seu efeito benéfico na neurite reacional ou na polineurite, presentes nas reações tipo 1 e 2 da hanseníase (SHESKIN; MAGORA; SAGHER, 1969). A aprovação da talidomida com indicação para o ENH foi recomendada por uma divisão do FDA em setembro de 1997 (NIGHTINGALE, 1998), após confirmação da sua efetividade no tratamento de pacientes com ENH, no U.S. Public Health Service (USPHS) Hospital, em Carville, Louisiana, em estudo feito com 102 pacientes, dos quais cerca de 70% a 80% responderam ao tratamento com a talidomida, obtendo melhora nas lesões da pele (TRAUTMAN et al., 1981). Em um estudo realizado pela OMS em quatro países, se estabeleceu a superioridade da talidomida sobre a aspirina no ENH (IYER et al., 1971), sendo hoje o fármaco de escolha com efeito terapêutico excelente nestas reações. (PENNA; PINHEIRO; HAJJAR, 1999).

1.4.2 Mieloma Múltiplo

De acordo com White (1996) o Mieloma Múltiplo (MM) é uma proliferação maligna descontrolada de plasmócitos. Caracteriza-se pela presença, no soro, de uma imunoglobulina monoclonal, anemia e lesões osteolíticas. Esta proteína também é chamada de paraproteína, proteína M (fator) ou proteína do mieloma. De todos os pacientes com mieloma, cerca de 50% apresentam a paraproteína IgG e 25% a IgA (FUNDENBERG et al., 1980).

Atualmente, a terapia disponível para o tratamento do mieloma múltiplo (MM) pode ocasionar uma temporária regressão da doença, mas o que se tem observado é que esta tem tido um curso fatal (ANSERSON et al., 1999). De acordo com Barlogie et al. (1999) e Grosbois et al. (2002), poucos fármacos têm se mostrado eficazes para o tratamento do MM. Esteróides e agentes alquilantes, principalmente o melfalano e a ciclofosfamida, parecem ter um efeito anticancerígeno significativo. A talidomida parece ser o primeiro fármaco a

demonstrar uma importante atividade clínica no MM nos últimos 20 anos e, por isso, pode ser considerada como um tratamento alternativo para os pacientes tratados com terapia convencional ou aqueles submetidos a transplantes (RAJKUMAR et al., 2000). O benefício da talidomida para pacientes com MM pode ser devido à sua habilidade em inibir o crescimento de novos vasos sanguíneos (angiogênese), fenômeno observado em muitos tumores. O crescimento destes novos vasos sanguíneos aumenta o suprimento de sangue para o tumor, alimentando assim as suas células. Estudos sobre o uso da talidomida em pacientes com MM recidivo e avançado mostram que pacientes tratados inicialmente com doses de 200 mg/d de talidomida, até um máximo 800 mg/d, de acordo com a tolerância de cada paciente e o decorrer do tratamento, apresentam um declínio nos níveis da paraproteína, evidenciando assim uma resposta dos pacientes ao tratamento (RAJKUMAR et al., 2000; JULIUSSON et al., 2000; KNELLER et al., 2000). Segundo Kneller et al. (2000) o tratamento foi bem tolerado. Alguns pacientes, devido aos efeitos adversos, tiveram que reduzir a dose, mas mesmo assim a resposta ao tratamento foi mantida. Baseado nestas evidências, a talidomida pode ser considerada como uma alternativa para o tratamento de pacientes com MM recidivo. Munshi, Desikan e Zangar, sugerem que a talidomida possa ser mais efetiva combinada com quimioterapia. Entretanto, devido à toxicidade, Rajkumar et al. (2000) não recomendam o uso da talidomida combinada com dexametasona ou outro agente quimioterápico, exceto em algum ensaio clínico.

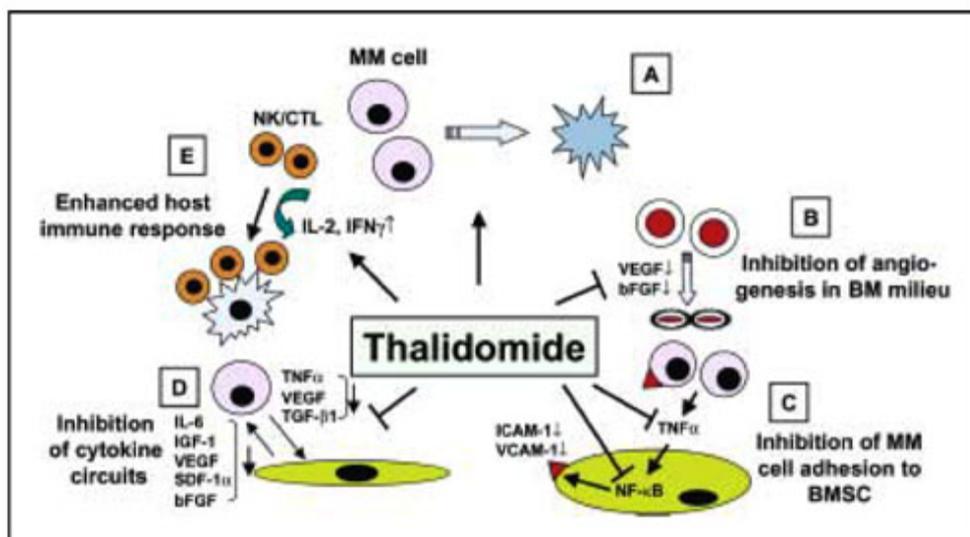


Figura 5 – Mecanismos de ação da talidomida no Mieloma Múltiplo

Richardson P et al. Mayo Clin Proced, 2004

1.4.3 Lupus Eritematoso

A talidomida tem se mostrado de grande eficácia nas lesões cutâneas do lúpus eritematoso sistêmico e em especial nas lesões de lúpus discóide, com taxas de remissão completa ou melhora significativa em torno de 90%. Barba Rubio e Franco-Gonzalez (1975) foram os primeiros, em 1965, a reportar o tratamento e seguimento de pacientes com lúpus eritematoso discóide utilizando a talidomida, com bom resultados, posteriormente confirmados por Grossham e Illy (1984). Em 1983, Knop et al. reportaram o efeito terapêutico da talidomida em 60 pacientes com lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC), com 90% obtendo importante melhora, porém com a suspensão da droga houve recidiva em cerca de 70% dos pacientes. Um segundo ciclo de tratamento com talidomida proporcionou a melhora esperada (KNOP et al., 1983). Estudos de Hasper (1983) publicados meses mais tarde, mostraram a experiência com 11 pacientes com LECC resistente a cloroquina, com sete pacientes apresentando remissão completa, dois com melhora significativa, um paciente sem resposta satisfatória e um que suspendeu o tratamento pelos efeitos indesejáveis. O uso da talidomida em doses de manutenção resultou em excelente resultado, sem mais recaídas ou exacerbações. Proença e Bernardes (1989) apresentaram resultados favoráveis com o uso da talidomida em sete pacientes com lúpus discóide, com remissão total (Figuras 6 e 7).

Outras lesões de pele relacionadas com o lúpus eritematoso sistêmico são o lúpus eritematoso subagudo, a fotossensibilidade, o eritema malar e o eritema crônico inespecífico. Quando elas são refratárias a outros tratamentos, várias publicações de estudos abertos que utilizaram tanto doses baixas como elevadas de talidomida (100-400 mg/dia) tem reportado remissões completas em 45 a 90% e parciais em 25 a 37% dos pacientes, em média 8 a 16 semanas após o início da terapia, com muito poucos efeitos adversos, que melhoraram com a redução da dose. Trinta e cinco a setenta e cinco por cento dos pacientes apresentaram recaídas com a suspensão da droga, porém melhoraram com a instituição de novo tratamento (WARREN; NOPPER; CROSBY, 1998; HOLM, 1993; STEVENS et al., 1997).



Figuras 6 e 7 – Lúpus cutâneo pré e pós-talidomida

Em uma série de sessenta pacientes com dose média diária de 85mg, o surgimento de sintomas polineuríticos em 25% fez com que os autores restringissem a indicação de talidomida na terapêutica do lúpus apenas aos casos resistentes aos esteróides tópicos e aos antimaláricos sistêmicos (KNOP et al., 1983). Em geral as publicações sugerem que a talidomida é uma possibilidade terapêutica para as lesões cutâneas severas relacionadas com lúpus refratárias a outros tratamentos. As doses de 100 a 200 mg/dia são geralmente adequadas. A melhora é observada rapidamente, dentro das primeiras duas semanas de tratamento, com remissões completas obtidas em um a dois meses. As recaídas são comuns após a suspensão da droga, com 70% de recidivas dentro do primeiro ano e uma taxa de remissão de 80 a 90%. Desta forma, a terapia de manutenção com doses de 25 a 50 mg/dia frequentemente é necessária (SATO et al., 1998).

1.4.4 Doença enxerto versus hospedeiro

A doença crônica enxerto versus hospedeiro (DEH) é a principal causa de morbidade e mortalidade de pacientes que sobrevivem por mais de 100 dias a transplante alogênico de medula óssea, ocorrendo em 20% a 50% destes pacientes, com uma mortalidade que varia de 20% a 70%, dependendo dos fatores de risco associados (VOGELSANG; WAGNER, 1990). Dentre as manifestações clínicas mais comuns pós-transplante, estão a diarreia, doenças na pele, disfunção hepática e mucosites orais (POEL; PASMÁN; SCHOUTEN, 2001). O tratamento convencional é

principalmente com drogas imunossupressoras, tais como prednisona, ciclosporina e azatioprina. Ensaios clínicos mostram que muitos pacientes respondem com sucesso ao tratamento, entretanto muitos deles não conseguem resultados satisfatórios (VOGELSANG et al., 1989). O benefício da talidomida como agente imunossupressor foi descrito em modelo animal, na doença do enxerto versus hospedeiro, após transplante de medula (VOGELSANG et al., 1988) e transplante renal (SULLIVAN et al., 1988).

Os resultados obtidos nos primeiros casos reportados foram realmente alentadores. Em 1995, Parker et al. determinaram a eficácia da talidomida em 80 pacientes com DEH refratária a prednisona isolada ou associada a ciclosporina. Os pacientes receberam talidomida em uma dose inicial de 100mg via oral, quatro vezes ao dia, sem apresentarem efeitos adversos importantes. A dose foi aumentada para 200 a 300mg, quatro vezes ao dia. O tratamento com prednisona e ou ciclosporina foi paulatinamente suspenso se a DEH melhorava com a adição de talidomida. Dezesesseis pacientes (20%) tiveram uma resposta mantida, sendo nove com remissão completa e sete com resposta parcial. Vinte e nove pacientes (35%) tiveram que suspender a talidomida por efeitos adversos, tais como sedação, constipação, neurite, exantema cutâneo e neutropenia. Os efeitos adversos foram reversíveis com a suspensão da droga, exceto em um caso com neurite residual moderada.

O mecanismo exato da talidomida na DEH ainda não está completamente esclarecido. Em 1991, Keenan et al., reportaram que a talidomida inibiria a proliferação linfocitária em resposta a estímulos mitógenos e alogênicos. Estudos posteriores demonstraram que a talidomida aumenta a expressão intra e extracelular de IL-2, em cultivos de células mononucleares humanas estimuladas com mitógenos ou antígenos como concavalina A e enterotoxina estafilocócica A, respectivamente (SHANNON; SANDOVAL, 1995).

A IL-2 é crucial para a expressão do receptor de IL-2 na superfície do linfócito T, o que dá lugar a blastogênese, replicação e secreção de citocinas, entre as quais o INF gama, que além de possuir efeitos antiproliferativos e antivirais, tem efeitos imunomoduladores, como ativação de macrófagos e indução de antígenos de histocompatibilidade classe II. A talidomida tem demonstrado utilidade tanto na forma aguda como crônica desta enfermidade, e inclusive como profilaxia em ratos

com risco de desenvolvê-la. As melhores respostas têm sido obtidas na doença crônica com comprometimento cutâneo, sendo pior a resposta quando há comprometimento multisistêmico. Um outro estudo com 44 pacientes com DEH ou risco de desenvolvê-la, usando talidomida a uma dose de 800mg/dia, por 3 a 6 meses, observou que 14 pacientes tiveram remissão completa, 12 remissão maior que 50% e 18 não responderam (VOGELSANG; FARMER; HESS, 1992).

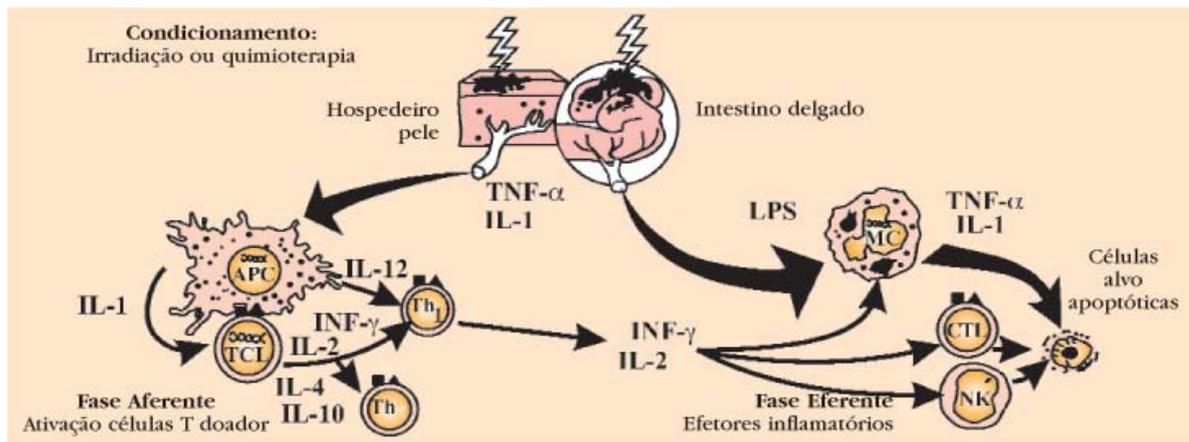


Figura 8 – Imunologia da Doença Enxerto *versus* Hospedeiro

Silva MM et al. *An Bras Dermatol*, 2005

1.4.5 Síndrome de Imunodeficiência Humana Adquirida

O ciclo da replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), agente causador da AIDS, oferece muitos alvos terapêuticos. De acordo com as diferentes fases do ciclo, muitas estratégias são usadas para descobrir novos agentes quimioterápicos contra a AIDS. Sabemos que o TNF alfa está elevado nos pacientes com HIV, e que esta citocina tem um papel importante não só na caquexia e síndrome do choque séptico, mas também na replicação e progressão da infecção pelo HIV. O TNF alfa induz diretamente a expressão do HIV da célula infectada pela estimulação do fator nuclear kappa-B, que é um fator celular de transcrição essencial para a expressão do HIV (POLI; KINTER; JUSTEMENT, 1990).

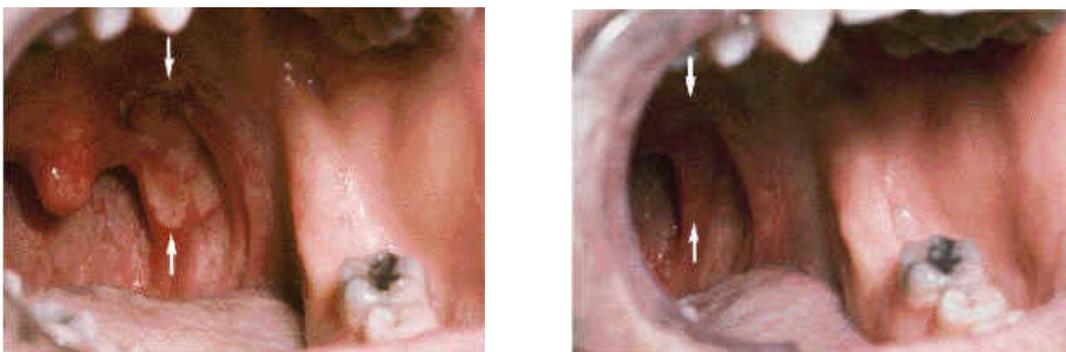
É provável que a talidomida possa exercer uma atividade anti-HIV através da interferência na produção do fator de necrose tumoral (SCHULER; EHNINGER, 1995). Estudos feitos por Makonkawkeyoon et al. (1993) sugerem que o efeito

estimulatório do TNF alfa na replicação do HIV é bloqueado *in vitro* pela talidomida em linhagem de células U1 e em células mononucleares de sangue periférico de pacientes com infecção avançada de HIV e AIDS. Em estudos *in vivo*, Klausner et al. (1996) observaram que a talidomida inibe a produção de TNF alfa, mas resultados contraditórios foram encontrados por Jacobson et al. (1997) em estudos em que os níveis de TNF alfa não foram afetados ou mesmo aumentaram após o uso da talidomida. Proporções alteradas entre as duas sub-populações de células T helper, Th1 e Th2 associam-se com estados imunológicos alterados. O aumento da atividade Th2 é responsável pela redução da imunidade do hospedeiro a muitos agentes infecciosos, incluindo o HIV, e pode estar implicado na progressão para AIDS. O achado de que a talidomida é capaz de desviar a resposta de Th1 para Th2 *in vitro*, levanta questionamentos sobre seu uso seguro em pacientes com AIDS (GUNZLER, 1992; McHUGH, 1995). Baseado nestes resultados torna-se necessário a realização de estudos mais aprofundados sobre o fármaco, sendo que o seu verdadeiro potencial ainda está sendo investigado.

Por outro lado, o papel da talidomida no tratamento de muitas condições associadas ao HIV parece ser bastante promissor. A caquexia é uma destas patologias. É caracterizada pela perda progressiva de peso e da musculatura, acompanhada de distúrbios metabólicos como anorexia ou diarreia, é considerada como o passo final na progressão da doença, levando à morte, representando um real problema, mesmo com a terapia anti-retroviral altamente efetiva atual, o que aumenta a morbidade e mortalidade destes pacientes (GUNZLER, 1992). A talidomida parece melhorar significativamente o quadro da caquexia. Induz o ganho de massa corporal e reverte os sintomas da mesma. O TNF alfa é considerado um fator relevante em causar a caquexia (WANKE, 1998) e o ganho de peso parece estar associado com a diminuição da produção de TNF alfa em pacientes tratados com talidomida (REYES-TERAN; SIERRA-MADERO; DELCERRO, 1996; RAVOT; LISZIEWICZ, 1999). Um estudo duplo-cego controlado com 12 semanas de tratamento com 100 mg de talidomida, quatro vezes ao dia, contra placebo, foi realizado com 28 pacientes que apresentavam perda de peso associada a HIV. Os pacientes tratados com talidomida ganharam significativamente mais peso que aqueles que foram tratados com placebo (WANKE, 1998).

Efeitos positivos da talidomida também foram descritos no tratamento de ulcerações aftosas orais, esofagianas e genitais associadas à AIDS. A causa das ulcerações aftosas não é clara, mas presume-se que seja devido a fatores imunológicos, os quais podem ser revertidos pelas propriedades imunomoduladoras da talidomida. Num estudo conduzido pelo AIDS Clinical Trials Group em New York, Estados Unidos, 55% (16/29) dos pacientes tratados com doses de 200 mg/d de talidomida apresentaram a cicatrização completa de úlceras aftosas orais, quando comparadas com um grupo placebo (7% - 2/28) (ALEXANDER; WILCOX, 1997) (Figuras 7 e 8).

Recentemente, o Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso da talidomida para o tratamento de úlceras orais em pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Os mecanismos pelos quais a talidomida é útil não só no tratamento de úlceras em mucosas, mas mesmo na própria enfermidade, são realmente complexos. Um estudo piloto duplo-cego placebo controlado de 39 pacientes com HIV associado a caquexia e perda de peso, com ou sem tuberculose concomitante, mostrou dados muito interessantes. Nos pacientes com HIV associado a infecção por tuberculose, a terapia com talidomida se relacionou com a diminuição plasmática tanto dos níveis de TNF alfa como dos níveis de HIV, o que não se observou de maneira significativa nos pacientes unicamente com HIV (KLAUSNER et al., 1996).



Figuras 9 e 10 – Úlceras aftosas orais associadas a AIDS – pré e pós-talidomida

1.4.6 Síndrome de Behçet

A Síndrome de Behçet é um tipo de vasculite sistêmica, caracterizada por úlceras aftosas recorrentes na boca e genitais, diversas lesões cutâneas, artrite e

uveíte. Cursa com períodos de remissão e exacerbação, e a severidade geralmente diminui com o tempo. O tratamento visa reduzir a intensidade dos sintomas e prevenir as recorrências, e consta do uso de corticoesteróides, clorambucil, ciclosporina e outros imunossupressores. Diferentes estudos de casos retrospectivos têm demonstrado que a talidomida é efetiva em prevenir a recorrência das úlceras orais e genitais nestes pacientes, com menos efeitos colaterais. Hamuryudan et al. (1998) realizaram um estudo aleatório duplo-cego placebo controlado em 96 pacientes masculinos, por um período de 24 semanas. A talidomida mostrou ser efetiva no tratamento das úlceras genitais e orais e lesões foliculares da Síndrome de Behçet. Com a suspensão da talidomida, houve recorrência das lesões. Os autores referem que a dose de 100 mg/dia de talidomida é tão efetiva como a de 300 mg/dia. Em outro estudo placebo-controlado de pacientes com úlceras orais idiopáticas, observou-se melhora com 100 mg/dia de talidomida, com recorrência após a suspensão do tratamento (REVUZ et al., 1990). Assim, na Síndrome de Behçet a talidomida não pode ser considerada um verdadeiro agente que modifique a enfermidade, porém, nestes casos, parece ser importante o bloqueio dos complexos imunes circulantes exercido pelo medicamento, impedindo assim a vasculite mediada pelos mesmos (GARDNER-MEDWIN; SMITH; POWELL, 1994). Em geral são necessárias doses de 100 a 200 mg diários por 5 a 10 dias, com uma manutenção posterior de 25 a 50 mg, duas vezes por semana, para evitar as recorrências freqüentes com a suspensão da medicação (SAMPAIO et al., 2006).

1.4.7 Artrite Reumatoide

A talidomida tem mostrado ser efetiva na artrite reumatóide (AR) e na artrite que acompanha outras doenças auto-imunes. Gutierrez-Rodríguez (1984) em um estudo aberto, utilizou talidomida em doses de 6.9 a 15 mg/kg/d em 7 mulheres com AR, observando melhora clínica, com normalização ou marcada redução da velocidade de hemossedimentação, e diminuição significativa nos títulos de fator reumatoide, com poucos e moderados efeitos adversos. Em 1989 os mesmos autores trataram 17 pacientes com AR refrataria ou severa, com resultados em geral alentadores, concluindo que o tratamento com talidomida justificava a realização de estudos controlados (GUTIERREZ-RODRIGUEZ; STARUSTA-BECAL;

GUTIERREZ-MONTES, 1989). O mecanismo de ação da talidomida na AR é pouco entendido. Podemos afirmar que a talidomida influi sobre as células inflamatórias, modificando os padrões de migração e de aderência endotelial, além de diminuir os níveis de TNF-alfa e de IL-12 originando efeitos antiinflamatórios e imunomoduladores sobre citocinas que se encontram incrementadas na AR (MOLLER et al., 1997).

1.4.8 Talidomida em outras doenças

Artigo de revisão publicado em 2001 destaca a eficácia da talidomida em várias doenças, comprovada através de estudos de múltiplas séries ou citada em relatos de casos, com respostas satisfatórias com doses que variam de 100 a 800 mg/dia (TAMAYO; CARDONA, 2001) (quadro 1).

Quadro 1 – Eficácia da talidomida *versus* dose diária

SÉRIES MÚLTIPLAS DE CASOS			
Patologia	Nº de casos	Remissão	Dose (mg/dia)
Eritema nodoso hansênico (ENH)	4522	4477 (99%)	100-400
Prurigo nodular	16	16	200-400
Prurigo actínico	16	16	100-300
Lupus discóide	112	94 (84%)	100-400
Estomatite aftosa	175	165 (94%)	100-400
Síndrome Behçet	66	54 (82%)	200-400
Doença enxerto versus hospedeiro	58	35 (60%)	100-800
Úlceras aftosas em AIDS	61	50 (82%)	100-200
Mieloma Múltiplo	84	27 (32%)	200 – 800
RELATO DE CASOS			
Pioderma gangrenoso	4	4	100 - 400
Eritema multiforme recorrente	5	5	100 - 200
Infiltrado Linfocítico de Jessner	31	24 (77%)	100
Pustulose palmoplantar	1	1	100 - 200
Sarcoidose	6	6	100 - 200
Artrite Reumatóide	7	7	300 - 600
Histiocitose de células de Langerhans	6	6	50 - 300
Prurido urêmico	29	16 (55%)	100
Doença por criohemaglutininas	1	1	
Weber Christian	1	1	100 - 300
Colite ulcerativa	1	1	200 - 400
Neuralgia pos herpética	10	5 (50%)	100 - 300
Penfigoide bolhoso	1	1 – 100	50 – 100
Penfigoide cicatricial	1	1 - 100	50 - 100
Proctite relacionada com AIDS	2	2	300
Doença de Crohn	1	1	200 - 300
Foliculite perfurante e AIDS	1	1	100
Caquexia relacionada com AIDS	28	28	400
Micobacterias e AIDS	2	2	
Microsporidiose e AIDS	18	10 (55%)	100

Fonte: Adaptação de Tamayo; Cardona, 2001

Em revisão mais recente, foram citadas aproximadamente cinquenta doenças e/ou sintomas correlatos tratados com Talidomida, com taxas de cura variando de 5% a 99% (quadro 2) (SAMPAIO et al., 2006).

Quadro 2 – Doenças e sintomas correlatos tratados com Talidomida isolada ou em combinação com outras drogas - Taxas de cura parcial ou total

Dermatologia	
Eritema Nodoso Hansênico (70 – 99%)	Sarcoidose (83%)
Doença enxerto vs hospedeiro (20-88%)	Prurigo Actinico (88%)
Lesões refratárias de Lúpus Cutâneo (85%)	Prurido Urêmico (57%)
Infiltrado linfocítico de Jessner (84%)	Prurigo Nodular.
Úlceras orais aftosas em AIDS (50%)	Eritema polimorfo
Liquen Plano Erosivo	Liquen Plano Pilar
Histiocitose de células de Langerhans	Esclerodermia.
Pioderma gangrenoso.	
Oncologia	
Mieloma Múltiplo (25-93%)	Sarcoma de Kaposi (35-40%)
Macroglobulinemia de Waldenström (25%)	Carcinoma Coloretal (29%)
Síndrome Mielodisplásica (31%)	Câncer de Próstata (15-51%)
Carcinoma de Células Renais (0-17%)	Gliomas Malignos (5-6%)
Mielofibrose com Metaplasia Mieloide	Leucemia Mieloide Aguda
Doença de Hodgkin	Caquexia do Câncer
Leiomiossarcoma Epitelioide	Carcinoma hepatocelular
Câncer de Pulmão de pequenas células	
Miscelânea	
Caquexia HIV/AIDS-Associada	Tuberculose
Distrofia Reflexa Simpática	Artrite Reumatóide Juvenil Sistêmica
Artrite Reumatóide	Espondiloartropatia Soronegativa
Doença de Still do adulto	Inibição da dor
Doença de Behçet	Periodontite
Microsporidiose em pacientes com AIDS	Colite e Proctite em pacientes com AIDS
Doença de Crohn (50%)	

Fonte: Adaptação de Sampaio et al., 2006.

1.5 Efeitos Adversos

A teratogenicidade é o mais temido efeito adverso da talidomida e o principal fator limitante para a ampliação de seu uso. Outros efeitos adversos relatados incluem constipação, sedação excessiva, fadiga e erupção cutânea, além da neuropatia periférica. A ocorrência de hipotireoidismo também se faz muito freqüente em pacientes com Mieloma Múltiplo tratados com talidomida (BADROS et al, 2002). Em artigo de revisão incluindo 153 publicações, Wu et al. (2005) relataram os principais efeitos adversos observados com o uso da talidomida (quadro 3)

Quadro 3 – Efeitos adversos da talidomida

Severos	
Teratogenicidade	
Frequentes	
Sedação	Neuropatia periférica
Constipação intestinal	Tromboembolismo
Rash cutâneo	Tonturas
Raros	
Amenorréia	Edema
Neutropenia	Bradycardia
Boca seca e xerose cutânea	Prurido
Cefaléia	Hipotensão
Aumento de apetite	Alterações de humor
Disfunção sexual masculina	Nausea
Taquicardia	Ganho de peso

Fonte: Adaptado de Wu et al., 2005.

1.5.1. Teratogenicidade

O termo teratogenicidade provém do grego *teratos*, que significa monstro. O sentido original da palavra refere-se a malformações anatômicas macroscópicas, embora atualmente tenha se expandido sua definição para englobar anomalias mais sutis como atraso intra-uterino e distúrbios bioquímicos e psicomotores. Foi apenas em 1960 que as drogas passaram a ser implicadas como agentes causais na teratogênese: a experiência chocante da talidomida conduziu a uma ampla reavaliação de muitas outras drogas de uso clínico e ao estabelecimento de órgãos de regulação de fármacos em muitos países

A maioria dos defeitos de nascimento (cerca de 70%) ocorre sem nenhum fator causal reconhecível. Acredita-se que a exposição a drogas ou a substâncias químicas durante a gravidez seja responsável por apenas cerca de 1% de todas as malformações fetais. Embora essa percentagem possa parecer pequena, os números totais são significativos e resultam em sofrimento estorrecedor, bem como em efeitos sociais e econômicos imensuráveis sobre o indivíduo, sua família e a comunidade (RANG; DALE; RITTER, 2001).

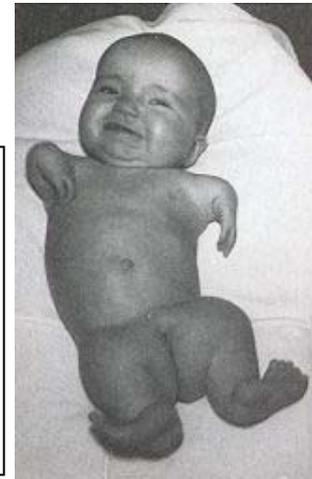
Embora várias hipóteses tenham sido postuladas para explicar os efeitos teratogênicos da talidomida, o mecanismo responsável pela resposta embriotóxica em humanos permanece obscuro e contraditório, e parece envolver a inibição da

angiogênese e/ou geração de radicais livres que levariam ao dano oxidativo no DNA (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001). A dificuldade de se concluir sobre o mecanismo de indução de teratogenicidade in vitro e in vivo é, entre outros fatores, reflexo da sua baixa solubilidade e instabilidade na biofase.

A talidomida é praticamente única na sua capacidade de produzir, em doses terapêuticas, praticamente 100% de lactentes com malformações quando usada nas primeiras 3-6 semanas de gravidez. Os estudos dos numerosos casos de teratogênese por talidomida em seres humanos demonstraram muito claramente a correlação existente entre o momento de exposição ao fármaco e o tipo de malformação produzida (RANG; DALE; RITTER, 2001) (Quadro 4).

Quadro 4 – Correlação entre o momento da exposição à talidomida e o tipo de malformação produzida

<u>Dia da Gestação</u>	<u>Tipo de Deformidade</u>
21-22	Malformação das orelhas Defeitos de pares cranianos
24-27	Focomelia dos braços
28-29	Focomelia dos braços e pernas
30-36	Malformação das mãos Estenose anorretal



1.5.2 Neuropatia periférica

A neuropatia periférica é caracterizada pela degeneração axônica sem desmielinização, afetando principalmente as fibras sensoriais nos membros inferiores. A incidência é de 15% até 50% relatadas em pacientes com AIDS; nos pacientes tratados com Talidomida para situações excetuando-se o ENH, a incidência é de 10% a 50% (CLEMMENSEN; OLSEN; ANDERSEN, 1984). Relatos iniciais de neuropatia periférica em pacientes usando talidomida descrevem principalmente sintomas sensitivos, às vezes acompanhados por fraqueza muscular proximal ou evidência de dano do trato piramidal. Embora a fraqueza muscular diminua rapidamente após a descontinuação da droga, os déficits sensitivos remitem mais lentamente, e podem até piorar quando o paciente não está mais em uso da talidomida (CHAVE, FINLAY, KNIGHT, 2001).

Possíveis fatores de risco predisponentes seriam alta dose total cumulativa, pacientes idosos, além da possível duração total da terapia. Um estudo prospectivo de dois anos monitorando 135 pacientes tratados com Talidomida, para diferentes doenças dermatológicas, mostrou que a taxa de incidência foi alta no início do tratamento em 20% da amostra (CLEMMENSEN; OLSEN; ANDERSEN, 1984).

1.5.3 Outros efeitos adversos

São também conhecidos vários outros efeitos secundários à talidomida, desde efeitos neurológicos, gastrointestinais, dermatológicos, cardiovasculares, hematológicos, etc... Os efeitos mais comuns são a sonolência ou cansaço (37,5%), constipação intestinal (30%), vertigens, pele seca ou rash e diminuição no número de leucócitos. Efeitos mais raros como enxaquecas, hipotensão, edema, neutropenia, aumento do apetite e do peso, náuseas e pruridos, também podem decorrer do uso da talidomida (RANG, DALE, RITTER, 2001).

1.6 Farmacovigilância

O risco do uso de medicamentos é conhecido desde a Antiguidade, porém foi nos anos 30, após uma epidemia que produziu mais de 100 mortes devido ao uso de dietilenoglicol como excipiente de um xarope, nos Estados Unidos, que o problema das reações adversas passou a ter repercussões sanitárias, a ponto de produzir modificações na legislação farmacêutica norte-americana (ROZENFELD; RANGEL, 1988). Especialmente depois da tragédia causada pela talidomida, em 1961, foram feitos os primeiros esforços internacionais sistemáticos para abordar questões de segurança de medicamentos. Mas, se por um lado, a talidomida fez nascer milhares de crianças sem braços e pernas, por outro lado, veio a chacoalhar a consciência das autoridades sanitárias de todo o mundo para a necessidade de monitorar os efeitos dos medicamentos comercializados. A percepção do dano causado por este medicamento e o forte impacto do episódio sobre a opinião pública constituíram o mais firme impulso para o desenvolvimento de uma nova legislação sobre medicamentos na maioria dos países europeus (ROZENFELD; RANGEL, 1988).

A décima-sexta Assembléia Mundial da Saúde (1963) adotou uma resolução que reafirmou a necessidade de ações imediatas em relação à disseminação rápida de informações sobre reações adversas a medicamentos e que conduziu, posteriormente, à criação do Projeto de Pesquisa Piloto para a Monitorização Internacional de Medicamentos da OMS em 1968. Seu propósito era desenvolver um sistema aplicável na esfera internacional, para identificar previamente efeitos adversos a medicamentos desconhecidos ou pouco estudados. Em seguida, a OMS produziu um relatório técnico com base na reunião consultiva realizada em 1971. Desse começo surgiram a prática e a ciência da farmacovigilância. (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE – OPAS, 2005).

Compreendida como parte da Farmacoepidemiologia, disciplina que estuda os usos e efeitos dos medicamentos em populações humanas, a Farmacovigilância é definida como sendo o conjunto de atividades que tem por objetivo identificar reações adversas previamente desconhecidas, identificar seus

riscos, tomar medidas reguladoras a respeito e informar aos profissionais de saúde e ao público sobre essas questões.

Os objetivos específicos de farmacovigilância são (WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2004)

- Melhorar o cuidado com o paciente e a segurança em relação ao uso de medicamentos e a todas as intervenções médicas e paramédicas;
- Melhorar a saúde pública e a segurança em relação ao uso de medicamentos;
- Contribuir para a avaliação dos benefícios, danos, efetividade e riscos dos medicamentos, incentivando sua utilização de forma segura, racional e mais efetiva.

Além disso, a farmacovigilância pode ser um importante instrumento para a promoção de uma mudança cultural que fomente uma percepção mais cuidadosa dos profissionais de saúde e da população em geral, com relação ao uso de medicamentos (COELHO, 1998).

O Brasil, um dos países onde mais se consomem medicamentos no mundo, tinha uma farmacovigilância muito acanhada, até recentemente. Só depois da criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), em 1999, é que o quadro começou a melhorar, embora o número de notificações de ocorrências de efeitos indesejáveis de medicamentos ainda seja pequeno. Em maio de 2001 foi criado, pela Portaria nº 696, o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM), que serviu de base para o Brasil se conectar ao Programa Internacional de Monitorização de Medicamentos, da Organização Mundial de Saúde (BRASIL, 2001). O Brasil foi inserido como o 62º país a fazer parte deste programa, sendo que foi o último grande mercado consumidor a fazê-lo.

1.7 Legislação Quanto ao Uso da Talidomida

1.7.1 Legislação Brasileira

A Portaria 354, de 15 de agosto de 1997, foi a primeira a regulamentar o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a

prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida no território brasileiro. A Portaria mencionada proibia o uso em mulheres em idade fértil, com exceção para casos em que se fazia indispensável a utilização do medicamento, após apreciação por comitê de ética de serviços de referência. Dispunha ainda sobre a impressão de advertências nas embalagens e bulas do produto, folhetos informativos destinados aos profissionais de saúde responsáveis pela dispensação, notificação de receita, termo de esclarecimento ao paciente e termo de responsabilidade do médico prescritor da talidomida. Finalmente, limitava as indicações ao âmbito dos programas governamentais de controle da hanseníase (ENH), DST/AIDS (úlceras aftóides) e doenças crônico-degenerativas (lúpus eritematoso, doença enxerto versus hospedeiro (BRASIL, 1997).

A publicação da Lei 10.651, de 16 de abril de 2003, reabriu a discussão da ampliação do uso para outras doenças e retirou a obrigatoriedade de prévia apreciação por comitê de ética médica para uso em mulheres em idade fértil (BRASIL, 2003).

Atualmente o uso da talidomida neste grupo de mulheres no Brasil está normatizada por tal Lei, ainda não regulamentada, que prevê a prescrição em formulário especial e numerado, mantém a assinatura do termo de responsabilidade pelo médico e o termo de esclarecimento ao paciente, e estabelece que os programas expressamente qualificados devam fornecer todos os métodos anticoncepcionais às mulheres em idade fértil que necessitem do uso da talidomida para ENH ou qualquer outra doença.

Com o objetivo de regulamentar a Lei 10.651, a ANVISA efetuou, em 2005, Consulta Pública sobre Proposta de Regulamento Técnico sobre o uso da Talidomida, colocando em discussão novas regras para o registro, a produção, a venda, a prescrição e a distribuição de produtos à base desta substância. A consulta recebeu cerca de 90 contribuições de diversos setores interessados no tema. (BRASIL, 2005)

Dando continuidade a esse processo de revisão da legislação brasileira sobre o uso da talidomida, a ANVISA promoveu, em junho de 2006, um Painel Internacional, com a participação de técnicos da Agência, entidades de defesa dos pacientes vitimados pela talidomida, representantes do Ministério da Saúde, do Ministério Público, do setor acadêmico e de instituições de defesa do consumidor,

entre outras, cujo objetivo foi aprofundar a discussão sobre o uso terapêutico da talidomida, através da análise do texto consolidado da Consulta Pública. Durante os debates, os participantes demonstraram preocupação com a garantia de acesso dos pacientes ao medicamento, nos casos em que há fortes evidências da ação da talidomida como alternativa terapêutica, mas sempre ressaltando a necessidade de um controle efetivo sobre o uso da substância, tendo em vista seu potencial teratogênico.

Esse debate vai subsidiar a elaboração de uma norma atualizada sobre o assunto, que considere os avanços científicos relacionados ao conhecimento sobre a talidomida e a expansão do número de doenças tratadas eficazmente por ela, mantendo-se um controle efetivo do medicamento, da produção até a dispensação e o acompanhamento durante o tratamento.

Entre as mudanças incorporadas ao texto final, está a recomendação do uso de preservativos por homens que estejam em uso ou sejam parceiros de mulheres que utilizam a talidomida, e de que seja exigida e controlada a devolução de comprimidos não utilizados pelos pacientes. A proposta prevê também a permissão da prescrição e utilização da talidomida para indicações não aprovadas em bula, desde que o médico prescritor justifique o uso e a eventual continuidade do mesmo a cada prescrição, e que esse uso *off label* seja acompanhado de perto pela ANVISA. (BRASIL, 2005).

Uma outra vantagem da talidomida é o preço, bem mais baixo que o de tratamentos convencionais. O Brasil tem a vantagem de ter a tecnologia da fabricação da própria matéria-prima, desenvolvida com recursos do governo, por empresas nacionais. Aqui, um comprimido de 100mg de talidomida custa ao governo R\$ 0,20. Nos Estados Unidos, o comprimido de 50mg custa US\$ 10 .(Fonte: Pharmacia Brasileira – Out/Nov/Dez 2005, pág 43).

1.7.2 Legislação Internacional

Argentina – Venda sob retenção de receita, comercializada por cinco laboratórios farmacêuticos, em comprimidos de 100mg, para tratamento do ENH e de outras enfermidades. Programa de Farmacovigilância Intensiva. (ANMAT, 2006)

Austrália - Aprovada a comercialização para o tratamento do mieloma múltiplo após a falência de outros tratamentos e no ENH. Foi o primeiro país a aprovar a talidomida para MM. O laboratório Pharmion, produtor no país, possui um programa de gerenciamento de risco, o PRMP (Pharmion Risk Management Program) semelhante ao STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety) desenvolvido nos Estados Unidos. Exigência de contracepção para pacientes femininos e masculinos. (Pharmion, 2005)

Estados Unidos – O FDA (Food and Drug Administration) aprovou, em 1998, o uso da talidomida para ENH, e impõe distribuição restrita para a droga, com um forte controle na comercialização, através de um sistema de educação e segurança de prescrição da talidomida, o STEPS, desenvolvido pela Celgene Corporation em cooperação com o FDA. Este programa diz respeito à comercialização limitada a prescritores e farmácias registrados, oferece extensa educação ao pacientes sobre os riscos associados à Talidomida, e mantém registro de 100% dos pacientes inscritos Tanto pacientes femininos como masculinos devem utilizar medidas de contracepção efetivas. (FDA, 2006).

França – A talidomida não tem autorização para ser comercializada. Sua utilização é submetida a estreita vigilância pela Agencia Francesa de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde (AFSSAPS), que publicou em 2003 um lista de produtos, com Autorização Temporária de Utilização (ATU), destinados ao tratamento de doenças graves ou raras, em que não existe outro medicamento apropriado. Na lista consta a talidomida produzida pela Laphal, indicada para ENH, MM, aftas severas nas infecções por HIV, doença de Behçet, infiltrado de Jessner, lúpus eritematoso, doença enxerto versus hospedeiro. Homens e mulheres devem utilizar medidas de contracepção efetivas, e recebem medicamento suficiente para um mês. A paciente feminina deve realizar teste de gravidez mensal. Por causa do efeito neurológico, os pacientes devem ser submetidos a uma revisão clínica mensal para detectar qualquer sinal prévio de neuropatia periférica, e também ser submetidos a eletromiograma antes de iniciar a terapia, no sexto mês e a cada ano. (AFSSAPS, 2005)

Portugal – A utilização é permitida através de Autorização de Utilização Especial de Medicamentos (AUE) de caráter excepcional, fornecida pelo Instituto

Nacional de Farmacia e do Medicamento (INFARMED). Esta autorização só pode ser concedida a instituições de saúde, mediante justificativa clínica, onde é especificada a indicação terapêutica. Atendendo ao descrito, a talidomida poderá ser utilizada em várias situações clínicas. (INFARMED, 2006)

Quadro 5 – Uso terapêutico da talidomida em alguns países (exceto uso *off label*)

<u>País</u>	<u>Indicação Terapêutica</u>
Austrália	ENH Mieloma Múltiplo refratário
Argentina	ENH
Brasil	ENH Úlceras aftóides graves – HIV Mieloma múltiplo Doença enxerto versus hospedeiro Lúpus eritematoso
EUA	ENH
França	ENH Aftas Severas - HIV Doença de Behçet Mal de Jessner-Kanoff Lúpus eritematoso Doença enxerto versus hospedeiro Mieloma Múltiplo refratário
Portugal	Várias situações clínicas, sem informação oficial

Quadro 6 – Resumo das restrições de uso da talidomida em alguns países

<u>País</u>	<u>Restrições no Uso</u>
Austrália	Registro no PRMP
Argentina	Venda com retenção de receita
Brasil	Uso exclusivo em programas governamentais
EUA	Registro no Programa STEPS
França	Dispensação restrita em hospitais
Portugal	Dispensação restrita a instituições de saúde

2 JUSTIFICATIVA

O uso da talidomida tem sido objeto de controvérsias durante 40 anos. Apesar de se tratar de uma droga anti-inflamatória e imunomoduladora única, os efeitos teratogênicos devastadores em mais de 10.000 crianças entre 1959 e 1961 e seu potencial neuropático, são duas situações que obrigam a um controle apropriado quanto ao seu uso e distribuição.

Nos últimos anos observou-se um crescimento intenso dos estudos com enfoque no mecanismo de ação e nas propriedades terapêuticas da talidomida e a sua eficácia em um número cada vez maior de indicações clínicas, trouxe como consequência direta a prescrição da mesma por maior número de profissionais. Entretanto, inexitem na literatura dados que possam fornecer informações sobre o contexto sócio-cultural de seu uso.

Desta forma, o presente estudo busca avaliar não só os benefícios terapêuticos e os prováveis efeitos adversos da talidomida, mas principalmente conhecer a real situação do uso e da prescrição deste fármaco, subsidiando recomendações e estratégias para a organização dos serviços no que diz respeito à sua distribuição e utilização, contribuindo assim para a construção de uma nova cultura do uso da talidomida, que possa garantir o seu uso seguro por todos que dela possam se beneficiar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Avaliar o percurso terapêutico da prescrição à utilização da talidomida em área urbana no Nordeste do Brasil.

3.2 Objetivos Específicos

1. Identificar e analisar os modos e meios da distribuição da talidomida;
2. Identificar as principais indicações clínicas para prescrição do medicamento;
3. Identificar os principais efeitos adversos observados no uso da talidomida;
4. Identificar os critérios utilizados na prescrição do medicamento;
5. Analisar o conhecimento das informações sobre os efeitos colaterais da talidomida, por parte dos usuários e dos profissionais prescritores;
6. Analisar o comportamento dos usuários, no que se refere aos seus cuidados no uso do medicamento.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo descritivo, com desenho transversal, abrangendo o período de 1º de janeiro de 2005 a 31 de julho de 2006. O estudo realizou uma abordagem dos aspectos sócio-econômicos-demográficos dos usuários de talidomida e de seu conhecimento sobre o medicamento, além de dados dos profissionais prescritores da droga, referentes ao uso clínico da talidomida.

4.2 Local do Estudo

O estudo foi desenvolvido no município de Fortaleza, estado do Ceará, em quatro unidades de atenção secundária e/ou terciária do Sistema Único de Saúde: Centro de Referência em Dermatologia Dona Libânia (CDERM), Centro de Hematologia e Hemoterapia do Ceará (HEMOCE), Hospital Universitário Walter Cantídio (HUWC) e Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará (HC-ICC). A seleção das unidades foi feita a partir de uma análise prévia das receitas de talidomida arquivadas no CDERM, que concentra em Fortaleza 90% da distribuição de talidomida, onde se observou que a maioria das receitas advinha de uma destas quatro unidades assistenciais.

4.3 População do Estudo

- 1) Usuários do Sistema Único de Saúde, de ambos os sexos e todas as faixas etárias, que compareceram ao CDERM para receber a medicação talidomida, por qualquer tipo de demanda. Foram identificados 508 usuários que receberam talidomida no CDERM no período estudado.
- 2) Profissionais médicos de qualquer especialidade, que atuam nas unidades selecionadas e cujo nome constava na relação de médicos prescritores de

talidomida nos arquivos de controle de distribuição da droga no CDERM. Foram relacionados 68 médicos prescritores de talidomida, no período estudado.

4.4 Cálculo da Amostra

- 1) Do total de usuários do período, calculou-se uma amostra para a aplicação de questionários semi-estruturados. Todos os usuários que compareceram no período da manhã e da tarde, em diferentes dias da semana, foram convidados aleatoriamente a participar do estudo, até atingir-se a amostra desejada.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando-se a fórmula a seguir, indicada para populações finitas. Considerando $N = 508$ usuários no período do estudo; uma prevalência P de 50%, haja vista que esse valor implica em uma amostra de tamanho máximo; um erro amostral absoluto de 9% e um nível de significância de 5%, o tamanho da amostra ficou sendo igual a 94 usuários.

$$n = \frac{t_{5\%}^2 P \times Q \times N}{e^2 (N - 1) + t_{5\%}^2 P \times Q}$$

- 2) Do total de 68 profissionais médicos prescritores identificados no levantamento inicial, foram entrevistados 20 (vinte) profissionais, entre os 21 que prescreveram a talidomida para um número igual ou maior que cinco pacientes, no período estudado.

4.5 Coleta de Dados

Os dados foram inicialmente coletados através de levantamento nos arquivos do Centro de Dermatologia Dona Libânia, principal unidade distribuidora de talidomida no município de Fortaleza, incluindo-se todas as receitas de talidomida no período de janeiro a dezembro de 2005.

A segunda fase do estudo constou de aplicação de questionários semi-estruturados a uma população de usuários e de profissionais prescritores. Os questionários foram submetidos ao pré-teste e adaptados após análise preliminar.

Foram aplicados questionários semi-estruturados, a todos os usuários que concordaram em participar do estudo, no período de novembro de 2005 a julho de 2006. Foram coletadas variáveis que permitissem a caracterização social, econômica e demográfica dos usuários, além de questões que possibilitassem a análise do conhecimento dos usuários sobre os efeitos adversos da talidomida e sobre os cuidados recomendados durante seu uso.

Foram aplicados questionários semi-estruturados aos profissionais selecionados, com questões que permitissem a identificação das principais indicações clínicas para o uso da talidomida e principais efeitos adversos observados, bem como dos critérios utilizados na prescrição desta droga.

4.6 Análise dos Dados

Para a análise descritiva dos resultados, esses foram apresentados em tabelas, quadros e gráficos. Calcularam-se as medidas estatísticas média e desvio padrão. As associações entre as variáveis, indicação clínica e efeito adverso, teste de gravidez e idade, efeito adverso e sexo, foram analisadas por meio dos testes de χ^2 e Fisher. Para algumas situações fizeram-se necessário as combinações de categorias de variáveis, a fim de serem atendidas as exigências para esses testes. Para todas as análises inferenciais fixou-se o nível de significância de 5%.

4.7 Aspectos Éticos

O presente projeto, juntamente com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência Nacional em Dermatologia Sanitária Dona Libânia - CDERM, credenciado pelo CONEP – Conselho Nacional de Saúde/MS, estando de acordo com a resolução 196/96 do CNS-MS e legislação complementar.

5 RESULTADOS

5.1 Dados de Registro de Distribuição de Talidomida - CDERM

No período estudado (janeiro a dezembro de 2005) a talidomida foi dispensada no CDERM a 508 usuários, sendo 356 (70,1%) do sexo masculino e 152 (29,9%) do sexo feminino (gráfico 1).

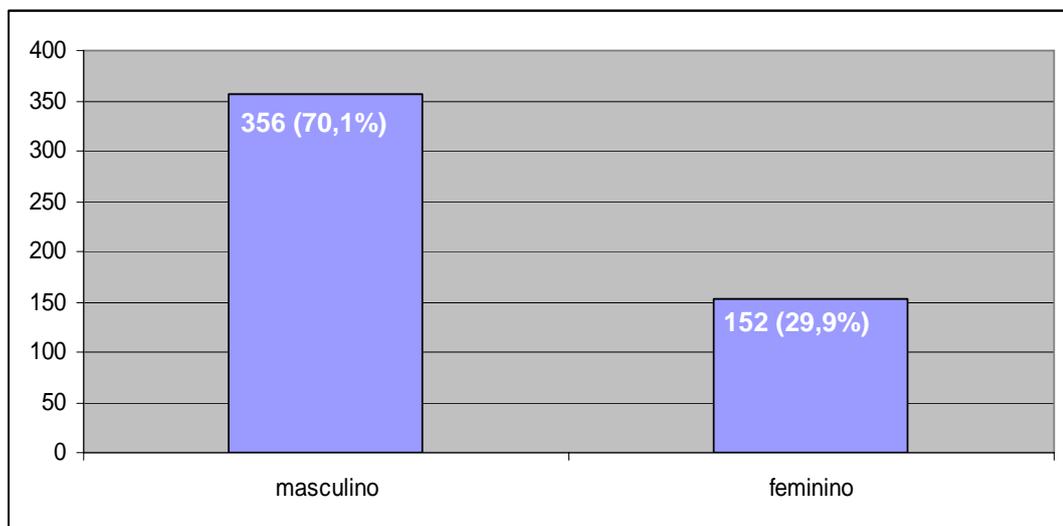


Gráfico 1 – Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo – CDERM, 2005

A faixa etária predominante foi de 41 a 65 anos (40,7%), independente de sexo. A análise das idades em relação ao sexo mostrou que 68,4% das mulheres e 76,4% dos homens se encontravam entre 16 e 65 anos, e que 36,2% das mulheres estavam na faixa etária definida como idade fértil (10 a 49 anos). (Gráfico 2)

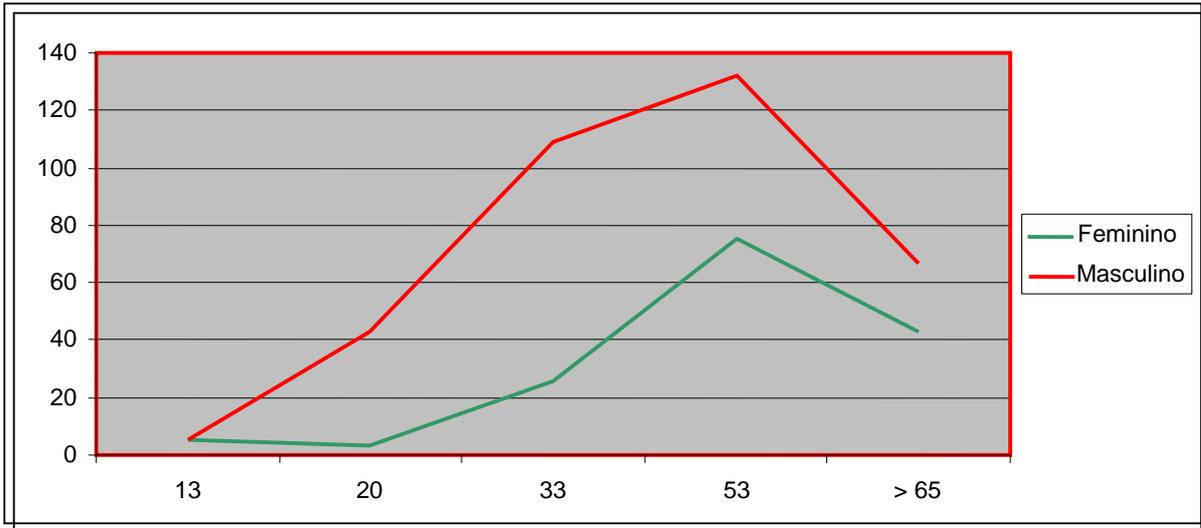


Gráfico 2 - Distribuição dos usuários de talidomida segundo sexo e idade – CDERM, 2005

O principal local de atendimento dos usuários para a prescrição da talidomida distribuída no CDERM foi o próprio CDERM (67,3%), com o Hospital do Câncer do Instituto do Câncer do Ceará (HC-ICC) representando 12% e o Hospital Geral de Fortaleza (HGF) e consultório privado de hematologia com participações iguais (5,5% cada), seguidos por consultório privado de dermatologia com 3,3%. (Gráfico 3)

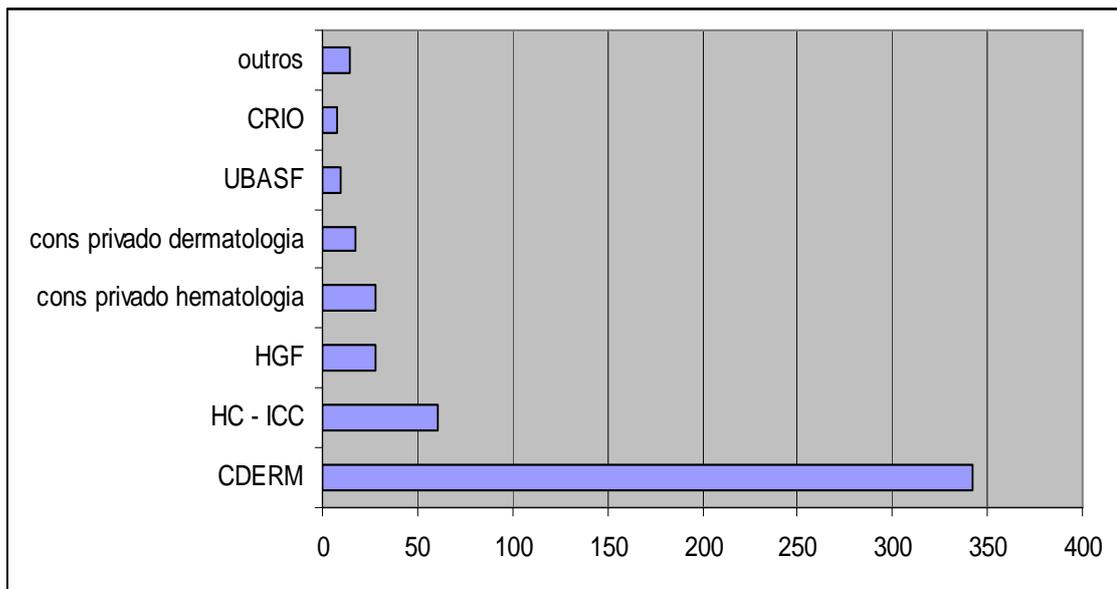


Gráfico 3 – Distribuição dos usuários de talidomida segundo local de atendimento – CDERM, 2005

Foram identificadas 16 diferentes indicações clínicas para o uso da talidomida sendo as mais frequentes o Eritema Nodoso Hansênico (69,5%) e o Mieloma Múltiplo (18,9%) (Tabela 1).

Tabela 1 – Distribuição dos usuários de talidomida, segundo indicação clínica - CDERM, 2005

Indicação Clínica	Nº	%
ENH	353	69,5
Mieloma Múltiplo	96	18,9
Tumor renal	21	4,1
Lúpus	15	3,0
Psoríase	6	1,2
Prurigo	4	0,8
AIDS	3	0,6
Linfoma cutâneo T	2	0,4
Leucemia de células plasmáticas	1	0,2
Mielodisplasia	1	0,2
Mielofibrose	1	0,2
Liquen plano	1	0,2
Tumor de supra renal	1	0,2
Tumor de tecido conjuntivo	1	0,2
Tumor de mediastino	1	0,2
Amiloidose primária	1	0,2
Total	508	100,0

A prescrição da talidomida foi realizada por 68 profissionais médicos, de diferentes áreas de atuação, dentre as quais a dermatologia representou 29,4%, seguida pela hematologia (26,5%) e oncologia (17,6%) (Gráfico 4).

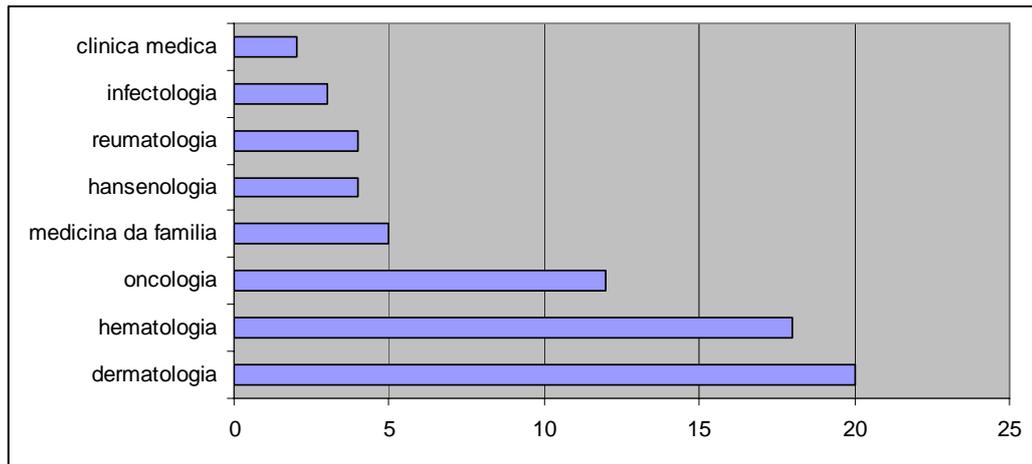


Gráfico 4 – Distribuição dos médicos prescritores de talidomida, segundo área de atuação – CDERM, 2005

5.2. Perfil dos Usuários de Talidomida

5.2.1 Caracterização sócio-econômico-demográfica

A maioria dos usuários entrevistados encontrava-se na faixa etária entre 26 e 65 anos (71,3%), era do sexo masculino (67%) e referiu união estável (57,5%). A religião predominante foi a católica (75,5%). Mais da metade (51,1%) dos entrevistados referiu menos de oito anos de estudo, e 10,6% foi de analfabetos. Com relação à ocupação, cerca de 40% estavam aposentados ou sob licença médica e 27,6% encontravam-se empregados. A quase totalidade (94,7%) pertencia a classes sociais menos favorecidas (D/E), com renda familiar até quatro salários mínimos, sendo que para aproximadamente 15% a renda familiar estava abaixo de um salário mínimo. Quanto ao número de pessoas que residem no mesmo domicílio nota-se cerca de 70% com número variando de 3 a 6 pessoas. A maioria (80,8%) dos entrevistados foi proveniente de Fortaleza e municípios da Região Metropolitana. (Tabela 2).

Tabela 2 – Distribuição dos usuários de talidomida, segundo características sócio-demográficas – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Idade		
0 – 15	2	2,1
16 – 25	11	11,7
26 – 40	33	35,2
41 – 65	34	36,1
> 65	14	14,9
2. Sexo		
Masculino	63	67
Feminino	31	33
3. Estado Civil		
Solteiro	26	27,7
Casado	54	57,5
Separado	12	12,7
Viúvo	2	2,1
4. Religião		
Católica	71	75,5
Protestante	14	14,9
Outra	9	9,6
5. Grau de Instrução		
Analfabeto	10	10,6
1º grau incompleto	48	51,1
1º grau completo	24	25,5
2º grau completo	12	12,8
6. Ocupação		
Empregado	26	27,6
Desempregado	31	31,9
Aposentado/licença	37	40,5
7. Renda familiar		
Até 1 salário mínimo	14	14,9
1 a < 4 salários mínimos	75	79,8
> 4 salários mínimos	5	5,3
8. Pessoas no domicílio		
1 – 2 pessoas	9	9,5
3 – 6 pessoas	65	69,2
> 6 pessoas	20	21,3
9. Residência		
Fortaleza	65	69,1
Região Metropolitana	11	11,7
Interior do Estado	18	19,2

5.2.2 Utilização do fármaco

A principal indicação da talidomida foi o Eritema Nodoso Hansênico (71,3%) e o local do tratamento o Centro de Dermatologia Dona Libânia (75,5%). Dos entrevistados, 34% já haviam utilizado talidomida anteriormente, e destes 53,1% havia realizado mais de um tratamento anterior, com 75% referindo mais de um ano do tratamento anterior. O tempo de uso contínuo do medicamento no tratamento atual foi de um a seis meses para 28,7% e mais de um ano para 24,5% dos entrevistados.

A grande maioria (70,9%) classificou o medicamento como muito eficaz para o seu problema de saúde, e 21,7% considerou que a talidomida poderia ser útil para tratamento de outras condições. A sonolência foi o principal efeito adverso, sendo referido por mais de 80% dos usuários, seguido por dor nos membros (55,3%), constipação intestinal (44%) e cefaléia (39,5%). Para 62,6% dos entrevistados estes efeitos adversos são permanentes. (Tabelas 3, 4 e 5).

Tabela 3 – Distribuição dos usuários de talidomida, segundo características de utilização do fármaco – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Indicação		
Reação de Hanseníase	67	71,3
Mieloma Múltiplo	14	14,9
Lúpus Eritematoso	3	3,2
Outros tipos de câncer	5	5,3
Outros	5	5,3
2. Local do tratamento		
CDERM Dona Libania	71	75,5
ICC	10	10,6
HEMOCE	8	8,5
Outros	5	5,3
3. Tratamento anterior com talidomida		
Sim	32	34,0
Não	62	66,0
4. Quantos tratamentos anteriores com talidomida		
Um	13	40,6
Mais de um	17	53,1
Não sabe informar	2	6,3
5. Tempo decorrido do primeiro tratamento		
Menos de 01 ano	8	25,0
Mais de 01 ano	24	75,0

Características	Nº	%
6. Tempo de uso no tratamento atual		
Início de tratamento	16	17,0
Até 30 dias	10	10,6
De 01 a 06 meses	27	28,7
De 06 meses a 01 ano	12	12,8
Mais de 01 ano	23	24,5
Não sabe	6	6,4
7. Eficácia do tratamento segundo usuário		
Muito eficaz	31	33,0
Eficaz	35	37,2
Pouco eficaz	12	12,8
Sem eficácia	4	4,2
Não sabe	12	12,8
8. Efeito adverso – sonolência		
Muita	45	47,9
Pouca	17	18,1
Regular	11	11,7
Ausência	12	12,8
Não respondeu	9	9,5
9. Efeito adverso – constipação intestinal		
Muita	19	20,3
Pouca	13	13,8
Regular	7	7,4
Ausência	41	43,6
Não respondeu	14	14,9
10. Efeito adverso – cefaléia		
Muita	13	13,8
Pouca	15	15,9
Regular	6	6,4
Ausência	48	51,1
Não respondeu	12	12,8
11. Efeito adverso – dor nos membros		
Muita	20	21,3
Pouca	18	19,1
Regular	9	9,6
Ausência	34	36,2
Não respondeu	13	13,8
12. Duração dos efeitos adversos		
Transitórios	25	26,6
Permanentes	59	62,8
Não sabe	10	10,6
13. Útil em outros problemas		
Sim	21	22,3
Não	73	77,7

Tabela 4 - Distribuição dos usuários de talidomida, segundo eficácia do tratamento e indicação clínica – Fortaleza, 2005

Eficácia Referida	Indicação Clínica									
	Reação Hansênica		Mieloma Múltiplo		Lúpus Eritematoso		Outros tipos de câncer		Outras	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Muito Eficaz	26	38,8	01	7,1	01	33,3	01	20	02	40
Eficaz	21	31,3	10	71,6	01	33,3	01	20	02	40
Pouco Eficaz	10	14,9	01	7,1	-	-	-	01	20	-
Sem eficácia	02	3,0	01	7,1	-	-	01	20	-	-
Não sabe	08	11,9	01	7,1	01	33,3	02	40	-	-

χ^2 c/4GL= 6,49; p = 0,169 (Considerando Indicação Reação hansênica e outra indicação)

Tabela 5 - Distribuição dos usuários de talidomida, segundo efeitos adversos referidos e indicação clínica – Fortaleza, 2005

Efeito Adverso	Indicação Clínica									
	Reação Hansênica		Mieloma Múltiplo		Lúpus Eritematoso		Outros tipos de câncer		Outras	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
1. Sonolência										
Muita	37	55,2	03	21,4	01	33,4	02	40	02	40
Pouca	09	13,3	05	35,8	01	33,3	01	20	01	20
Regular	07	10,5	03	21,4					01	20
Ausência	07	10,5	03	21,4			01	20	01	20
Não respondeu	07	10,5			01	33,3	01	20		
$(\chi^2 = 6,77 ; p = 0,148)$										
2. Constipação Intestinal										
Muita	11	16,4	05	35,7			02	40	01	20
Pouca	08	11,9	03	21,4			01	20	01	20
Regular	05	7,5	01	7,1	01	33,4				
Ausência	32	47,8	04	28,7	01	33,3	01	20	03	60
Não respondeu	11	16,4	01	7,1	01	33,3	01	20		
$(\chi^2 = 5,18 ; p = 0,269)$										
3. Cefaléia										
Muita	12	17,9	01	7,1						
Pouca	13	19,4	02	14,2						
Regular	05	7,5					01	20		
Ausência	27	40,3	11	78,6	02	66,7	03	60	05	100
Não respondeu	10	14,9			01	33,3	01	20		
$(\chi^2 = 11,16 ; p = 0,025)$										
4. Dor nos membros										
Muita	15	22,4	03	21,4			01	20	01	20
Pouca	12	17,9	03	21,4			01	20	02	40
Regular	06	8,9	03	21,4						
Ausência	25	37,4	04	28,7	02	66,7	01	20	02	40
Não respondeu	09	13,4	01	7,1	01	33,3	02	40		
$(\chi^2 = 0,527 ; p = 0,971)$										

Observação: para todos os valores de χ^2 com 4gl (consideraram-se para Indicação apenas a Reação Hansênica e Outra)

A análise da distribuição dos sexos segundo a idade revelou que mais da metade (58,1%) das mulheres entrevistadas se encontrava na faixa etária entre 26 e

49 anos. Já entre os homens observa-se uma distribuição por faixa etária mais uniforme, com pico (38%) na faixa de 32 a 49 anos. (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e idade Fortaleza, 2005

Faixa Etária	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	Nº	%	Nº	%
10 – 25	11	17,5	02	6,5
26 – 31	09	14,3	06	19,3
32 – 49	24	38,0	12	38,7
50 – 59	09	14,3	02	6,5
60 – 86	10	15,9	09	29,0

Das mulheres com idade entre 10 e 49 anos, 45% referiu haver realizado o teste de gravidez antes do início do uso do medicamento e 85% utiliza algum método contraceptivo, sendo a laqueadura tubária em 47% e o uso de anticoncepcionais orais em 35,3% (Tabelas 7 e 8).

Tabela 7 - Distribuição dos usuários de talidomida, sexo feminino, segundo idade e realização de teste de gravidez – Fortaleza, 2005

Teste de Gravidez	Faixa de Idade									
	10 – 25		26 – 31		32 – 49		50 – 59		60 – 86	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Sim	01	50	03	50	05	41,7				
Não	01	50	03	50	07	58,3	02	100	09	100

p de Fisher = 0,012 (Considerando Idade < 50 e 50 ou +)

Tabela 8 - Distribuição das usuárias de talidomida, sexo feminino, idade de 10 a 49 anos, segundo prevenção de gravidez – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Realizou teste de gravidez antes de início do uso		
Sim	9	45,0
Não	11	55,0
2. Utiliza método contraceptivo		
Sim	17	85,0
Não	3	15,0
3. Qual método contraceptivo		
Anticoncepcional oral	6	35,3
Dispositivo intra-uterino	1	5,9
Laqueadura tubária	8	47,0
Outro	2	11,8
4. Como obtém o método contraceptivo		
Na unidade de saúde onde se trata	4	23,5
Em outra unidade de saúde	9	53,0
Compra	4	23,5

Com relação à indicação de uso, observa-se que entre os homens a Reação Hansênica respondeu por 82,5% dos casos, enquanto que entre as mulheres esta indicação esteve presente em 48,4%. O Mieloma Múltiplo foi o motivo do uso para 11,1% dos homens e 22,6% das mulheres entrevistadas. Observa-se também uma predominância de mulheres quando a indicação é outro tipo de câncer que não o mieloma múltiplo, com 12,9% de mulheres e 1,6% de homens. O Lupus Eritematoso foi referido por 9,7% das mulheres entrevistadas. (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e indicação clínica
– Fortaleza, 2005

Sexo	Indicação	Total	
		Nº	%
Masculino	Reação Hansênica	52	82,5
	Mieloma Múltiplo	07	11,1
	Outro tipo de câncer	01	1,6
	Outras	03	4,8
Feminino	Reação Hansênica	15	48,4
	Mieloma Múltiplo	07	22,6
	Outro tipo de câncer	04	12,9
	Lúpus Eritematoso	03	9,7
	Outras	02	6,4

5.2.3 Caracterização do conhecimento sobre o fármaco pelos usuários

A grande maioria dos usuários (94,7%) não tinha conhecimento anterior sobre a talidomida. Entre os que referiram algum conhecimento prévio (5/94), para 66,6% o medicamento pode causar defeitos no bebê, enquanto que 16,7% referiram a talidomida como abortiva e 16,7% como causadora de sonolência. Este conhecimento foi obtido de profissionais de saúde para 40% destes usuários, de meios de comunicação para 20% e através de parentes e/ou amigos também para 20%.

Para 68,1% dos usuários o médico prescritor informou sobre efeitos adversos da talidomida antes do início do uso. O efeito adverso informado mais referido espontaneamente foi a teratogenicidade (47,9%), seguido pela sonolência (37,2%) e constipação intestinal (9,5%).

Questionados explicitamente quanto à informação do médico prescritor sobre efeitos adversos específicos, entre os que responderam 66,7% (62/92) referiu haver sido informado sobre teratogenicidade, 79,3% (73/90) sobre sonolência, 33,3% (30/90) sobre constipação intestinal e 25,6% (23/90) sobre neuropatia periférica. A maioria (77,8% - 70/90) disse haver compreendido as informações recebidas. Um folheto explicativo sobre efeitos adversos foi apresentado a 21,3% e entregue a 14,9% dos usuários.

Aproximadamente a metade (51,1%) dos usuários referiu haver assinado o Termo de Conhecimento de Risco, e destes 62,5% leu o termo ou ouviu a leitura feita pelo médico antes de assinar. Noventa por cento destes usuários respondeu a questão sobre a compreensão do texto do Termo de Conhecimento de Risco, com 79,1% destes referindo haver compreendido.

Dos noventa e quatro usuários entrevistados, 42,6% referiu haver recebido recomendação para não deixar o medicamento ao alcance de outras pessoas, 12,8% disse haver sido recomendado não deixar ao alcance apenas de crianças, 33,9% foi recomendado a não emprestar ou dar o medicamento a outras pessoas e 30,8% disse não haver recebido qualquer recomendação quanto à guarda do medicamento em casa. Sessenta e sete por cento dos usuários conversou com seus familiares sobre os efeitos adversos da talidomida. (Tabelas 10 e 11)

Tabela 10 - Distribuição dos usuários de talidomida, segundo conhecimento sobre o fármaco – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Tinha algum conhecimento anterior do fármaco		
Sim	5	5,3
Não	89	94,7
2. O que sabia		
Causa defeito no bebe	4	66,6
Causa aborto	1	16,7
Causa sono	1	16,7
3. Como obteve este conhecimento		
Profissional de Saúde	2	40,0
Parente/amigo	1	20,0
Meios de Comunicação	1	20,0
Outro	1	20,0
4. Médico informou efeitos adversos antes do uso		
Sim	64	68,1
Não	30	31,9

Características	Nº	%
5. Se sim, o que foi informado		
Causa defeito no bebe	45	47,9
Causa sono	35	37,2
Causa constipação intestinal	9	9,5
Outros	10	10,6
6. O médico informou sobre teratogenicidade		
Sim	63	67,0
Não	31	33,0
7. O médico informou sobre sonolência		
Sim	75	79,8
Não	19	20,2
8. O médico informou sobre constipação intestinal		
Sim	32	34,0
Não	62	66,0
9. O médico informou sobre dor nos membros		
Sim	24	25,5
Não	70	74,5
10. Compreensão sobre as informações		
Compreendeu	73	77,7
Não compreendeu	21	22,3
11. Apresentação de folheto explicativo		
Sim	20	21,3
Não	74	78,7
12. Entrega do folheto ao usuário		
Sim	14	14,9
Não	80	85,1
13. Assinatura do Termo de Conhecimento		
Sim	48	51,1
Não	46	48,9
14. Leitura do Termo de Conhecimento		
Sim	30	62,5
Não	18	37,5
15. Compreensão do Termo de Conhecimento		
Compreendeu	38	79,2
Não compreendeu	10	20,8
16. Recomendações para casa		
Não deixar ao alcance de outras pessoas	40	42,6
Não deixar ao alcance apenas de crianças	12	12,8
Não emprestar ou dar a outras pessoas	31	33,0
Nenhuma orientação	29	30,9
17. Conversou com os familiares sobre ef. adversos		
Sim	63	67,0
Não	31	33,0

Tabela 11 - Distribuição dos usuários de talidomida, segundo sexo e informações sobre efeitos adversos – Fortaleza, 2005

Efeito Adverso	Sexo			
	Masculino		Feminino	
	N	%	N	%
1. Teratogenicidade				
Sim	39	61,9	24	77,4
Não	24	38,1	07	22,6
$(\chi^2 = 1,62 ; p = 0,204)$				
2. Sonolência				
Sim	53	84,1	22	71,0
Não	10	15,9	09	29,0
$(\chi^2 = 1,49 ; p = 0,222)$				
3. Constipação Intestinal				
Sim	20	31,7	12	38,7
Não	43	68,3	19	61,3
$(\chi^2 = 0,192 ; p = 0,661)$				
4. Dor nos membros (neuropatia)				
Sim	13	20,6	11	35,5
Não	50	79,4	20	64,5
$(\chi^2 = 1,69 ; p = 0,193)$				

5.3. Perfil dos Profissionais Prescritores

Todos os profissionais entrevistados foram médicos(as), sendo quarenta e cinco por cento deles (9/20) especialistas em dermatologia, seguidos pelos hematologistas (7/20), com os hansenólogos representando quinze por cento dos entrevistados (3/20). (Tabela 12)

Tabela 12 – Distribuição dos profissionais entrevistados segundo área de atuação – Fortaleza, 2005

Área de Atuação	Nº	%
Dermatologia	9	45,0
Hansenologia	3	15,0
Hematologia	7	35,0
Oncologia	1	5,0
Total	20	100,0

Foram citadas quatorze diferentes situações para a prescrição da talidomida, sendo mais frequentes o Eritema Nodoso Hansênico, o Lúpus Eritematoso e o Mieloma Múltiplo (Tabela 13).

Tabela 13 – Distribuição dos profissionais entrevistados segundo as indicações clínicas referidas para prescrição da talidomida – Fortaleza, 2005

Indicação Clínica	Nº de Profissionais	% de Profissionais
ENH	12	60,00
LES	7	35,00
Mieloma múltiplo	7	35,00
Prurigo	5	25,00
AIDS	2	10,00
Síndrome de Behçet	2	10,00
Mielodisplasia	2	10,00
Liquen Plano	1	5,00
Aftas recorrentes	1	5,00
Penfigoide Bolhoso	1	5,00
Linfoma T cutâneo	1	5,00
Cancer renal	1	5,00
Melanoma	1	5,00

Dos profissionais entrevistados setenta e cinco por cento (15/20) receberam orientação dos responsáveis pelas unidades aonde atuam sobre a prescrição da talidomida, e apenas um (5%) negou conhecimento anterior da legislação sobre o uso e distribuição da talidomida no Brasil, com noventa e cinco por cento referindo acesso prévio a esta legislação. As atualizações desta legislação são acompanhadas por quarenta e cinco por cento dos entrevistados (Tabela 14).

Tabela 14 – Distribuição dos profissionais segundo informações sobre a legislação para uso da talidomida – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Orientações da direção da unidade		
Sim	15	75,0
Não	5	25,0
2. Conhecimento da legislação		
Sim	19	95,0
Não	1	5,0
3. Atualização da legislação		
Sim	9	45,0
Não	11	55,0

A quase totalidade (95%) dos médicos referiu sempre discutir os efeitos adversos da talidomida com seus pacientes, sendo a teratogenia discutida por oitenta e cinco por cento deles e a neuropatia periférica por oitenta por cento.

Aproximadamente a metade dos médicos entrevistados discute com seus pacientes sobre os efeitos adversos relacionados a constipação intestinal (50%) e sonolência (55%). Outros efeitos adversos citados pelos médicos na discussão com pacientes no ato da prescrição foram: perda da libido, rush cutâneo, dor abdominal e fenômenos trombóticos.

Sessenta por cento dos entrevistados não utiliza meio impresso para alertar os pacientes sobre a teratogenia e, dos que o fazem, a metade (4/8) utiliza-se dos avisos impressos na própria embalagem, e um (1/8) referiu-se a cartazes fixados no consultório. O termo de responsabilidade foi citado por 3 (15%) dos vinte entrevistados como meio auxiliar para a discussão dos efeitos adversos da talidomida (Tabela 15).

Tabela 15 – Distribuição dos profissionais segundo abordagem dos efeitos adversos da talidomida junto aos pacientes – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Discute efeitos adversos com o paciente		
Sempre	19	95,0
Às vezes	1	5,0
Nunca	0	0
2. Efeitos adversos discutidos		
Teratogenicidade	17	85,0
Neuropatia periférica	16	80,0
Sonolência	11	55,0
Constipação Intestinal	10	50,0
Edema	4	20,0
Dor abdominal	3	15,0
Diminuição da libido	1	5,0
Fenômenos trombóticos	1	5,0
Rush cutâneo	1	5,0
3. Meio visual para alertar sobre ef. adversos		
Nenhum	12	60,0
Avisos impressos na embalagem	4	20,0
Termo de Responsabilidade	3	15,0
Cartazes impressos	1	5,0

A solicitação de exames laboratoriais antes da prescrição da talidomida é sempre realizada por trinta e cinco por cento dos médicos entrevistados e nunca é realizada por vinte por cento destes. No decorrer do tratamento, 20% dos médicos entrevistados repete ocasionalmente os exames laboratoriais, porém o mesmo percentual não o faz. Os exames laboratoriais mais solicitados são hemograma

completo (55%), provas de função hepática (55%) e provas de função renal (50%). O teste de gravidez (β -HCG) aparece como solicitado por 15% dos médicos. (Tabela 16)

Tabela 16 - Distribuição dos profissionais segundo solicitação de exames na prescrição de talidomida – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Solicita exames laboratoriais antes		
Sempre	7	35,0
Às vezes	9	45,0
Nunca	4	20,0
2. Solicita exames durante o tratamento		
Sempre	4	20,0
Às vezes	12	60,0
Nunca	4	20,0
3. Exames solicitados		
Hemograma	11	55,0
Função hepática	11	55,0
Função Renal	10	50,0
Glicemia	3	15,0
β -HCG	3	15,0
VHS	2	10,0
Eletrólitos	1	5,0
Bilirrubinas	1	5,0

A maioria dos médicos (55%) utiliza a talidomida para seus pacientes por um período contínuo maior que cento e oitenta dias, com frequência de retorno para acompanhamento mensal (90%). A dose média diária prescrita variou de 50 a 400 mg, com predomínio da dose entre 150 e 200 mg/dia (55%). Noventa e cinco por cento considera a talidomida eficaz ou muito eficaz, para as indicações para as quais prescreve. Os principais efeitos adversos observados são sonolência (80%), constipação intestinal (65%) e neuropatia periférica (60%). Dos profissionais entrevistados 75% informou que necessitou suspender o tratamento com talidomida por efeitos adversos, sendo a neuropatia periférica o principal motivo relatado para a suspensão (55%). (Tabela 17)

Tabela 17 - Distribuição dos profissionais segundo variáveis de prescrição da talidomida – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Tempo médio de uso contínuo		
01 a 30 dias	1	5,0
31 a 90 dias	5	25,0
91 a 180 dias	3	15,0
> 180 dias	11	55,0
2. Frequência de retorno para consulta		
Semanal	0	0
Quinzenal	1	5,0
Mensal	18	90,0
Bimensal	1	5,0
3. Dose média diária prescrita		
50 a 100 mg	4	20,0
150 a 200 mg	11	55,0
250 a 300 mg	4	20,0
350 a 400 mg	1	5,0
> 400 mg	0	0
4. Eficácia observada		
Muito eficaz	10	50,0
Eficaz	9	45,0
Pouco eficaz	1	5,0
Sem eficácia	0	0
5. Efeitos adversos observados		
Sonolência	16	80,0
Constipação intestinal	13	65,0
Cefaléia	1	5,0
Neuropatia periférica	12	60,0
Teratogenicidade	0	0
Edema	2	10,0
Nenhum efeito adverso	1	5,0
6. Interrupção do tratamento por ef. adverso		
Sim	15	75,0
Não	5	25,0
7. Efeito adverso que levou a interrupção do tratamento		
Neuropatia periférica	11	55,0
Constipação intestinal	4	20,0
Sonolência	3	15,0
Edema	2	10,0
Outros	5	25,0

Dos vinte profissionais entrevistados, cinquenta e cinco por cento (11/20) nunca utilizaram a talidomida para tratar mulheres em idade fértil. Dos nove profissionais que o fizeram, todos solicitaram exame prévio de gravidez. A prescrição de métodos anticoncepcionais é sempre realizada por 61,5% dos profissionais,

sendo o anovulatório injetável trimestral, associado ou não a método de barreira, o método mais utilizado (61,5%) durante e após o tratamento com talidomida. (Tabela 18)

Tabela 18 - Distribuição dos profissionais segundo prescrição da talidomida para mulheres em idade fértil – Fortaleza, 2005

Características	Nº	%
1. Prescrição para mulheres em idade fértil		
Sim	9	45,0
Não	11	55,0
2. Solicitação de teste de gravidez antes da prescrição		
Sim	9	100,0
Não	0	0
3. Prescrição de anticoncepcional		
Sempre	8	61,5
Nunca	0	0
Às vezes	1	7,7
Só para mulheres em idade fértil	4	30,8
4. Qual anticoncepcional		
Anticoncepcional oral	2	15,4
Anovulatório injetável trimestral	4	30,8
Anovulatório injetável trimestral + método de barreira	4	30,8
Laqueadura tubária ou histerectomia	1	7,7
Não respondeu	2	15,4

5. DISCUSSÃO

Após 40 anos de controvérsia quanto ao uso da talidomida, encontramos hoje um cenário onde, de um lado, um crescente volume de resultados promissores de pesquisas clínicas e laboratoriais publicadas nos periódicos científicos e na imprensa leiga tem levado a uma progressiva utilização da talidomida como alternativa terapêutica em diversas patologias de ordem inflamatória e neoplásica, bem como em pacientes portadores de HIV/AIDS, de outro, surgem denúncias recentes do nascimento de crianças com seqüelas pelo uso indevido de talidomida por mulheres durante a gravidez, reforçando a necessidade de assegurar a promoção do uso racional da talidomida no Brasil através do desenvolvimento de um programa de educação continuada para médicos, enfermeiros, farmacêuticos e demais profissionais da saúde, abordando questões ligadas às boas práticas da prescrição e da dispensação.

É pouca a literatura que permite comparar se o uso da talidomida reveste-se de maior ou menor conhecimento acumulado entre os prescritores, dispensadores e usuários. Não obstante, é nítido que esta consciência passa a ser sentida, seja pelo envolvimento de autoridades sanitárias, seja pela demanda do controle social exigido (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999).

Discutiremos os resultados encontrados comparando os dados extraídos da análise do arquivo de receitas do CDERM, dos questionários dos usuários e dos questionários dos profissionais.

De acordo com o gráfico 1, podemos inferir que a maioria dos usuários de talidomida pertencem ao sexo masculino, correspondendo a 70% das receitas arquivadas e 67% dos entrevistados. Esse predomínio de homens pode estar relacionado às restrições de uso do medicamento em mulheres em idade fértil, bem como pela maior prevalência de casos de hanseníase no gênero masculino apontada pela literatura (BELDA, 1974), uma vez que o Eritema Nodoso Hansênico foi a principal indicação clínica observada tanto nas receitas arquivadas (69,5%) quanto entre os usuários entrevistados (71,3%).

Observamos entre as receitas de Talidomida uma porcentagem considerável (36,2%) para mulheres que se encontram em idade fértil (10 a 49 anos), para as quais se torna mandatório o uso de dois métodos contraceptivos

antes, durante e até um mês após a interrupção do medicamento (ANVISA, 2006). Entre as mulheres entrevistadas, também verificamos um percentual significativo (64,5%) nesta faixa etária. Entretanto, a maioria (55%) dos médicos entrevistados afirmou não prescrever Talidomida para este grupo específico de pacientes. Esta aparente divergência de informações pode ser explicada pela concentração de pacientes do CDERM entre os usuários entrevistados (75,5%), o que pode ter provocado um viés na coleta destes dados.

A distribuição das receitas de dispensação de Talidomida também revelou uma maioria significativa de usuários do CDERM (67,3%) o que está de acordo com o observado com relação à indicação clínica das receitas, onde predominou o Eritema Nodoso Hansênico (69,5%), seguido pelo Mieloma Múltiplo (18,9%). Proporção semelhante foi observada entre os usuários entrevistados, com 71,3% de Eritema Nodoso Hansênico e 14,9% de Mieloma Múltiplo. Estas também foram as principais indicações clínicas citadas pelos médicos entrevistados, o que era esperado, uma vez que os dermatologistas e hansenólogos, tradicionalmente ligados ao tratamento da Hanseníase e de suas reações, corresponderam a 60% dos médicos entrevistados, e os hematologistas, responsáveis pelos pacientes com Mieloma Múltiplo, corresponderam a 35% da amostra.

A análise das indicações clínicas especificadas nas receitas de Talidomida no período estudado, assim como as referidas pelos profissionais entrevistados, demonstra que, além das indicações clássicas da Talidomida, como ENH, Mieloma Múltiplo, Lúpus Eritematoso e AIDS, o fármaco foi prescrito para diversas outras situações clínicas, em especial na dermatologia e na oncologia, ratificando o que a literatura nacional e internacional vem relatando quanto à crescente utilização deste fármaco como alternativa terapêutica *off label* para um número cada vez maior de enfermidades (PENNA, PINHEIRO; HAJJAR, 1999; TAMAYO; CARDONA, 2001; AZULAY, 2004; WU et al., 2005; SAMPAIO et al., 2006) .

O baixo nível sócio-econômico-cultural da grande maioria dos usuários entrevistados ressalta a importância da responsabilidade do Estado como guardião dos interesses dos cidadãos, intervindo por intermédio dos mecanismos de regulação com o objetivo de garantir a segurança e eficácia dos produtos consumidos pela população (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999).

Quanto ao tempo de utilização do fármaco, observa-se o uso prolongado (um ano ou mais) contínuo ou intermitente para importante fração dos usuários, fato confirmado pelos profissionais, e que está de acordo com a cronicidade das indicações clínicas relatadas, sendo isto descrito na literatura (VILLAHERMOSA et al., 2005; SATO et al., 1998; BITTENCOURT et al., 2004).

Com relação à eficácia cerca de 70% dos usuários classificou a talidomida como eficaz ou muito eficaz para o alívio dos seus sintomas, não havendo diferença estatisticamente significativa da eficácia relatada em relação às indicações clínicas. Por sua vez, a quase totalidade dos médicos entrevistados (90%) também confirma a eficácia do fármaco, estando isso de acordo com o relatado na literatura (TAMAYO; CARDONA, 2001; SAMPAIO et al., 2006).

Apesar da divulgação através da mídia dos casos de vítimas da Síndrome da Talidomida e a veiculação de informações sobre o fármaco na imprensa leiga, 94,7% dos usuários entrevistados referiram não terem informações prévias sobre a Talidomida. Da pequena parcela de cinco usuários que revelaram conhecimentos prévios sobre o medicamento, dois referiram tê-los adquirido através de profissionais de saúde, um através de parente ou amigo, um através dos meios de comunicação e um através de outro meio não especificado. Isto é explicado pelo baixo nível sócio-econômico-cultural observado para a maioria dos entrevistados, reforçando a necessidade do envolvimento dos movimentos sociais no desenvolvimento de trabalhos comunitários de conscientização pela informação (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUSA, 1999). Entre os cinco usuários que tinham conhecimento prévio, quatro referiram que a Talidomida pode causar má-formação congênita (“defeito no bebê”), um referiu que a Talidomida seria abortiva e um que causa sonolência. Os efeitos adversos referidos pelos usuários entrevistados são os relatados na literatura (WU et al., 2005), com mais de 80% dos entrevistados referindo sonolência, e aproximadamente a metade referindo constipação intestinal (44%) e sintomas provavelmente relacionados à neuropatia periférica (“dor nos membros”) (55,3%). Quando se analisa a presença de efeitos adversos segundo a indicação clínica, observa-se uma diferença estatisticamente significativa apenas no que diz respeito à cefaléia, mais presente no Eritema Nodoso em relação às outras indicações. Entre os médicos entrevistados os efeitos adversos observados foram os mesmos citados pelos usuários, sendo a neuropatia periférica a principal causa de

suspensão do tratamento, o que está conforme com a literatura (CLEMMENSEN; OLSEN; ANDERSEN, 1984; CHAVE; FINLAY; KNIGHT, 2001).

Quando os usuários foram questionados se foram informados da possibilidade de ocorrência destes efeitos adversos pelo médico prescritor antes do início do tratamento, apenas 68,1% responderam afirmativamente, sendo o principal efeito lembrado espontaneamente a teratogenicidade. Quando a pergunta foi direcionada especificamente para cada efeito adverso, a sonolência passa a ser o item mais informado (79%), com a teratogenicidade sendo referida em 67%. Entretanto, a quase totalidade dos médicos prescritores informou discutir os efeitos adversos com os pacientes, com a teratogenicidade sendo a mais discutida (85%) seguida pela neuropatia periférica (80%) e a sonolência (55%). Essa divergência de informações pode ser explicada pela duração prolongada do tratamento, o que pode levar o usuário a não lembrar das informações recebidas no início do tratamento, além da ocorrência mais frequente da sonolência como efeito adverso, reforçando essa lembrança pelo usuário. Isto reafirma a necessidade de uma melhor abordagem destes eventos indesejáveis em todas as consultas de retorno do paciente, promovendo assim o uso mais seguro do medicamento. É importante ressaltar que o efeito mais temido, qual seja, a teratogenicidade, foi lembrado apenas por aproximadamente a metade dos usuários, apesar de ter sido o mais lembrado espontaneamente.

A recomendação da ANVISA é para que mulheres em idade fértil em tratamento com Talidomida façam uso de dois métodos contraceptivos, sendo um hormonal e um de barreira, com exceção daquelas já submetidas à laqueadura tubária (BRASIL, 2003). Entre as entrevistadas, observamos 20 mulheres na faixa etária de 10 a 49 anos em uso da talidomida, sendo que a maioria (17) utiliza algum método contraceptivo, sendo a laqueadura tubária em aproximadamente a metade (8) delas. Das três pacientes deste grupo de vulnerabilidade que relataram não utilizar qualquer método para evitar a gravidez, todas afirmaram não possuir vida sexual ativa, sendo uma criança de 10 anos. O método contraceptivo mais utilizado pelas nove mulheres que não tinham laqueadura tubária foi o anticoncepcional oral para seis delas, sendo referido o uso de anticoncepcional injetável por duas usuárias entrevistadas. Já entre os médicos, o método contraceptivo mais prescrito foi o anticoncepcional injetável trimestral, que está de acordo com o recomendado pela

ANVISA. Ressalte-se que apenas um médico entre os entrevistados afirmou não prescrever o uso de anticoncepcionais para usuárias de talidomida.

Outra recomendação da ANVISA para este grupo de usuárias é que seja realizado teste de gravidez de alta sensibilidade (β -HCG) antes do uso do medicamento. Das 20 mulheres, apenas 09 realizaram o teste, apesar da informação obtida entre os médicos prescritores que utilizam o medicamento para mulheres nesta faixa etária, onde 100% afirmaram solicitar o exame antes da prescrição. Uma provável explicação para esta divergência pode ser o fato da usuária já estar em uso de algum método contraceptivo na consulta de início do tratamento, o que levaria o médico a não solicitar o exame para afastar a gravidez. Entretanto, sabemos que a eficácia dos métodos contraceptivos não atinge 100%, o que torna necessário a realização do teste mesmo em mulheres já em uso de contracepção.

De acordo com a Lei 10.651, de 17 de abril de 2003, ainda não regulamentada, que dispõe sobre a prescrição e o uso da Talidomida no Brasil, o médico prescritor deve solicitar a todos os pacientes que iniciarão tratamento com esta droga que assinem um Termo de Esclarecimento contendo informações relacionadas ao uso e cuidados com a Talidomida antes de receberem o medicamento, bem como exige a prescrição em receituário especial e numerado e a assinatura pelo médico de Termo de Responsabilidade (BRASIL, 2003). No instrumento de coleta dos profissionais de saúde foram incluídas questões referentes a esse tema, porém a análise das respostas revelou inadequação na elaboração destas questões, levando a um preenchimento incorreto, que poderia introduzir vícios no estudo, razão pela qual elas foram suprimidas dos resultados apresentados e desta discussão.

Os resultados dos questionários dos usuários revelam que apenas cerca da metade referiu haver assinado o Termo de Esclarecimento, e destes aproximadamente 40% o fez sem ler ou ouvir a leitura do mesmo antes de assinar e 20% afirmou não haver compreendido o teor do documento assinado. Considerando que 75% dos médicos entrevistados afirmaram haver recebido orientações quanto à legislação do uso da talidomida, e apenas um médico negou conhecer esta mesma legislação, estes dados podem revelar um descaso em relação à regulamentação e à importância destes documentos no controle da dispensação e da segurança no uso do fármaco em questão.

Em relação aos cuidados com a utilização e guarda da Talidomida em casa, observamos que menos da metade dos usuários recebeu recomendação para não deixar o medicamento ao alcance de outras pessoas, e que aproximadamente um terço dos usuários afirmou não haver recebido nenhuma orientação relacionada a esses cuidados. Este é também o percentual de usuários que afirmaram não conversar com os familiares sobre os riscos do uso da talidomida. Isso abre precedentes ao mau uso da droga, em especial à sua utilização por mulheres em idade fértil sem o devido acompanhamento, aumentando o risco de casos de teratogenicidade. De fato, dos três casos, ainda não confirmados, recentemente relatados no Brasil de crianças nascidas com manifestações da Síndrome da Talidomida, em dois foi constatado que o uso do fármaco ocorreu através de automedicação por familiares de pacientes em tratamento com a Talidomida (fonte: BBC-Brasil).

7 CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

Com base nos resultados obtidos, podemos concluir que:

- A talidomida é utilizada principalmente para as indicações oficiais do Ministério da Saúde, entretanto é evidente a ampliação do seu uso clínico para numerosas condições *off label*;
- A talidomida demonstra eficácia considerável no alívio dos sintomas nas diversas condições clínicas em que é utilizada;
- Os efeitos adversos observados foram na sua maioria de leves a moderados;
- Os médicos prescritores preocupam-se com a anticoncepção durante e após o tratamento, quando a talidomida é utilizada em mulheres com risco de gravidez;
- As determinações da ANVISA quanto à prescrição e ao uso da talidomida não vem sendo adequadamente seguidas;
- Os usuários da talidomida são pouco informados quanto aos efeitos adversos do medicamento;
- É premente a necessidade da regulamentação da Lei 10.651, dentro da nova realidade de utilização da talidomida, tornando seu uso clínico racional e controlado;
- É necessário que se estabeleça um programa de educação continuada para médicos e farmacêuticos, abordando questões ligadas às boas práticas da prescrição e da dispensação de medicamentos;
- As entidades representativas dos grupos sociais envolvidos no consumo da talidomida devem programar ações que contribuam para difundir o conhecimento dos efeitos adversos do fármaco nestes grupos e na população em geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS A.K. LICHTMAN A.H.. **Imunologia Celular e Molecular**. 5ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier, 2005.
- AFSSAPS (Agencia Francesa de Segurança Sanitária de Produtos de Saúde). Disponível em: <<http://agmed.sante.gouv.fr/htm/5/atu/indatu.htm>. Acesso em: 17 out 2006.
- ALEXANDER, L.N.; WILCOX, C.M. A prospective trial of thalidomide for the treatment of HIV associated idiopathic esophageal ulcers. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 3, p. 301-304, 1997.
- ANDERSON, K.C.; HAMBLIN, T.J.; TAYLOR, A. Management of multiple myeloma today. **Semin. Hematol.**, v.36, suppl. 3, p. 3-8, 1999.
- ANMAT – Administracion Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologia Médica. Disponível em: http://www.anmat.gov.ar/normativa/Normativa/Medicamentos/Disposicion_ANMAT_2006-7720.pdf. Acesso em: 15 jan 2007
- ARRAIS, P.S.D.; COELHO, H.L.L.; BATISTA, M.C.D.S.; CARVALHO, M.L.; RIGHI, R.E.; ARNAU, J.M. Perfil da automedicação no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 31, n. 1, p. 71-77, 1997.
- AZULAY, R.D. Talidomida: indicações em dermatologia. **An. Bras. Dermatol.**, v. 79, n. 5, p. 603-608, 2004.
- BADROS, A.Z.; SIEGEL, E.; BODENNER, D.; ZANGARI, M.; ZELDIS, J.; BARLOGIE, B.; TRICOT, G. Hypothyroidism in patients with multiple myeloma following treatment with thalidomide. **Am. J. Med.**, v.112, n. 5, p. 412-413, 2002.
- BARBA RUBIO, J.; FRANCO GONZALEZ, F. Lupus eritematoso discoide y talidomida. **Dermatología Rev. Mex.**, v. 19, p. 131, 1975.
- BARLOGIE, B.; JAGANNATH, S.; DESIKAN, K.R.; MATTOX, S.; VESOLE, D.; SIEGEL, D.; TRICOT, G.; MUNSHI, N.; FASSAS, A.; SINGHAL, S.; MEHTA, J.; ANAISSIE, E.; DHODAPKAR, D.; NAUCKE, S.; CROMER, J.; SAWYER, J.; EPSTEIN, J.; SPOON, D.; AYERS, D.; CHESON, B.; CROWLEY, J. Total therapy with tandem transplant for newly diagnosed multiple myeloma. **Blood**, v. 93, n. 1, p. 55-65, 1999.
- BARNHILL, R.L.; DOLL, N.J.; MILLIKAN, L.E. Studies on the anti inflammatory properties of thalidomide: effects on polymorphonuclear leukocytes and monocytes. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 53, p. 1-7, 1982.
- BARNHILL, R.L.; DOLL, N.J.; MILLIKAN, L.E.; HASTINGS, R.C. Studies on the anti inflammatory properties of thalidomide. **Arch. Dermatol. Res.**, v. 269, p. 275-280, 1980.
- BELDA, W. Aspectos epidemiológicos da hanseníase no Estado de São Paulo em 1974. **Hansen. Int.**, v. 1, p. 11-24, 1976.

BITTENCOUR, T.R.; ALMEIDA, A.D.; BITTENCOURT, H.N.S.; ONSTEN, T.; FERNANDES, F.; FRIEDERICH, J.R.; FOGLIATO, L.; ASTIGARRAGA, C.C.; PAZ, A.; SILLA, L.M.R. Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.**, v. 26, n. 4, p. 245-255, 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Portaria nº 354 de 15 de agosto de 1997**. Regulamenta o registro, a comercialização, a exposição, à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos a base de Talidomida. Disponível em: <http://ww2.prefeitura.sp.gov.br/arquivos/secretarias/saude/legislacao/0055/Portaria_SV SMS_1997_0354.pdf>. Acesso em: 17 out. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Lei nº 10.651 de 16 de abril de 2003** Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=20985&word#>>. Acesso em: 17 out. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Portaria 696 de 7 de maio de 2001**. Institui o Centro Nacional de Monitorização de Medicamentos (CNMM) sediado na Unidade de Farmacovigilância da ANVISA. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=14154&word=>>>. Acesso em: 17 out. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. **Portaria 63 de 4 de julho de 1994**. Proíbe a prescrição do medicamento talidomida para mulheres em idade fértil em todo o território nacional. Disponível em: <<http://e-legis.anvisa.gov.br/leisref/public/showAct.php?id=17699&word=talidomida#>>. Acesso em: 18 out. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA **Consulta Pública 63**. Proposta de “REGULAMENTO TÉCNICO, sobre o uso de talidomida. Disponível em <[http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP\[11742-1-0\].PDF](http://www4.anvisa.gov.br/base/visadoc/CP/CP[11742-1-0].PDF)>. Acesso em 23 out 2005.

CALDERON, P.; ANZILOTTI, M.; PHELPS, R. Thalidomide in dermatology. New indications for an old drug. **Int. J. Dermatol.**, v. 36, p. 881-887, 1997.

CHAVE, T.A.; FINLAY, A.Y.; KNIGHT, A.G. Thalidomide usage in Wales: the need to follow guidelines. **Br. J. Dermatol.**, v. 144, p. 310-315, 2001.

CHEN, T.L.; VOGELSANG, G.B.; PATTY, B.G.; BRUNDRETT, R.B.; NOE, D.A.; SANTOS, G.W.; COLVIN, O.M. Plasma pharmacokinetics and urinary excretion of thalidomide after oral dosing on healthy male volunteers. **Drug Metab. Dispos.**, v. 17, n. 4, p. 402-405, 1989.

CHING, L.M.; XU, Z.F.; GUMMER, B.H.; PALMER, B.D.; JOSEPH, W.R.; BAGULEY, B.C. Effect of thalidomide on tumor necrosis factor production and antitumor activity induced by 5,6-dimethyl-xanthenone-4-acetic acid. **Br. J. Cancer**, v. 72, n. 2, p. 339-343, 1995.

CLEMMENSEN, O.J.; OLSEN, P.Z.; ANDERSEN, K.E. Thalidomide neurotoxicity. **Arch. Dermatol.**, v. 120, p. 338-341, 1984.

COELHO, H.L. Farmacovigilância: um instrumento necessário. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, p. 871-875, 1998.

D'AMATO, R.J.; LOUGHMAN, M.S.; FLYNN, E.; FOLKMAN, J. Thalidomide is inhibitor of angiogenesis. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 91, p. 4082-4085, 1994.

ERIKSSON, T.; BJORKMAN, S.; ROTH, B.; FYGE, A.; HOGLUND, P. Stereospecific determination, chiral inversion in vitro pharmacokinetics in humans of the enantiomers of thalidomide. **Chirality**, v. 7, n. 1, p. 44-52, 1995.

FDA, 2006. Disponível em:
<<http://www.fda.gov/cder/drug/infopage/thalidomide/default.htm>. Acesso em:
15 jan 2007.

GARDNER-MEDWIN, J.M.; SMITH, N.J.; POWELL, R.J. Clinical experience with thalidomide in the management of severe oral and genital ulceration in conditions such as Behcet s disease: Use of neurophysiological studies to detect thalidomide neuropathy. **Ann. Rheum. Dis.**, v. 53, n. 12, p. 828-832, 1994.

GROSBOIS, B. ; DECAUX. ; O, AZAIS, I. ; FACON, T. ; AVET-LOISEAU, H. Current treatment strategies fo rmultiple myeloma. **Eur. J. Intern. Med.**, v. 13, p. 85-95, 2002.

GROSSHAM, E.; ILLY, G. Thalidomide therapy for inflamatory dermatoses. **Int. J. Dermatol.**, v. 23, p. 598-602, 1984.

GUNZLER, V. Thalidomide in human immunodeficiency patients. A review on safety considerations. **Drug Safety**, v. 7, p. 117-133, 1992.

GUTIERREZ-RODRÍGUEZ, O. Thalidomide. A promising new treatment for rheumatoid arthritis. **Arthritis Rheum.**, v. 27, n. 10, p. 1118-1121, 1984.

GUTIERREZ-RODRÍGUEZ, O.; STARUSTA-BECAL, P.; GUTIERREZ-MONTES, O. Treatment of refractory rheumatoid arthritis-the thalidomide experience. **J. Rheumatol.**, v. 16, n. 2, p. 158-163, 1989.

HAMURYUDAN, V.; MAT, C.; SAIP, S.; OZYAZGAN, Y.; SIVA, A.; YURDAKUL, S.; ZWINGENBERGER, K.; YAZICI, H. Thalidomide in the treatment of the Mucocutaneous Lesions of the Behcet Syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 128, n. 6, p. 443-450, 1998.

HASPER, M.F. Chronic cutaneous lupus erythematosus: thalidomide treatment of 11 patients. **Arch. Dermatol.**, v. 119, n. 10, p. 812-815, 1983.

HELLMAN, J.K.; DUKE, D.; TUCKER, D.F. Prolongation of skin homograft survival by thalidomide. **Br. J. Med.**, v. 2, p. 687-689, 1969.

HOLM, A.L. Chronic cutaneous Lupus Erythematosus treated with thalidomide. **Arch. Dermatol.**, v. 129, p. 1548-1550, 1993.

INFARMED, 2006. Disponível em:
<http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED>. Acesso em: 21 out 2006.

IYER, C.G.; LANGUILLON, J.; RAMANUJAM, K.; TARBINI-CASTELLANI, G.; DE LAS ÁGUAS, J.T.; BECHELLI, L.M.; UEMURA, K.; MARTINEZ DOMINGUEZ, V.; SUNDARESAN, T. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. **Bull. World Health Organ.**, v. 45, n. 6, p. 719-732, 1971.

JACOBSON, J.M.; GREENSPAN, J.S, SPRITZLER, J.; KETTER, N.; FAHEY, J.L.; JACKSON, J.B.; FOX, L.; CHERNOFF, M.; WU, A.W.; MACPHAIL, L.A.; VASQUEZ, G.J.; WOHL, D.A. Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 336, n. 21, p. 1487-1493, 1997.

JULIUSSON, G.; CELSING, F.; TURESSON, I.; LENHOFF, S.; ADRIANSSON, M.; MALM, C. Frequent good partial remission from thalidomide including best response ever in patients with advanced refractory and relapsed myeloma. **Br. J. Haematol.**, v. 109, p. 89-96, 2000.

KAPLAN, G. Recent advances in cytokine therapy in leprosy. **J. Infect. Dis.**, v. 167, suppl. 1, p. S18-22, 1993.

KEENAN, R.J.; EIRAS, G.; BURCKART, G..J.; STUART, R.S.; HARDESTY, R.L.; VOGELANG, G.; GRIFFITH, B.P.; ZEEVI, A. Immunosuppressive properties of thalidomide. Inhibition of in vitro lymphocyte proliferation alone and in combination with cyclosporine or FK 506. **Transplantation**, v. 52, n. 2, p. 908-910, 1991.

KLAUSNER, J.D.; MAKONKAWKEYOON, S.; AKARASEWI, P.; NAKATA, K.; KASINRERK, W.; CORRAL, L. The effect of thalidomide on the pathogenesis of human immunodeficiency virus type 1 and M. tuberculosis infection. **J. Acquir. Immune Def. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 11, n. 3, p. 247-257, 1996.

KNELLER, A.; RAANANI, P.; HARDAN, I.; AVIGDOR, A.; LEVI, I.; BERKOWICZ, M.; BEN-BASSAT, I. Therapy with thalidomide in refractory multiple myeloma patients - the revival of an old drug. **Br. J. Haematol.**, v. 108, n. 2, p. 391-393, 2000.

KNOP, J.; BONSMANN, G.; HAPPLE, R.; LUDOLPH, A.; MATZ, D.R.; MIFSUD, E.J.; MACHER, E. Thalidomide in the treatment of sixty cases of chronic discoid lupus erythematosus. **Br. J. Dermatol.**, v.108, n. 4, p. 461-466, 1983.

LIMA, L.M.; FRAGA, C.M.; BARREIRO, E.J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v. 24, p. 1-15, 2001.

LIMA, V.; BRITO, G.A.; CUNHA, F.Q.; REBOUÇAS, C.G.; FALCAO, B.A.; AUGUSTO, R.F.; SOUZA, M.L.; LEITAO, B.T.; RIBEIRO, R.A. Effects of the tumour necrosis factor-alpha inhibitors pentoxifylline and thalidomide in short-term experimental oral mucositis in hamsters. **Eur. J. Oral Sci.**, v. 113, p. 210-217, 2005.

MAKONKAWKEYOON, S.; LIMSON-POBRE, R.N.; MOREIRA, A.L.; SCHAUF, V.; KAPLAN, G. Thalidomide inhibits the replication of human immunodeficiency virus type 1. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 90, n. 13, p. 5974-5978, 1993.

McHUGH, S.M.; RIFKIN, I.R.; DEIGHTON, J.; WILSON, A.B.; LACHMANN, P.J.; LOCKWOOD, C.M.; EWAN, P.W. The immunosuppressive drug thalidomides induces T helper cell type 2 (Th2) and concomitantly inhibits Th1 cytokine production in mitogen and antigen stimulated human peripheral blood mononuclear cell cultures. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 99, n. 2, p.160-167, 1995.

MELLIN, G.W.; KATZENSTEIN, M. The saga of thalidomide: neuropathy to embriopathy, with case reports of congenital anomalies. **N. Engl. J. Med.**, v. 267, p. 1184-1193, 1962.

MOLLER, D.R.; WYSOCKA, M.; GREENLEE, B.M.; MA, X.; WAHL, L.; FLOCKHART, D.A.; TRINCHIERI, G.; KARP, C.L. Inhibition of IL-12 production by thalidomide. **J. Immunol.**, v. 159, n. 10, p. 5157-5161, 1997.

MOREIRA, A.L.; SAMPAIO, E.P.; ZMURDINAS, A.; FRINDT, P.; SMITH, K.A.; KAPLAN, G. Thalidomide exherthes its inhibitory action on tumor necrosis factor alpha by enhancing mRNA degradation. **J. Exp. Med.**, v. 177, n. 6, p. 1675-1680, 1993.

MUNSHI, N.; DESIKAN, R.; ZANGAR, M. Chemoangiotherapy with DT-PACE for previously treated multiple myeloma(MM). **Blood**, v. 94, suppl. 1, p. 123a, 1999.

NASCA, M.R.; OTOOLE, E.A.; PALICHARLA, P.; WEST, D.P.; WOODLEY, D.T. Thalidomide increases human keratinocyte migration and proliferation. **J. Invest. Dermatol.**, v. 113, p. 720-724, 1999.

NATHAN, C.F.; KAPLAN, G.; LEVIS, W.R.; NUSRAT, A.; WITMER, M.D.; SHERWIN, S.A.; JOB, C.K.; HOROWITZ, C.R.; STEINMAN, R.M.; COHN, Z.A. Local and systemic effects of intradermal recombinant interferon-gamma in patients with lepromatous leprosy. **N. Engl. J. Med.**, v. 315, n. 1, p. 6-15, 1986.

NIGHTINGALE, S.L. From the food and drug administration. **JAMA**, v. 280, n. 21, p. 1817, 1998.

OCHONISKY, S.; REVEUZ, J. Thalidomide use in dermatology. **Eur. J. Dermatol.**, v. 4, p. 9-15, 1994.

OLIVEIRA, M.A.; BERMUDEZ, J.A.L.; SOUSA, A.C.M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad. Saúde Publica**, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE - OPAS. **A importância da farmacovigilância.** Brasília, 2005 Disponível em http://www.opas.org.br/medicamentos/site/UploadArq/HSE_IMP_FAR_0305.pdf, acesso em 21 de outubro de 2006.

PARKER, P.M.; CHAO, N.; NDEMANEE, A.; O'DONNELL, M.R.; SCHMIDT, G.M.; SNYDER, D.S.; STEIN, A.S.; SMITH, E.P.; MOLINA, A.; STEPAN, D.E.; KASHYAP, A.; PLANAS, I.; SPIELBERGER, R.; SOMLO, G.; MARGOLIN, K.; ZWINGENBERGER, K.; WILSMAN, K.; NEGRIN, R.S.; LONG, G.D.; NILAND, J.C.; BLUME, K.G.; FORMAN, S.J. Thalidomide as salvaje therapy for chronic graft-versus-host disease. **Blood**, v.86, n. 9, p. 3604-3609, 1995.

PARTIDA-SANCHEZ, S.; FAVILA-CASTILLO, L.; PEDRAZA-SANCHEZ, S.; GOMEZ-MELGAR, M.; SAUL, A.; ESTRADA-PARRA, S.; ESTRADA-GARCIA, I. IgG

antibody subclasses, tumor necrosis factor and IFN-gama levels in patients with type II lepra reaction on thalidomide treatment. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, v. 116, n. 1, p. 60-66, 1998.

PENNA, G.O.; MARTELLI, C.M.T.; STEFANI, M.M.A.; MACEDO, V.; MAROJA, M.F.; CHAUL, A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **An. Bras. Dermatol.**, v. 80: 511-522, 2005.

PENNA, G.O.; PINHEIRO, A.M.C.; HAJJAR, L.A. Talidomida: mecanismo de ação, efeitos colaterais e uso terapêutico. **An. Bras. Dermatol.**, v. 73, p. 501-517, 1999.

PHARMION, 2005. Disponível em <http://www.pharmion.com/products.comm.thalidomide.html>, acesso em 17 de outubro de 2006

POEL, M.H.W.; PASMAN, P.C.; SCHOUTEN, H.C. The use of thalidomide in chronic refractory graft versus host disease. **Neth. J. Med.**, v. 59, p. 45-49, 2001.

POLI, G.; KINTER, A.; JUSTEMENT, J.S. The effect of cytokines and pharmacological agents on chronic HIV infection. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 8, p. 191-197, 1992.

POLI, G.; KINTER, A.; JUSTEMENT, J.S. Tumor necrosis factor alpha functions in an autocrine manner in the induction of human immunodeficiency virus expression. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, v. 87, p. 782-785, 1990.

PROENÇA, N.G.; BERNARDES, M.F. Tratamento do Lúpus Eritematoso Discóide com talidomida. **An. Bras. Dermatol.**, v. 64, n. 2, p. 141-142, 1989.

RAJKUMAR, S.V.; FONSECA, R.; DISPENZIERI, A.; LACY, M.Q.; LUST, J.A.; WITZIG, T.E.; KYLE, R.A.; GERTZ, M.A.; GREIPP, P.R. Thalidomide in the treatment of relapsed multiple myeloma. **Mayo Clin. Proc.**, v. 75, n. 9, p. 897-901, 2000.

RANG, H.P.; DALE, M.M.; RITTER, J.M. **Farmacologia**. 4. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

RAVOT, E.; LISZIEWICZ, F.L. New uses for old drugs in HIV infection. The role of hydroxyurea, cyclosporin and thalidomide. **Drugs**, v. 58, p. 953-963, 1999.

REVUZ, J.; GUILLAUME, J.C.; JANIER, M.; HANS, P.; MARCHAND, C.; SOUTEYRAND, P.; BONNETBLANC, J.M.; CLAUDY, A.; DALLAC, S.; KLENE, C. Crossover study of thalidomide vs placebo in severe recurrent aphthous stomatitis. **Arch. Dermatol.**, v. 126, n. 7, p. 923-927, 1990.

REYES-TERÁN, G.; SIERRA-MADERO, J.G.; DELCERRO, V.M. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. **AIDS**, v. 10, p. 1501-1507, 1996.

RIBEIRO, R.A.; VALE, M.L.; FERREIRA, S.H.; CUNHA, F.Q. Analgesic effect of thalidomide on inflammatory pain. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 391, p. 97-103, 2000.

RICHARDSON P et al. Thalidomide for Patients with Relapsed Multiple Myelom after High Dose Chemoterapy and Stem Cell Transplantations: Results of an Open Label Multicentre Phase 2 Study of Efficacy, Toxicity and Biological Actitivity. **Mayo Clin Proc**, 2004

RIDLEY, D.S.; JOB, C.K. The pathology of leprosy. In: HASTING, R.C. (Ed.). **Leprosy**. New York: Churchill Livingstone, 1985. p. 100-133.

ROZENFELD, S.; RANGEL, I.T.M. A farmacovigilância. **Cad. Saúde Pública**, v. 4, p. 336-341, 1988.

SAMPAIO, E.P.; CARVALHO, D.S.; NERY, J.A.C.; LOPES, U.G.; SARNO, E.N. Thalidomide: an overview of its Pharmacological Mechanisms of action; **Anti-inflammatory & Anti-Allergy Agents Med. Chem.**, v. 5, n. 1, p. 71-77, 2006.

SAMPAIO, E.P.; KAPLAN, G.; MIRANDA, A.; NERY, J.A.; MIGUEL, C.P.; VIANA, S.M.; SARNO, E.N. The influence of thalidomide on the clinical and immunologic manifetation of erythema nodosum leprosum. **J. Infect. Dis.**, v. 168, p. 408-414, 1993.

SAMPAIO, E.P.; SARNO, E.N.; GALILLY, R.; COHN, Z.A.; KAPLAN, G. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. **J. Exp. Med.**, v. 173, n. 3, p. 699-703, 1991.

SAMPAIO, S.A.P.; PROENÇA, N.G. Tratamento da reação leprotica pela talidomida. **Rev. Paul. Med.**, v. 68, p. 301, 1966.

SARNO, E.N.; GRAU, G.E.; VIEIRA, L.M.M.; NERY, J.A.C. Serum levels of tumour necrosis factor alpha and interleucin-1beta during leprosy reactional states. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 84, p. 103-108, 1991.

SATO, E.I.; ASSIS, L.S.; LOUURENZI, V.P.; ANDRADE, L.E. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of systemic lupus erythematosus. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 44, n. 4, p. 289-293, 1998.

SCHULER, U.; EHNINGER, G. Thalidomide: rationale for renewed use in immunological disorders. **Drug Saf.**, v. 12, p. 364-369, 1995.

SHANNON, E.J.; EJIGU, M.; HAILE, M. Thalidomide's effectiveness in erytema nodosum leprosum is associated with a decrease in CD4+ cells in the peripheral blood. **Lepr. Rev.**, v. 63, p. 5-11, 1992.

SHANNON, F.J.; SANDOVAL, F. Thalidomide Increases the synthesis of IL-2 in cultures of human mononuclear cells stimulated with concavalin-A, Staphylococcal enterotoxina A. **Ann. Immunopharmacol.**, v. 31, n. 1, p. 109-116, 1995.

SHEKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 6, p. 303-306, 1965.

SHEKIN, J.; MAGORA, A.; SAGHER, F. Motor conduction velocity studies in patients with leprosy reaction treated with thalidomide and other drugs. **Int. J. Lepr. Other Mycobact. Dis.**, v. 37, n. 4, p. 359-364, 1969.

SILVA MM, BOUZAS LFS, FILGUEIRA AL. Manifestações tegumentares da doença enxerto contra hospedeiro em pacientes transplantados de medula óssea **An. Bras. Dermatol.** v..80 n..1 Rio de Janeiro, 2005

STEVENS, R.J.; ANDUJAR, C.; EDWARDS, C.J.; AMES, P.R.; KHAMASHTA, M.A.; HUGHES, G.R. Thalidomide in the treatment of the cutaneous manifestations of lupus erythematosus: experience in sixteen consecutive patients. **Br. J. Rheumatol.**, v. 36, n. 3, p. 353-359, 1997.

SULLIVAN, K.M.; WITHERSPOON, R.P.; STORB, R.; DEEG, H.J.; DAHLBERG, S.; SANDERS, J.E.; APPELBAUM, F.R.; DONEY, K.C.; WEIDEN, P.; ANASETTI, C. Alternating day cyclosporine and prednisone for treatment of high-risk chronic graft-versus-host-disease. **Blood**, v. 72, n. 2, p. 555-561, 1988.

TRAMONTANA, J.M.; UTAIPAR, U.; MOLLOY, A.; AKARASEWI, P.; BURROUGHS, M.; MAKONKAWKEYOON, S.; JOHNSON, B.; KLAUSNER, J.D.; ROM, W.; KAPLAN, G. Thalidomide treatment reduces tumor necrosis factor alpha production and enhances weight gain in patients with pulmonary tuberculosis. **Mol. Med.**, v. 1, n. 4, p. 384-397, 1995.

TRAUTMAN, J.R.; KIRCHHEIMER, W.F.; PRABHAKARAN, K.; HASTINGS, R.C.; SHANNON, E.J.; JACOBSON, R.R.; BRAND, P.W. An overview of Carville research. **Acta Leprol.**, n. 84, p. 1-29, 1981.

TSENG, S.; PAK, G.; WASHENIK, K. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects and potential uses. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 35, p. 969-979, 1996.

VALE, M.L.; CUNHA, F.Q.; BRITO, G.A.; BENEVIDES, V.M.; FERREIRA, S.H.; POOLE, S.; RIBEIRO, R.A. Anti-nociceptive effect of thalidomide on zymosan-induced experimental articular incapacitation. **Eur. J. Pharmacol.**, v. 536, p. 309-317, 2006.

VILLAHERMOSA, L.G.; FAJARDO JR., T.T.; ABALOS, R.M.; BALAGON, M.V.; TAN, E.V.; CELLONA, R.V.; PALMER, J.P.; WITTES, J.; THOMAS, S.D.; KOOK, K.A.; WALSH, G.P.; WALSH, D.S. A Randomized, double-blind, double-dummy, controlled dose comparison of thalidomide for treatment of erythema nodosum leprosum. **Am. J. Trop. Med. Hyg.**, v. 72, n. 5, p. 518-526, 2005.

VOGELSANG, G.B.; FARMER, E.R.; HESS, A.D. Thalidomide for the treatment of chronic graft-versus host disease. **N. Engl. J. Med.**, v. 326, p. 1055-1058, 1992.

VOGELSANG, G.B.; HESS, A.D.; FRIEDMAN, K.J.; SANTOS, G.W. Therapy of chronic graft-versus-host-disease. **Blood**, v. 74, p. 507-511, 1989.

VOGELSANG, G.B.; WAGNER, J.E. Graft-versus-host disease. **Hematol. Oncol. Clin. North Am.**, v. 4, n. 3, p. 625-639, 1990.

VOGELSANG, G.B.; WELLS, M.C.; SANTOS, G.W.; CHEN, T.L.; HESS, A.D. Combination low-dose thalidomide and cyclosporine prophylaxis for acute graft-versus-host-disease in rat mismatched model. **Transplant. Proc.**, v. 20, p. 226-228, 1988.

WANKE, C. Single-agent/combination therapy of human immunodeficiency virus-related wasting. **Semin. Oncol.**, v. 25, n. 2 suppl. 6, p. 98-103, 1998

WARREN, K.J.; NOPPER, A.J.; CROSBY, D.L. Thalidomide for recalcitrant discoid lesions in a patient with systemic lupus erythematosus. **J. Am. Acad. Dermatol.**, v. 39, p. 293-295, 1998.

WHITE, M.J. Mieloma múltiplo e macroglobulinemias. In: WOOD, M.E.; BUNN, P.A. **Segredos em hematologia/oncologia**. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996. cap 35, p.186-192.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - WHO, 2004 - **Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines** Disponível em <http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf, acesso em 23 de outubro de 2006

WORLD HEALTH ORGANIZATION – WHO. 1972 International Drug Monitoring: The Role of National Centres (WHO Technical Report Series No. 498). Geneva: World Health Organization, 1972

WU, J.J.; HUANG, D.B.; PANG, K.R.; HSU, S.; TYRING, S.K. Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. **Br. J. Dermatol.**, v. 153, n. 2, p. 254-273, 2005.

ANEXOS

ANEXO A – QUESTIONÁRIO PARA USUÁRIOS

1. Caracterização Sócio-econômico-demográfica

101.	Você está tomando ou já tomou talidomida?	Sim Não	1 2
102.	Qual sua idade?	_____anos	
103.	Qual sexo?	Masculino Feminino	1 2
104.	Cor da pele	Branca Parda Negra Amarela Outra_____	1 2 3 4 -8
105.	Qual seu estado civil?	Solteiro Casado Junto/amigado Divorciado Desquitado/separado Viúvo Não respondeu	1 2 3 4 5 6 -9
106.	Qual a sua religião?	Católica Protestante Pentecostal Espirita Umbanda, candomblé, batuque Judaica Nenhuma Outra_____	1 2 3 4 5 6 7 -7 -3
107.	Você estudou até que série?	Não frequentei a escola Primeiro grau incompleto Primeiro grau completo Segundo Grau Incompleto Segundo Grau Completo Superior Pós-Graduação Não respondeu	1 2 3 4 5 6 7 -9
108.	No momento você está:	Empregado Desempregado Autônomo, trabalha por conta própria Empregador Profissional universitário autônomo Dono de negócio familiar (não tem empregados) Fazendo bicos Aposentado Outro_____	1 2 3 4 5 6 7 8 -8 -3 -9
109.	Em qual dessas faixas de renda a sua família se enquadra? (SM=R\$300,00)	Sem rendimento Menos de um salário mínimo Um a menos de quatro salários mínimos Quatro a menos de oito salários mínimos Oito a menos de doze salários mínimos Doze salários mínimos ou mais Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 6 -3 -9
110.	Qual o grau de instrução do chefe da sua família?	Analfabeto Primeiro grau incompleto Primeiro grau completo Segundo grau incompleto Segundo grau completo Superior Pós-graduação Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 6 7 -3 -9

	Quantos destes itens você possui em sua casa? (CIRCULE A QUANTIDADE)								
	Itens						NS	NR	
	Aspirador de pó.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Automóvel.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Banheiro.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Empregada Mensalista.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Freezer (ou parte da duplex).....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Geladeira duplex.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Geladeira simples.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Máq. de lavar roupa.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Rádio.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	TV em cores.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
	Videocassete./DVD.....	0	1	2	3	4+	-3	-9	
112.	Você sempre teve comida suficiente para a família?						Sim	1	
							Não	2	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
113.	Você já passou por grandes dificuldades financeiras durante sua vida?						Sim	1	
							Não	2	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
114.	Qual o bairro onde você mora?								
115.	Quantas pessoas residem na sua casa, além de você?						1 pessoa	1	
							2 a 5 pessoas	2	
							6 a 10 pessoas	3	
							> 10 pessoas	4	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
116.	Quantas gestações, partos e abortos você já teve? (só para mulheres)						G _____ P _____ A _____		

2. Caracterização do conhecimento

201.	Para que você está tomando talidomida?						Reação de Hanseníase	1	
							Mieloma múltiplo	2	
							Lúpus Eritematoso	3	
							DST/AIDS	4	
							Doença enxerto X hospedeiro	5	
							Outro tipo de câncer _____	6	
							Outro _____	-8	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
202.	Aonde você se trata deste problema?						CDERM	1	
							ICC	2	
							HEMOCE	3	
							HC	4	
							Outro _____	-8	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
203.	Esta é a 1ª vez que você está se tratando com talidomida?						Sim (pula para 206)	1	
							Não	2	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
204.	Se não, quantos tratamentos anteriores você teve, antes deste?						Um	1	
							Dois a quatro	2	
							Mais de quatro	3	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
205.	Quando foi o seu primeiro tratamento com talidomida?						Há menos de 01 ano	1	
							Há mais de 01 ano	2	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	
206.	Há quanto tempo você está tomando talidomida, no tratamento atual?						A partir de hoje	1	
							01 a 30 dias	2	
							01 a 06 meses	3	
							07 meses a 01 ano	4	
							Acima de 01 ano	5	
							Não sei	-3	
							Não respondeu	-9	

207.	Você já tinha algum conhecimento sobre a talidomida, antes de iniciar seu tratamento?	Sim Não (pula para 210) Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
208.	Se sim, o que você sabia?	Causa defeito no bebê Abortivo Causa sonolência Outro _____	1 2 3 -8
209.	Como você teve este conhecimento?	Imprensa Profissional de saúde Parente/amigo Internet Outro _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -8 -3 -9
210.	Você recebeu alguma informação do seu médico sobre possíveis efeitos indesejáveis da talidomida, antes de iniciar o tratamento?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
211.	Se sim, o que ele(a) lhe informou? (tradução de resposta espontânea)	Teratogenicidade Sonolência Neuropatia Periférica Constipação intestinal Outra _____	1 2 3 4 5
212.	O médico conversou com você sobre:	Sim Não Não sei NR Teratogenicidade 1 2 -3 -9 Sonolência 1 2 -3 -9 Prisão de ventre 1 2 -3 -9 Dor nos membros 1 2 -3 -9 Outro ef. colateral 1 2 -3 -9	
213.	Você entendeu com facilidade as informações, sendo capaz de repetilas?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
214.	Além de lhe falar, o médico leu ou mostrou algum folheto ou cartaz para você?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
215.	Você recebeu algum folheto informativo para levar para casa?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
216.	O médico lhe pediu para assinar algum documento antes de receber a talidomida?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
217.	Se sim, ele leu para você o documento?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
218.	Você entendeu bem o que estava escrito no documento?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
219.	As questões 219 a 222 - só para mulheres em idade fértil O médico solicitou a você um teste de gravidez antes de prescrever a talidomida?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
220.	Você está fazendo uso de algum meio para prevenir gravidez?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9

221.	Se sim, qual?	Anticoncepcional oral Camisinha DIU Laqueadura tubária Vasectomia do companheiro Outro _____	1 2 3 4 5 -8
222.	Como você obteve este meio anticoncepcional?	Nesta unidade de saúde Em outra unidade de saúde Compra Outra _____	1 2 3 4
223.	O que você acha do efeito da talidomida para o seu problema?	Muito eficaz Eficaz Pouco eficaz Sem eficácia Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
224.	Além do efeito sobre o seu problema, você sente algum outro efeito quando toma a talidomida?	Não Muita Pouca Regular NR Sonolência 1 2 3 4 -9 Prisão de ventre 1 2 3 4 -9 Dor de cabeça 1 2 3 4 -9 Dor nos membros 1 2 3 4 -9 Outra _____ 1 2 3 4 -9	
225.	Você considera que este(s) efeito(s) indesejável(is) é(são):	Transitórios (só no início do tratamento) Permanentes Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
226.	Outras pessoas além de você tem acesso ao seu remédio em sua casa?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
227.	Aonde você guarda seu remédio em casa?	Sala Quarto Cozinha Banheiro Não tem lugar fixo Outro _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 -8 -3 -9
228.	O que lhe foi recomendado sobre os cuidados com a medicação em casa?	Não deixar ao alcance de outras pessoas Não deixar ao alcance apenas de crianças Não emprestar ou dar para outras pessoas Não recebi nenhuma orientação Outro _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -8 -3 -9
229.	Você conversou com seus familiares a respeito das informações que recebeu sobre a talidomida?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
230.	Você sente alguma dificuldade em atender às recomendações que lhe foram feitas?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
231.	Você acha que a talidomida é útil para tratar outros problemas além daquele para o qual você recebeu?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
232.	Se sim, qual(is)?	Insônia Dor Outro _____	1 2 -8
233.	Algum parente ou vizinho seu já tomou o seu remédio?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9

234.	Se sim, para que?	Insônia Dor Reação de hanseníase Outro _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 -8 -3 -9
235.	Como ele conseguiu o remédio?	Emprestado por você Emprestado por alguém da sua residência Prescrito por médico Outro _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 -8 -3 -9

ANEXO B – QUESTIONÁRIO PARA PROFISSIONAIS

101.	Qual a sua categoria profissional?	Médico(a) Enfermeiro(a) Outra _____	1 2 3
102.	Qual a sua área de atuação?	Dermatologia Hansenologia Hematologia Oncologia Infectologia Reumatologia Outra _____	1 2 3 4 5 6 7
103.	Você já prescreveu talidomida para algum paciente?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
104.	Se sim, para que doença(s)?	Eritema Nodoso Hansênico Lúpus Eritematoso Prurigo (actínico ou nodular) Doença de Behçet Mieloma Múltiplo AIDS Doença enxerto versus hospedeiro Câncer (especificar _____) Outra _____ Não respondeu	1 2 3 4 5 6 7 8 9 -9
105.	Você obteve alguma instrução sobre o uso da talidomida específica da unidade em que trabalha?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
106.	Você teve acesso à legislação que regulamenta o uso da talidomida no Brasil, antes de prescrevê-la?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
107.	Você tem acompanhado as atualizações desta legislação?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
108.	Durante o processo de prescrição da talidomida, você discute com o(a) paciente os possíveis efeitos adversos da droga?	Sempre Nunca Às vezes Só com mulheres em idade fértil Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
109.	Que efeitos adversos você costuma discutir com o(a) paciente?	_____ _____	
110.	Além de esclarecimento verbal, você utiliza algum outro meio para alertar sobre os efeitos adversos?	Folheto informativo impresso Cartazes fixados nas paredes do consultório Avisos impressos na embalagem do medicamento OUTRO _____ Nenhum	1 2 3 4 -7
111.	Seus pacientes assinam algum documento antes de receberem a talidomida?	Sempre Nunca Às vezes Só mulheres em idade fértil Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
112.	Se sim, qual o teor deste documento?	_____ _____	

113.	Quanto a você, além da receita, assina algum outro documento?	Sempre Nunca Às vezes Só com mulheres em idade fértil Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
114.	Se sim, qual o teor deste documento?	_____	
115.	Na sua unidade existe um formulário de receita especial para prescrição de talidomida?	Sim Não Não sei Não respondeu	1 2 -3 -9
116.	Você o utiliza?	Sempre Nunca Às vezes Só com mulheres em idade fértil Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
117.	Você solicita exames laboratoriais antes de prescrever talidomida?	Sempre Nunca Às vezes Não sei Não respondeu	1 2 3 -3 -9
118.	Se sim, quais exames?	_____	
119.	Estes exames são repetidos ao longo do tratamento com talidomida?	Sempre Nunca Às vezes Não sei Não respondeu	1 2 3 -3 -9
120.	Qual o tempo médio de utilização contínua da talidomida por seus pacientes?	01 a 30 dias 31 a 90 dias 91 a 180 dias > 180 dias Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
121.	Qual a frequência de retorno do paciente durante a utilização da talidomida, para receber a medicação?	Semanal Quinzenal Mensal Bimensal Outra _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 -3 -9
122.	Na sua experiência, qual a dose média diária utilizada?	50 a 100 mg 150 a 200 mg 250 a 300 mg 350 a 400 mg > 400 mg Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 -3 -9
123.	Com relação à eficácia da talidomida, nas doens para as quais você prescreve como você a classifica?	Muito eficaz Eficaz Pouco eficaz Sem eficácia Não sei Não respondeu	1 2 3 4 -3 -9
124.	No acompanhamento do tratamento com a talidomida, que sinais de toxicidade você costuma observar?	Sonolência Constipação intestinal Cefaléia Neuropatia periférica Teratogenicidade Outros _____ _____ Não sei Não respondeu	1 2 3 4 5 6 -3 -9

125.	Algum de seus pacientes precisou interromper o tratamento por efeitos adversos?	<p style="text-align: right;">Sim Não Não sei Não respondeu</p>	<p style="text-align: right;">1 2 -3 -9</p>
126.	Se sim, especifique	<hr/> <hr/>	
127.	Você já prescreveu talidomida para uma mulher em idade fértil?	<p style="text-align: right;">Sim Não Não sei Não respondeu</p>	<p style="text-align: right;">1 2 -3 -9</p>
128.	Se sim, solicitou um teste de gravidez prévio?	<p style="text-align: right;">Sim Não Não sei Não respondeu</p>	<p style="text-align: right;">1 2 -3 -9</p>
129.	Você prescreve alguma medida anticoncepcional para seus pacientes?	<p style="text-align: right;">Sempre Nunca Às vezes Só para mulheres em idade fértil Só para mulheres com vida sexual ativa Não sei Não respondeu</p>	<p style="text-align: right;">1 2 3 4 5 -3 -9</p>
130.	Se sim, especifique	<hr/> <hr/>	

ANEXO C – CONSULTA PÚBLICA Nº 63 - ANVISA

Agência Nacional de Vigilância Sanitária

www.anvisa.gov.br

**Consulta Pública nº 63, de 14 de setembro de 2005.
D.O.U de 15/09/2005.**

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso das atribuições que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea “e” do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, publicada em 28 de agosto de 2000 e republicada em 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em 5 de setembro de 2005, adota a seguinte Consulta Pública e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de “REGULAMENTO TÉCNICO, sobre o uso de talidomida”, em anexo.

Art. 2º Informar que a proposta Regulamento Técnico estará disponível, na íntegra, durante o período de consulta no endereço eletrônico www.anvisa.gov.br e que as sugestões deverão ser encaminhadas por escrito para o seguinte endereço: Agência Nacional de Vigilância Sanitária, SEPN 515, Bloco “B”, Ed. Ômega, Asa Norte, Brasília/ DF, CEP 70.770-502 ou Fax: (061)448-1228 ou e-mail: med.controlados@anvisa.gov.br.

Art. 3º Findo o prazo estipulado no art. 1º a Agência Nacional de Vigilância Sanitária articular-se-á com os Órgãos e Entidades envolvidos e aqueles que tenham manifestado interesse na matéria, para que indiquem representantes nas discussões posteriores, visando à consolidação do texto final.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO
REGULAMENTO TÉCNICO

Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº , de de de 2005.

A Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o art. 11, inciso IV, do Regulamento da ANVISA aprovado pelo Decreto nº 3.029, de 16 de abril de 1999, c/c o art. 111, inciso I, alínea "b", § 1º, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000, em reunião realizada em de agosto de 200x,

considerando a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e seu Regulamento, aprovado pelo Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que estabelece as bases legais para concessão de registro de medicamentos;

considerando a Lei nº 10.651 de 16 de abril de 2003, que dispõe sobre o controle do uso da substância talidomida, 2 – ftalimidoglutarimida; DCB 06480.01-2; CAS nº 50-35-1.

considerando a possibilidade de efeitos teratogênicos sobre o conceito decorrente do uso inadequado da talidomida em mulheres grávidas;

considerando os recentes avanços científicos relacionados ao conhecimento sobre a talidomida e o crescente espectro de utilização desta, contemplado em publicações científicas que corroboram suas novas indicações;

considerando a necessidade de implementar ações que venham contribuir para a melhoria da qualidade da assistência à saúde;

considerando a necessidade de fixar os requisitos mínimos para o uso racional e seguro da talidomida no Brasil,

adotou a seguinte Resolução de Diretoria Colegiada e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Regular o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a prescrição e dispensação de produtos a base de talidomida.

Art. 2º Para produzir, fabricar, transformar, preparar, armazenar, fracionar, beneficiar, importar, exportar, expor, oferecer, vender, comprar, ceder ou adquirir para qualquer fim a substância talidomida, ou qualquer formulação medicamentosa que a contenha, é obrigatória a obtenção de Autorização Especial concedida pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA.

§1º Exceção-se do disposto no caput deste artigo os estabelecimentos que dispensam o medicamento a base de talidomida bem como aqueles que exercem atividades de ensino e pesquisa.

§ 2º A petição de Autorização Especial será protocolizada pelos responsáveis dos estabelecimentos da empresa junto à Autoridade Sanitária local, conforme legislação específica que dispõe sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.

Art. 3º Fica proibido manipular, obter, expor a venda, depositar e executar quaisquer outras atividades com a substância talidomida ou o medicamento que a contenha, em estabelecimentos de comércio farmacêutico e correlatos, com exceção das atividades previstas nesta Resolução.

Art. 4º Fica proibido, sob qualquer forma ou pretexto, distribuir amostras ou fazer qualquer propaganda da substância talidomida ou o medicamento que a contenha.

Art. 5º O medicamento a base de talidomida poderá ser indicado e utilizado de acordo com as indicações previstas na bula aprovada pela ANVISA ou em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas aprovadas pelo Ministério da Saúde.

Art. 6º O medicamento a base de talidomida poderá ser prescrito para mulheres em idade fértil, somente após avaliação médica quanto aos riscos de gravidez e mediante a comprovação de utilização de Métodos Efetivos de Contracepção Para Mulheres em Uso de Talidomida (**Anexo I**), ou de procedimento de esterilização.

§1º Entende-se como mulheres em idade fértil todas as pacientes que se encontram entre a menarca e a menopausa.

§2º Cabe ao Sistema Único de Saúde/SUS prover métodos contraceptivos, mencionados no *caput* deste artigo, que impeçam a ocorrência de gravidez ao longo de todo o tratamento com o medicamento a base de talidomida, e até 30 (trinta) dias após o término do tratamento realizado em mulheres em idade fértil.

Art. 7º A Notificação de Receita de Talidomida (**Anexo II**) é o único documento que autoriza a dispensação do medicamento a base de talidomida, sendo válida, exclusivamente, nas unidades Federativas onde foi emitida.

§ 1º Terá validade de 20 (vinte) dias, contados a partir da data de sua emissão.

§ 2º Deverá ser impressa em formulário próprio em 2 (duas) vias, de cor branca, com os dados e informações.

§ 3º A numeração do talonário da Notificação de Receita do medicamento a base de talidomida, será distribuída pela Autoridade Sanitária local e confeccionado às expensas do serviço público de saúde.

Art. 8º A quantidade do medicamento a base de talidomida, por prescrição, em cada receita, não poderá ser superior ao necessário para o período de tratamento de 30 (trinta) dias.

Art. 9º Todas as vezes que for prescrito o medicamento a base de talidomida, o paciente deverá receber, o Termo de Esclarecimento/Responsabilidade (**Anexo III**), que deverá ser preenchido e assinado pelo prescritor e pelo paciente, em 3(três) vias, devendo uma via permanecer no prontuário, a segunda na unidade de dispensação e a outra para a guarda do paciente.

Art. 10 As Unidades de Saúde dispensadoras bem como os prescritores do medicamento a base de talidomida devem ser credenciados e cadastrados, respectivamente, junto às Secretarias de Saúde Municipais, Estaduais e do Distrito Federal.

Art. 11 A dispensação do medicamento a base de talidomida será efetuada pelo profissional farmacêutico e se dará mediante apresentação obrigatória da Notificação de Receita acompanhada do Termo de Esclarecimento/Responsabilidade.

Art 12 O medicamento a base de talidomida poderá ser utilizado, como alternativa terapêutica, para indicações não contempladas no artigo 5º, quando, segundo o prescritor, se fizer indispensável à utilização do medicamento, e desde que a indicação seja devidamente justificada por meio de Formulário de Justificativa de Uso do Medicamento a Base de Talidomida (**Anexo IV**) .

§ 1º A dispensação do medicamento a base de talidomida para estes casos, se dará mediante apresentação do Formulário de Justificativa de Uso de Medicamento a Base de Talidomida, juntamente com a Notificação de Receita de Talidomida, Termo de Responsabilidade/Esclarecimento, preenchido pelo médico responsável pela prescrição.

§ 2º O médico responsável pelo caso deverá preencher, a cada 3 (três) meses de tratamento, o Relatório de Evolução do Caso conforme Anexo V para ser anexado a Notificação de Receita e demais documentos mencionados no parágrafo anterior, ficando a dispensação do medicamento a base de talidomida condicionada a apresentação de tais documentos.

§ 3º A Unidade de Dispensação deverá remeter à Autoridade Sanitária local e posteriormente a

Anvisa, trimestralmente, até o dia 15 (quinze) dos meses de abril, julho, outubro e janeiro e anualmente até o dia 31 (trinta e um) de janeiro do ano seguinte o Formulário de Justificativa de Uso de Medicamento a Base de Talidomida e o Relatório de Evolução do Caso (**Anexo V**).

Art. 13 A embalagem primária de acondicionamento do medicamento a base de talidomida deverá:

- a) Conter a identificação e a concentração do produto gravadas em cor preto Pantone Process Black C;
- b) Em letras pretas e legíveis constar: “Uso sob Prescrição Médica”, “Sujeito a Retenção de Receita” e “Proibido a Venda no Comércio”.
- c) Ter de forma legível e clara contendo em destaque em cor vermelha Pantone 485 C as seguintes frases:

“Proibida para mulheres grávidas ou sob risco de engravidar”

“Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas”

“Este medicamento é só seu não passe para ninguém”

Art.14 A embalagem secundária do medicamento a base de talidomida deverá ser de cor branca obedecendo as seguintes especificações:

I – frente

- a) Conter a identificação e a concentração do produto gravadas em cor preto Pantone Process Black C;
- b) Conter texto em letras legíveis, de no mínimo 2 mm de altura, obedecendo à proporcionalidade. Devem ainda, guardar entre si as devidas proporções de distância, indispensáveis à sua fácil leitura e em destaque gravado em letras vermelhas:

“Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas”

“Proibida para mulheres grávidas ou sob risco de engravidar”

“Este medicamento é só seu não passe para ninguém”

- c) Conter uma faixa de cor preta abrangendo a frente do cartucho com o seguinte texto gravado em letras brancas:

“Não deixe que isto aconteça na sua família”

- d) Conter uma faixa de cor vermelha abrangendo a frente do cartucho com o seguinte texto gravado em letras brancas: “Uso sob Prescrição Médica” e “Sujeito a Retenção de Receita”

II - verso

- a) Deverá conter as seguintes informações de maneira clara e legível de no mínimo 2 mm de altura, obedecendo à proporcionalidade. Devem ainda, guardar entre si, as devidas proporções de distância, indispensáveis à sua fácil leitura e em destaque:

- identificação e concentração do produto gravadas em cor preta;

- gravação em letras vermelhas das frases:

“Este medicamento não provoca aborto”

“Este medicamento não evita filhos”

“Talidomida pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas”

- espaço delimitado para anotações do nome do usuário, dose, horário da tomada do medicamento, duração do tratamento e data.

- conter um quadrado vermelho gravado em letras brancas a seguinte frase:

“Este medicamento é só seu. Não passe para ninguém”

Art. 15 O medicamento a base de talidomida deverá conter folheto informativo contendo informações sobre os efeitos teratogênicos da droga, destinado prioritariamente aos profissionais de saúde responsáveis pela dispensação, em todas as embalagens múltiplas (caixas primárias), em local de fácil visualização, na proporção de um folheto para cada dezesseis cartuchos.

Art. 16 As embalagens do medicamento talidomida correspondentes a caixas primárias ou caixas de embarque deverão conter rótulos brancos com faixa horizontal em destaque na sua base inferior, contendo as especificações e dizeres abaixo discriminados:

- em fundo de cor vermelha com letras vazadas, a palavra “Atenção”
- em fundo de cor preta com letras vazadas, o texto:

“Proibida para mulheres grávidas ou sob risco de engravidar”

“Pode causar o nascimento de crianças sem braços e sem pernas”

“Uso sob prescrição médica” e

“Sujeito a retenção de receita”.

Art.17 A substância talidomida e/ou o medicamento que a contenha, existente nos estabelecimentos, deverão ser obrigatoriamente guardados sob chave ou outro dispositivo que ofereça segurança, em local exclusivo para este fim, sob a responsabilidade do farmacêutico ou químico responsável, quando se tratar de indústria farmoquímica.

Art. 18 A fabricação do medicamento a base de talidomida será efetuada por laboratórios oficiais, ficando essa permitida para a iniciativa privada somente em caráter complementar e em havendo necessidade.

Art. 19 Além das normas que regulamentam a produção farmacêutica em todo o Território Nacional e as Boas Práticas de Fabricação, é obrigatório o uso de equipamentos de proteção individual e coletivo que protejam os trabalhadores da exposição ao produto em todas as etapas de produção da substância e da fabricação do medicamento talidomida.

Art. 20 Os estabelecimentos que exercerem quaisquer atividades envolvendo a substância talidomida e/ou medicamento que a contenha deverão manter Livros de Registro Específico para Talidomida, Balanços trimestrais e anual e documentos comprovantes da movimentação de estoque.

§ 1º Nos Livros de Registro Específico para Talidomida (**Anexo VI**) serão anotados Termos de Abertura e de encerramento pela Autoridade Sanitária local.

§ 2º Os Livros a que se refere o caput deste artigo, poderão ser elaborados através de sistema informatizado previamente avaliado e aprovado pela Autoridade Sanitária do Estado, Município ou do Distrito Federal.

§ 3º O Balanço da Substância Talidomida - BST (**Anexo VII**) refere-se à movimentação fiel e exata do estoque da substância talidomida e deverá ser preenchido pelas empresas produtoras da matéria prima e fabricantes do medicamento.

§ 4º Os Balanços deverão ser mantidos pelo período de 2 (dois) anos e os Livros de Registros Específicos e demais documentos deverão ser mantidos pelo período de 5 (cinco) anos.

Art. 21 Os estabelecimentos que exercerem atividades de produção da substância e /ou fabricação do medicamento talidomida deverão:

I - Manter Livros de Registro Especifico para Talidomida destinados à anotação em ordem cronológica de estoque, de entradas, saídas e perdas, atualizados semanalmente pelo responsável técnico do estabelecimento.

II – Preencher os Balanços previstos no Artigo 20 em 3 (três) vias, e remeter à Autoridade Sanitária local pelo farmacêutico ou químico responsável, trimestralmente, até o dia 15 (quinze) dos meses de abril, julho, outubro e janeiro.

§ 1º O Balanço Anual deverá ser entregue até o dia 31 (trinta e um) de janeiro do ano seguinte.

§ 2º Após o visto da Autoridade Sanitária local, o destino das vias será:

1a via - a empresa ou estabelecimento deverá remeter a ANVISA.

2a via - retida pela Autoridade Sanitária local.

3a via - retida na empresa ou instituição.

Art. 22 Os órgãos oficiais que dispensam o medicamento a base de talidomida deverão:

I - Manter Livro de Registro da Movimentação do Medicamento a Base de Talidomida (**Anexo VIII**) com a movimentação de estoque do medicamento, em ordem cronológica de entradas, saídas e perdas, o número da notificação; o nome, idade e sexo do paciente; o nome e o CRM do médico; o nome do técnico responsável pela dispensação; nome da doença; CID e a quantidade de comprimidos dispensada.

II- Encaminhar trimestralmente, até o dia 15 (quinze) dos meses de abril, julho, outubro e janeiro de cada ano, o Mapa Trimestral Consolidado (**Anexo IX**) à Autoridade Sanitária local, destinado ao registro das prescrições de medicamentos a base de Talidomida contendo a quantidade de Notificações de Receita; o nome da doença; CID, número total de comprimidos dispensados para cada doença e assinatura do técnico responsável

Após o visto da Autoridade Sanitária, o destino das vias será:

1ª via: retida pela Autoridade Sanitária local;

2ª via: retida nos órgãos oficiais de dispensação.

III- Encaminhar, à Autoridade Sanitária local e posteriormente a Anvisa, trimestralmente, até o dia 15 (quinze) dos meses de abril, julho, outubro e janeiro e anualmente até o dia 31 (trinta e um) de janeiro do ano seguinte o Formulário de Justificativa de Uso de Medicamento a Base de Talidomida e o Relatório de Evolução, quando for o caso.

Art. 23 Para utilizar a substância talidomida e/ou o medicamento que a contenha, com a finalidade de ensino e/ou pesquisa técnico-científica é obrigatório a obtenção de Autorização Especial Simplificada concedida pela ANVISA.

§ 1º A Autorização de que trata o caput deste artigo deve ser requerida pelo dirigente do estabelecimento de ensino e/ou pesquisa mediante petição instruída com os seguintes documentos:

- a) Formulário de Petição (**Anexo X**) preenchido, no que couber, em 2 (duas) vias (original e cópia);
- b) documento firmado pelo dirigente do estabelecimento indicando o responsável pelo controle e guarda da substância talidomida e/ou do medicamento que a contenha, bem como dos professores e pesquisadores participantes;
- c) resumo do plano integral do curso ou da pesquisa técnico-científica;
- d) cópia do Comunicado Especial concedido pela ANVISA quando se tratar de pesquisa envolvendo seres humanos;
- e) quantidade da substância e/ou medicamento a ser utilizado na pesquisa.

§ 2º A concessão da Autorização Especial Simplificada de que trata o caput deste artigo será destinada a cada plano de aula ou projeto de pesquisa e terá a validade de 1 (um) ano a partir da data de sua emissão.

§ 3º A Autorização Especial Simplificada será expedida em 2 (duas) vias, as quais terão a seguinte destinação:

1ª Via – ANVISA;

2ª Via – Estabelecimento de ensino e/ou pesquisa;

Art. 24 Para a importação e exportação da substância talidomida e/ou do medicamento que a contenha, é obrigatória anuência para autorização de embarque da área competente da ANVISA em sua sede, por meio do Sistema Integrado de Comércio Exterior (SISCOMEX), do Sistema do Banco Central (SISBACEN) e seguirá os procedimentos previstos em legislação específica.

Art. 25 Para importar a substância talidomida e/ou o medicamento que a contenha a empresa importadora, deve solicitar junto à ANVISA o Certificado de Importação **(Anexo XI)**.

Art. 26 Documentos exigidos para a solicitação do Certificado de Importação:

- a) Formulário de Petição preenchido, no que couber, em 2 (duas) vias (original e cópia);
- b) taxa de fiscalização de vigilância sanitária;
- c) justificativa técnica;
- d) nota pró-forma emitida pela empresa exportadora constando o quantitativo a ser efetivamente importado.

§ 1º Toda a documentação deve ser assinada pelo Representante Legal da Empresa e protocolizada junto a ANVISA.

§ 2º A documentação relativa à parte técnica, deve ser assinada pelo Responsável Técnico.

§ 3º A validade do Certificado de Importação é de 1 (um) ano após a data de emissão.

Art 27º A ANVISA emitirá o Certificado de Importação em 4 (quatro) vias que terá a seguinte destinação:

- 1ª via – ANVISA;
- 2ª via – Importador;
- 3ª via – Exportador;
- 4ª via – Autoridade competente do país exportador;

Parágrafo único. A 1ª via ficará retida pela ANVISA, devendo a empresa importadora se incumbir do envio das demais vias aos destinatários.

Art.28 Para exportar a substância talidomida e/ou o medicamento que a contenha a empresa exportadora, deve solicitar junto à ANVISA, o Certificado de Exportação **(Anexo XII)**.

Art. 29 Documentos exigidos para solicitação de Certificado de Exportação:

- a) Formulário de Petição preenchido, no que couber, em 2 (duas) vias (original e cópia);
- b) documento emitido pela Autoridade Competente do país importador declarando a não objeção para a importação.
- c) justificativa técnica;

§ 1º Toda a documentação deve ser assinada pelo Representante Legal da Empresa e protocolizada junto a ANVISA.

§ 2º A documentação relativa à parte técnica, deve ser assinada pelo Responsável Técnico.

§ 3º O Certificado de Exportação terá a mesma validade da Autorização de Importação ou documento similar emitido pela autoridade do país importador, não sendo permitida o prazo de validade ser superior a 1 (ano)

Art. 30 A ANVISA emitirá o Certificado de Exportação em 4 (quatro) vias que terão o seguinte destino:

- 1ª via – ANVISA;
- 2ª via – Importador;
- 3ª via – Exportador;
- 4ª via – Autoridade competente do país importador.

Parágrafo único. A 1ª via ficará retida pela ANVISA, devendo a empresa exportadora se incumbir do envio das demais vias aos destinatários.

Art 31 Para fabricar medicamentos a base de Talidomida em apresentações não registrados no Brasil a empresa fabricante, deve requerer a ANVISA, a Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação.

§ 1º Fica proibida a comercialização do medicamento de que trata o *caput* deste artigo em todo Território Nacional.

§ 2º A Autorização de que trata o *caput* deste artigo será válida por 5 (cinco) anos.

Art 32 Documentos exigidos para a petição da Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação:

- a) Formulário de Petição preenchido, no que couber, em 2 (duas) vias (original e cópia);
- b) cópia do Certificado de Registro do Medicamento ou documento similar emitido pela Autoridade Sanitária do país importador;
- c) justificativa técnica.

Art 33 A ANVISA emitirá a Autorização de Fabricação para Fim Exclusivo de Exportação em 2 (duas) vias que terão o seguinte destino:

1ª via: Agência Nacional de Vigilância Sanitária;

2ª via: Fabricante;

Art. 34 A fiscalização e o controle da produção da substância, fabricação do medicamento e dispensação da Talidomida será executado em conjunto pela ANVISA e órgãos congêneres estaduais e/ou municipais.

Art. 35 A autoridade de vigilância sanitária local poderá determinar procedimentos complementares para efetivar o controle das atividades referentes ao comércio nacional.

Art. 36 A Autoridade Sanitária Estadual, Municipal ou do Distrito Federal poderá estabelecer procedimento complementar para cumprir e fazer cumprir ao disposto nesta Resolução.

Art. 37 A inobservância dos termos desta Resolução constituirá infração sanitária, ficando o infrator sujeito as penalidades previstas na legislação sanitária vigente, sem prejuízo das demais sanções de natureza civil ou penal cabíveis.

Art. 38 Os casos omissos serão submetidos à apreciação da ANVISA.

Art. 39 Suspender os efeitos, no que se refere à substância talidomida (Lista C3 – Lista de Substâncias Imunossupressoras) do disposto nos artigos 1, 11, 29, 36, 37, 51, 68, parágrafos 7º e 8º do Artigo 37 e parágrafo 2º do artigo 68 da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Art. 40 Ficam revogados a Portaria SNVS nº 354/1997 e os artigos 20, 24, 49, 70, 85, parágrafo único do artigo 26, parágrafo 2º do artigo 27, parágrafo 2º do artigo 64, da Portaria SVS/MS nº344/1998.

Art. 41 Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

DIRCEU RAPOSO DE MELLO

ANEXO I

MÉTODOS EFETIVOS DE CONTRACEPÇÃO PARA MULHERES EM USO DE TALIDOMIDA

1. Injetáveis trimestrais ou mensais, que podem ser aplicados na unidade de saúde para garantir a adesão ao tratamento (taxa de falha de 0,2 a 0,3 a cada 100 mulheres/ano em estudos em geral, nos estudos nacionais com taxas próximas de zero).

2. Dispositivo intra-uterino contendo levonorgestrel (eficácia de 0,1 a 0,3 a cada 100 mulheres/ano; em estudos nacionais com taxas próximas a zero).

3. Dispositivo intra-uterino com cobre – Tcu 380 ou ML 375 (última opção – taxas de falha de 0,5 a cada 100 mulheres/ano).

Os Dispositivos intra-uterinos ainda podem ser expulsos, fato que ocorre em 2 a 4% das usuárias, dependendo da habilidade de quem os insere. Portanto, se na unidade não houver profissionais habilitados, o uso do DIU deveria ser restrito, ou associado a outro método.

O primeiro retorno deverá ser aos 30 dias, independente do método, quando deve ser realizado um teste de gravidez e, se negativo, instituído o tratamento.

Se a necessidade de se iniciar a Talidomida for urgente, o retorno pode ser feito em 15 dias, mas testes sanguíneos para dosagem de Beta-HCG ou urinários de alta sensibilidade podem ser usados. Após o início do tratamento, os testes de gravidez deverão ser repetidos semanalmente no primeiro mês, e a seguir mensalmente. Se ocorrer gravidez, a medicação deverá ser imediatamente suspensa. Assim, será possível interromper a droga antes do início de teratogênese específico da Talidomida, que ocorre entre 21º e 36º dia após a concepção ou entre o 35º e o 50º dia após o último fluxo menstrual, em ciclos com duração de 28 dias. Isto significa que o período crítico para a alteração da organogênese, em mulheres com ciclos menstruais de 28 dias, inicia-se uma semana após o atraso menstrual.

Fonte: Federação Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / FEBRASGO.

ANEXO II

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA DE TALIDOMIDA

UF NÚMERO _____

CID _____

1 – IDENTIFICAÇÃO DO MÉDICO

Nome: _____

End.: _____

Especialidade: _____

C.P.F.: _____ C.R.M.: _____

Data: ____ / ____ / ____ _____

Assinatura e Carimbo

2 - IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____

Idade: _____ Sexo: _____ Fone: _____

Endereço: _____

Carteira de Identidade nº: _____

3 - IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL PELO PACIENTE (SE FOR O CASO)

Nome: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Carteira de Identidade nº: _____

4 - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Quantidade de comprimidos (em algarismos arábicos e por extenso):

Dose por Unidade Posológica: (Ex.: 100mg)

Posologia:

5 - DADOS SOBRE A DISPENSAÇÃO

Quantidade (Comprimidos.): _____

Nome do Dispensador: _____ CRF nº: _____

Assinatura e Carimbo do Responsável Técnico

Data ____ / ____ / ____

Carimbo padronizado da Unidade de Saúde

(2 VIAS) 1ª via: paciente; 2ª via: unidade de dispensação.

ANEXO III-A

**TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA HOMENS OU PARA MULHERES
COM MAIS DE 55 ANOS DE IDADE**

Eu, Dr.(a) _____ registrado no Conselho Regional de
Medicina do Estado _____ sob o número _____ sou o responsável
pelo tratamento e acompanhamento do(a) paciente do sexo masculino feminino com idade
de _____ anos completos, com diagnóstico de _____
para quem estou indicando o medicamento à base de talidomida.

1. Informe ao paciente que este produto tem alto risco de causar graves defeitos congênitos no corpo dos bebês de mulheres que o utilizam na gravidez. Portanto somente pode ser utilizado por ele(a). Não pode ser passado para nenhuma outra pessoa.
2. Informe também que a talidomida pode causar problemas como sonolência, neuropatia periférica e pseudo abdome agudo.
3. Informe ao paciente que poderá ser responsabilizado(a) na justiça, caso repasse o medicamento a base de talidomida a outra pessoa ou deixe alguém tomar este medicamento no seu lugar.

Assinatura e carimbo do (a) médico (a): _____ C.R.M.: _____

Data: ____ / ____ / ____

A ser preenchido pelo(a) paciente:

Eu, Carteira de Identidade nº _____ Órgão Expedidor _____

residente na rua _____

Cidade _____ Estado _____ e telefone _____

recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passa-lo para ninguém.

Assinatura: _____

Nome e Assinatura do responsável caso o (a) paciente seja menor de 21 anos

Nome: _____

Assinatura: _____

R.G. do responsável: _____

Data: ____ / ____ / ____

ANEXO III-B

TERMO DE RESPONSABILIDADE / ESCLARECIMENTO PARA PACIENTES DO SEXO FEMININO, MENORES DE 55 ANOS DE IDADE

(A SER PREENCHIDO E ASSINADO PELO MÉDICO E PELA PACIENTE MAIOR DE 21 ANOS DE IDADE OU PELO RESPONSÁVEL QUANDO A PACIENTE TIVER IDADE INFERIOR A 21 ANOS)

1. Informe a paciente, com diagnóstico de _____ que o medicamento a base de talidomida tem altíssimo risco de causar defeitos congênitos graves no corpo do bebê se for consumido pela mãe durante a gravidez.
2. Informe a paciente que a talidomida pode causar sonolência, neuropatia periférica e pseudoabdome agudo; que a talidomida não provoca aborto e não evita filhos e que não deve deixar ninguém tomá-la em seu lugar.
3. Expliquei que como este remédio fica no corpo durante algum tempo após o tratamento e pode causar defeitos em bebês mesmo quando ela já terminou o tratamento, ela deve aguardar 30 dias antes de tentar engravidar após terminar o tratamento com talidomida.
4. Informe a paciente que poderá ser responsabilizada na justiça, caso repasse o medicamento a base de talidomida a outra pessoa ou permitir que alguém tome este medicamento no seu lugar.
5. Realizei um teste de gravidez de alta sensibilidade (que detecta gravidez desde o primeiro dia de atraso menstrual): Data do Teste: _____ Resultado: _____
6. Certifiquei-me que a paciente está utilizando um método para evitar gravidez altamente eficaz. Método anticoncepcional em uso: _____ Data do Início: _____
7. Solicitei a paciente que me mantenha sempre informado (a) sobre as reações adversas à medicação, ou sobre qualquer problema com a anticoncepção durante o tratamento, retornando à consulta periodicamente conforme estabelecido.
8. Informe a paciente que caso venha a suspeitar que esteja grávida, deverá parar imediatamente o tratamento e me procurar.

Assinatura e Carimbo do (a) Médico (a): _____ C.R.M.: _____

A ser preenchido pela paciente:

Eu, Carteira de Identidade nº _____ Órgão Expedidor _____

residente na rua _____

Cidade _____ Estado _____ e telefone _____

recebi pessoalmente as informações sobre o tratamento que vou fazer e declaro que entendi as orientações prestadas e me comprometo a cumprir as medidas para evitar a gravidez durante o tratamento e no prazo previsto no item 3, após o tratamento. Entendo que este remédio é só meu e que não devo passá-lo para ninguém.

Assinatura: _____

Nome e Assinatura do responsável caso o (a) paciente seja menor de 21 anos

Nome: _____ Assinatura: _____

R.G. do responsável: _____ Data: _____

ANEXO IV

RELATÓRIO DE JUSTIFICATIVA DA INDICAÇÃO DO MEDICAMENTO TALIDOMIDA

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

1.1. NOME: _____

1.2. DATA DE NASCIMENTO: _____

1.3. Nº DA IDENTIDADE: _____

1.4. C.P.F.: _____

1.5. ENDEREÇO: _____

2. IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO / ESTABELECIMENTO:

2.1. NOME: _____

2.2. ENDEREÇO: _____

Estado: _____ Município: _____

3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: _____

4. CID: _____

5. RESUMO DO CASO: _____

6. EXAMES COMPROBATÓRIOS: _____

7. TEMPO DE ACOMPANHAMENTO DO PACIENTE: _____

8. TRATAMENTOS FEITOS ANTERIORMENTE: _____

9. JUSTIFICATIVA DA INDICAÇÃO: _____

10. TEMPO PREVISTO DE UTILIZAÇÃO: _____

11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS QUE RESPALDEM A INDICAÇÃO PROPOSTA: _____

DATA: ____ / ____ / ____

NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA, CRM e CARIMBO: _____

ANEXO V

RELATÓRIO DE EVOLUÇÃO DO CASO

EXERCÍCIO: _____

Trimestre: 1º 2º 3º 4º

1. IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE:

1.1. NOME: _____

1.2. DATA DE NASCIMENTO: ____ / ____ / ____

1.3. Nº DA IDENTIDADE: _____

1.4. C.P.F.: _____

1.5. ENDEREÇO: _____

1.6. Nº DA MATRÍCULA: _____

1.7. Nº DO PRONTUÁRIO: _____

2. IDENTIFICAÇÃO DA INSTITUIÇÃO / ESTABELECIMENTO:

2.1. NOME: _____

2.2. ENDEREÇO: _____

Estado: _____ Município: _____

3. DIAGNÓSTICO DA DOENÇA: _____

4. CID: _____

5. EVOLUÇÃO CLÍNICA:

5.1. DATA DO INÍCIO DO TRATAMENTO COM TALIDOMIDA: ____ / ____ / ____

5.2. SITUAÇÃO CLÍNICA ATUAL:

5.2.1. Inalterada

5.2.2. Melhora Clínica: Discreta Moderada Acentuada

5.2.3. Piora Clínica: Discreta Moderada Acentuada

5.3. CONSIDERAÇÕES SOBRE A EVOLUÇÃO CLÍNICA: _____

6. EFEITOS INDESEJÁVEIS: SIM NÃO

QUAIS _____

7. OBSERVAÇÕES: _____

DATA: ____ / ____ / ____

NOME DO MÉDICO RESPONSÁVEL: _____

ASSINATURA, CRM e CARIMBO: _____

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)