

MINISTÉRIO DA SAÚDE

TALI DOMI DA

ORIENTAÇÕES
PARA PROFISSIONAIS
DE SAÚDE

Brasília - DF
2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Doenças de Condições

Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

**TALI
DOMI
DA**

ORIENTAÇÕES
PARA PROFISSIONAIS
DE SAÚDE

Brasília - DF
2022

2022 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte.

A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: bvsm.sau.gov.br

Tiragem: 1ª edição – 2022 – versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Vigilância em Saúde

Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação

SRTVN 701, Via W5 Norte, Ed. PO 700 – 5º andar

CEP: 70.719-040 – Brasília/DF

Tel: (61) 3315-2787

Site: aids.gov.br

E-mail: cgde@saude.gov.br

Coordenação-geral:

Angélica Espinosa Barbosa Miranda

Carmelita Ribeiro Filha

Gerson Fernando Mendes Pereira

Organização:

Georgia da Silva

Raylayne Ferreira Bessa

Soraya Machado de Jesus

Elaboração:

Soraya Machado de Jesus - CGDE/DCCI/SVS/MS

Lavínia Schuler-Faccini - UFRGS

Fernanda Sales Luiz Vianna - UFRGS

Colaboração:

Georgia da Silva

Raylayne Ferreira Bessa

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico e diagramação:

W Design Editorial

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis.

Talidomida : orientações para profissionais de saúde [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. – Brasília : Ministério da Saúde, 2022.

26 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web:

http://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/talidomida_orientacoes_profissionais_saude.pdf

ISBN 978-65-5993-238-2

1. Talidomida. 2. Guia de Prática Clínica. 3. Fármaco Teratogênico. I. Título.

CDU 661.12(035)

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0232

Título para indexação:

Thalidomide: guidelines for healthcare professionals



Lista de siglas e abreviaturas

Anvisa Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CID Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde

Conitec Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS

DECH Doença do enxerto contra hospedeiro

ENH Eritema nodoso hansênico

HIV/aids Vírus da imunodeficiência humana/Síndrome da imunodeficiência adquirida

MS Ministério da Saúde

OMS Organização Mundial de Saúde

PCDT Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas


Rename Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

SAS Secretaria de Atenção à Saúde

SMD Síndrome mielodisplásica

SNFMF Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia

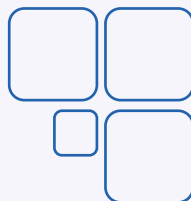
SUS Sistema Único de Saúde



Sumário

Apresentação	5
1 Histórico da talidomida	6
2 Talidomida no Brasil	8
3 Propriedades farmacológicas	12
4 Embriopatia	14
5 Orientações para profissionais de saúde	17
6 Prescritores	18
7 Farmacêuticos	20
8 Pacientes	21
9 Vigilância Sanitária	22
Referências	23





Apresentação

Este livreto de orientações para profissionais de saúde traz importantes informações sobre a talidomida, incluindo o seu histórico, o controle do seu uso e o cuidado aos usuários desse medicamento no SUS, de forma objetiva e sucinta.

A Coordenação Geral de Vigilância de Doenças em Eliminação (CGDE), no âmbito do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (DCCI), elaborou esta publicação no intuito de oferecer um guia de consulta rápida, com conteúdos sistematizados, para auxiliar o trabalho em saúde e qualificar o cuidado integral às pessoas que fazem uso da talidomida, sobretudo aquelas acometidas pela hanseníase e outros agravos.

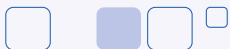




1 Histórico da talidomida

A talidomida foi descoberta em 1953 na Alemanha por Wilhelm Kunz, no laboratório Ciba, e sintetizada pelo laboratório Chemie Grünenthal em 1954. Os estudos em animais demonstraram o seu efeito sedativo e hipnótico sem provocar efeitos indesejáveis, bem como ausência de taxa de letalidade significativa, mesmo usando altas doses. Em 1956, o laboratório extrapolou os resultados para humanos e produziu inúmeros folhetos informativos listando uma série de indicações terapêuticas, como, por exemplo, irritabilidade, baixa concentração, estado de pânico, ejaculação precoce, tensão pré-menstrual, depressão leve, ansiedade, hipertireoidismo, tuberculose e náuseas em gestantes (1-3).

Já em 1957, o medicamento foi lançado no mercado alemão sem a necessidade de prescrição médica, sob o nome Contergan e com o slogan “inteiramente atóxico”. Posteriormente, o laboratório também passou a comercializar outras associações medicamentosas, indicadas para tratamento de infecções respiratórias, cefaleias e resfriados. A Chemie Grünenthal promoveu então diversas campanhas e publicidade para médicos e farmacêuticos em todo o mundo. Rapidamente o medicamento alcançou o mercado em inúmeros países, inclusive no Brasil, sob diversos nomes comerciais (2-4).

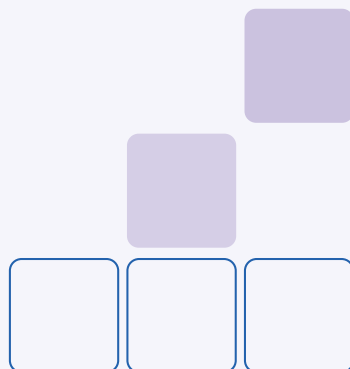




Em 1959, surgiram relatos de casos sobre recém-nascidos com malformações, que se caracterizavam por defeitos nos ossos longos dos braços e pernas. No entanto, somente em 1961, durante um evento na Alemanha, o médico e pesquisador Widukind Lenz citou duas pesquisas que associavam casos de recém-nascidos com malformações ao uso de talidomida por gestantes. De forma semelhante, na Austrália, William McBride apresentou outros estudos que identificaram anomalias em diversos órgãos (2,5).

A talidomida foi retirada do mercado entre os anos de 1961 e 1963 em diversos países. Nos anos subsequentes, o número de nascimentos de crianças com anomalias de membros diminuiu em incidência, evidenciando a relação causal entre a ingestão de talidomida pela mãe durante a gravidez e a ocorrência das malformações congênitas nos seus filhos. Entretanto, estima-se que cerca de dez mil crianças tenham nascido com defeitos congênitos em todo o mundo, além de um número desconhecido de abortos (2-4,6).

A partir da tragédia, diversos países evoluíram em questões regulatórias e pesquisas clínicas, bem como em programas de controle e monitoramento do uso da talidomida e de vigilância de malformações congênitas. Inúmeras linhas de pesquisa foram desenvolvidas na busca por esclarecimentos quanto aos mecanismos de ação da talidomida, suas propriedades farmacológicas e o uso do medicamento em diversas condições clínicas, além da preocupação em desvendar suas propriedades relacionadas à embriopatia. Ela retorna então ao mercado como um potente imunomodulador (3,4,6-9).





2 Talidomida no Brasil

No Brasil, a talidomida foi comercializada entre os anos de 1958 e 1962 sob diversos nomes, entre os quais: Sedalis, Sedin e Slip (às vezes escrito como Sleep); além desses, Sedalin, Merrel-29, Tranquilex, Ondasil, Hypocal, Verdyl, Trig-G, Meranol, Colestex, Ateral, Sedaforin, Alterfur etc. (2,10).

A partir dos fatos gerados com a tragédia mundial, a talidomida foi retirada do mercado pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF), do Ministério da Saúde (MS), com o apoio da polícia. À época, vários jornais importantes noticiaram os casos de embriopatia por talidomida, o recolhimento do medicamento do mercado e o drama enfrentado pelas famílias das vítimas (10).

Em 1965, o MS passou a usar a talidomida para o tratamento de eritema nodoso hansênico (ENH), após evidências dos benefícios para essa condição clínica mediante estudos realizados em Israel e no Brasil, confirmados em 1971 por uma pesquisa coordenada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em diversos países (2,11-13).



As primeiras disposições regulatórias sobre o controle do uso da talidomida foram publicadas por meio de uma portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do MS em 1994, na qual foi proibido o seu uso por pacientes em idade fértil (14). Em 1997, a mesma secretaria publicou a Portaria nº 354, que regulamentou o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida, permitindo a prescrição apenas para casos de ENH, lúpus eritematoso, úlceras aftoides em pacientes acometidos pelo HIV/aids e doença do enxerto contra hospedeiro (DECH) (15). Na década de 2000, ampliou-se o uso do medicamento para o mieloma múltiplo (16) e, no final de 2014, após a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (Conitec) no SUS, a talidomida também foi indicada para síndrome mielodisplásica (SMD), mediante a publicação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) (17,18).

Quadro 1 – Indicações terapêuticas da talidomida aprovadas no Brasil

Normativa	Documento	Agravo/ doença	Informações técnicas
Portaria de Consolidação nº 2/2017	Manual técnico-operacional em hanseníase	Eritema nodoso hansênico	A talidomida é o medicamento de escolha no tratamento do ENH, na dose de 100-400mg/dia, conforme a gravidade do quadro.
Portaria SAS/MS nº 100/2013	PCDT	Lúpus eritematoso	Recomenda-se a talidomida na menor dose possível de 25-100 mg/dia, dividida em 2 doses diárias, por pelo menos 6 meses. A dose máxima recomendada é cerca de 400 mg/dia. Se não ocorrer reativação da lesão cutânea, tenta-se reduzir a dose (50mg em dias alternados) e, depois de 3 meses, suspende-se o medicamento.
Portaria SAS/MS nº 298/2013	PCDT	Doença do enxerto contra hospedeiro	DECH crônica refratária: recomenda-se a talidomida em doses médias de aproximadamente 400mg/dia em adultos e 3-12mg/kg/dia em crianças, por um período de até 3 meses. Recomenda-se iniciar com 50-100mg/dia e escalonar a dose semanalmente, caso haja tolerância.

continua

conclusão

Normativa	Documento	Agravo/ doença	Informações técnicas
Portaria SAS/MS nº 298/2013	PCDT	Mieloma múltiplo	Mieloma múltiplo refratário: o tratamento preconizado é de 200mg/dia, acrescentados de 200mg a cada 2 semanas, com limite de 400mg/dia. A dose diária de talidomida é de 100mg nos primeiros 14 dias e, não havendo intolerância, aumenta-se para 200mg continuamente até progressão da doença.
Portaria SAS/MS nº 493/2015	PCDT	Síndrome mielodisplásica	SMD refratária à eritropoetina: recomenda-se iniciar com talidomida 100-200mg/dia, dose única, durante 4 semanas, com aumento da dose a cada mês, conforme a tolerância do paciente. Doses acima de 200mg/dia devem ser divididas em 2 a 4 tomadas diárias. A dose de resposta ao tratamento varia entre 200-400mg/dia, sendo esta última a dose máxima diária. A redução da dose diária para 100mg ou mesmo 50mg está associada à diminuição de eventos adversos, porém à diminuição das taxas de resposta.

Fonte: elaboração própria.

Legenda: SAS – Secretaria de Atenção à Saúde; MS – Ministério da Saúde; ENH – eritema nodoso hansênico; PCDT – Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas; DECH – doença do enxerto contra hospedeiro; SMD – síndrome mielodisplásica.

Após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 1999, coube a essa autoridade sanitária federal a emissão de normas especiais de controle sanitário e fiscalização relacionadas à prescrição, receituário, bula, embalagem e comercialização da talidomida. Por sua vez, o MS, por meio de programas qualificados, é o encarregado da orientação sobre os efeitos teratogênicos do uso da talidomida por gestantes, fornecimento de método contraceptivo, realização de campanhas permanentes de educação e incentivo ao desenvolvimento científico de medicamento mais seguro para substituir a talidomida (23,24).

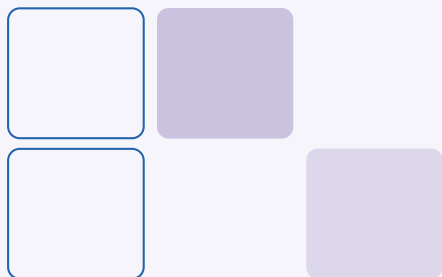
Atualmente, a talidomida faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e somente poderá ser prescrita para as condições clínicas e Classificação Internacional de Doenças (CID) aprovados pelo MS. Ela é adquirida de forma centralizada pelo MS junto ao laboratório público Fundação Ezequiel

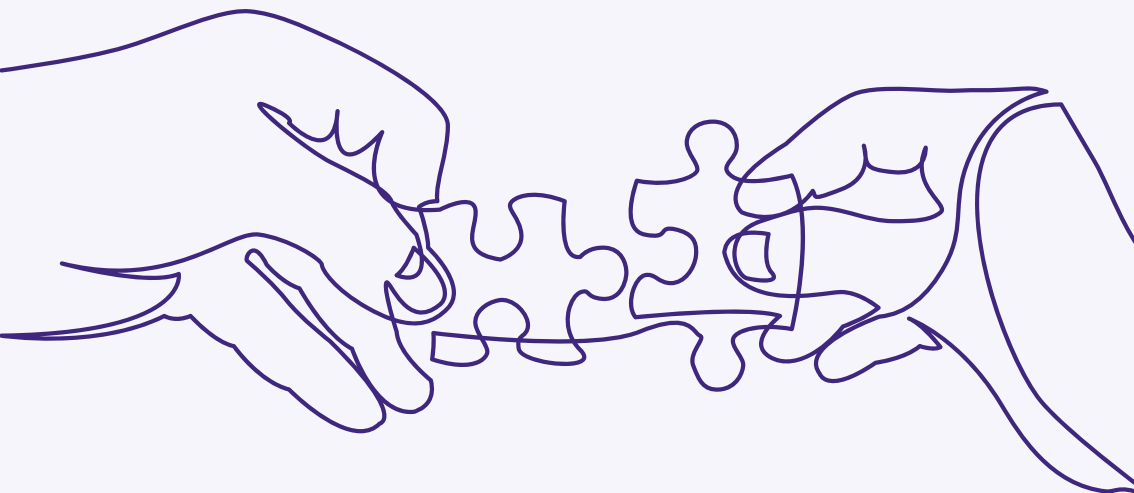


Dias, conforme programação, sendo distribuída para as Secretarias de Saúde dos estados e do Distrito Federal, cabendo a estas o seu recebimento, armazenamento e a distribuição aos municípios (25-27).

Nesse cenário, o acesso à talidomida ocorre exclusivamente no âmbito do SUS, por meio de unidades públicas da atenção primária, de média e alta complexidade, autorizadas pela vigilância sanitária local a realizar o controle do uso do medicamento, em cumprimento a requisitos exigidos na legislação vigente. Somente médicos e farmacêuticos registrados pela autoridade sanitária local podem, respectivamente, prescrever e dispensar a talidomida. A notificação de receita é padronizada e válida em todo território nacional, e a dispensação se dá em quantidade suficiente para trinta dias de tratamento. Os pacientes devem receber orientações regulares do médico e do farmacêutico quanto ao uso racional e seguro da talidomida. Pacientes adultos, inclusive em idade fértil, podem utilizar esse medicamento desde que cumpram as exigências quanto ao uso de contraceptivos (no mínimo dois métodos, podendo um deles ser de barreira) e realização mensal de teste de gravidez, quando aplicável (25).

É previsto, ainda, que todas as informações relacionadas à movimentação do medicamento e à sua dispensação ao paciente sejam registradas. As embalagens da talidomida seguem os padrões determinados em legislação, as quais possuem *layout* e dizeres específicos quanto: à proibição da venda no comércio e uso por gestantes; à retenção de receita no ato da dispensação; à ocorrência de malformações em crianças; e, na embalagem secundária, campo para preenchimento da posologia (24,25).

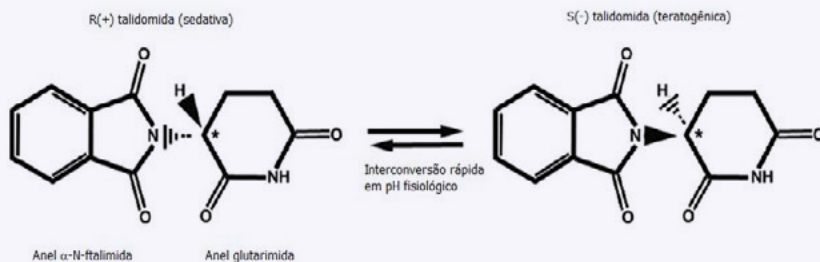




3 Propriedades farmacológicas

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico, exibindo dois anéis interligados (α -N-ftalimida e glutarimida) por um carbono quiral. Em condições fisiológicas, a molécula coexiste sob duas formas de enantiômeros que se alternam rapidamente: a dextrogiro R(+), que desempenha propriedades sedativas, e a levogiro S(-), relacionada aos efeitos imunomoduladores e teratogênicos. Em função disso, não é possível produzir uma molécula com único enantiômero (Figura 1) (3,28).

Figura 1 – Isômeros da molécula de talidomida



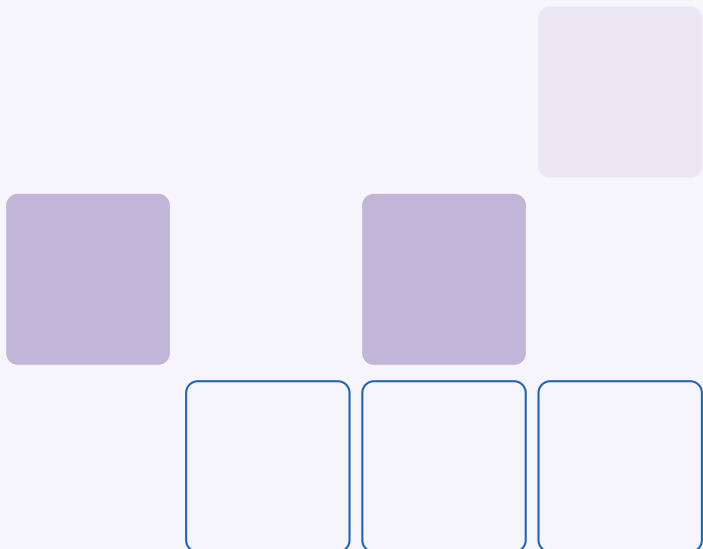
Fonte: adaptado de VARGESSON³.

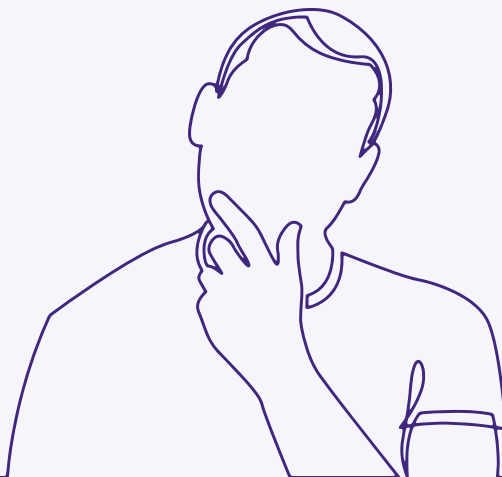




Inúmeras linhas de pesquisas foram desenvolvidas na busca por esclarecimentos quanto aos mecanismos de ação da talidomida e suas propriedades farmacológicas. Descobertas demonstraram que a talidomida possui um papel importante nos processos inflamatórios e imunológicos, tendo sido por isso indicada para inúmeras condições clínicas dermatológicas, crônico-degenerativas e relacionadas à aids e para diversos tipos de câncer (3,4,6,8).

A embriopatia e a neuropatia periférica são efeitos adversos importantes que podem ocorrer com uso da talidomida, sendo amplamente relatados em literatura. No entanto, observam-se frequentemente efeitos relacionados à ação sedativa (expressão do enantiômero R), os quais parecem ser dose-dependentes, bem como vertigem, trombose venosa, sintomas gastrintestinais e neutropenia (3,28-30).





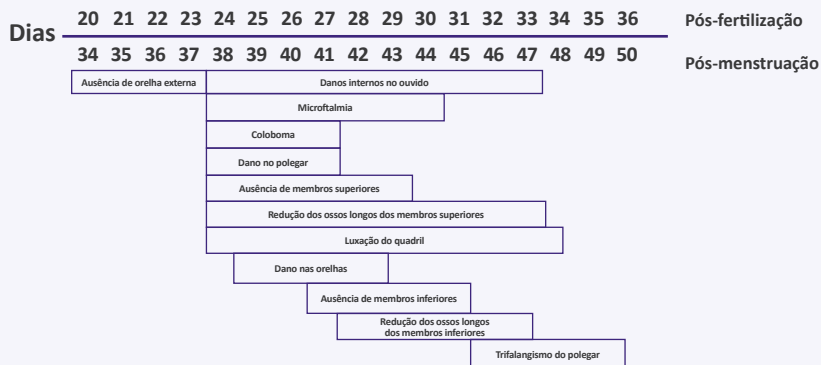
4 Embriopatia

A talidomida é um medicamento teratogênico. Uma única dose de 50mg durante o primeiro trimestre de gravidez é suficiente para desencadear malformações congênitas graves em até 50% das mulheres que se expõem à talidomida (3,8,30).

Estimou-se que a embriopatia por talidomida ocorre do 34º ao 50º dia após a data da última menstruação ou do 20º ao 36º dia após a fertilização. Especialistas estabeleceram que, durante esse período, é possível fazer uma correlação entre as malformações observadas nos bebês e os dias em que o medicamento foi ingerido (Figura 2). Exposições anteriores a esse período indicaram ocorrência de aborto, mostrando que não há um período seguro para usar a talidomida durante a gravidez (3,31-33).



Figura 2 – Período sensível para ocorrência de embriopatia associada ao uso da talidomida durante a gravidez



Fonte: adaptado de VARGESSON³, MANSOUR; BAPLE; HALL³², SMITHELLS; NEWMAN³⁴.

As alterações mais frequentemente descritas são malformações nos membros, face, olhos, ouvidos, genitália e órgãos internos, incluindo coração, rim e trato gastrointestinal. A mortalidade estimada é de cerca de 40% a 45%, devido principalmente às lesões nos órgãos internos (3).

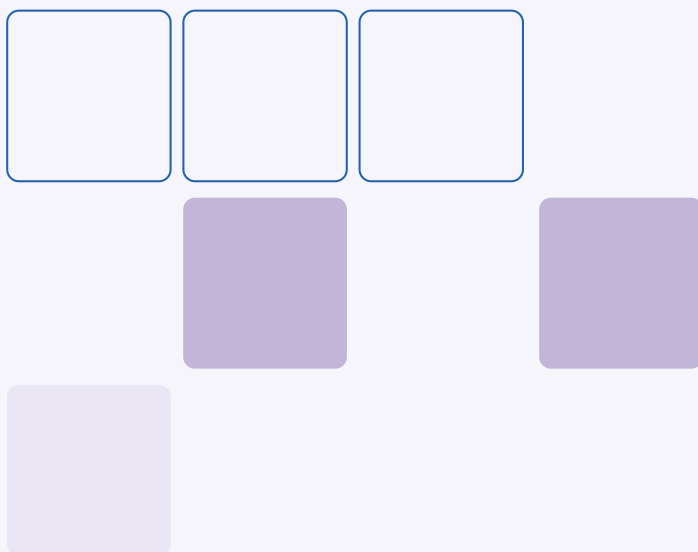
O fenótipo da embriopatia decorrente da talidomida foi descrito como qualquer defeito de redução de membro superior e/ou inferior do tipo pré-axial e/ou intercalar (focomelia), podendo ainda ocorrer amelia (ausência completa do membro). Os defeitos ocorrem bilateralmente, mas não são necessariamente simétricos, sendo que membros opostos podem ser afetados de maneira desigual (8,35,36).

Nos membros superiores, os polegares são os mais sensíveis às malformações, seguidos pelo rádio, úmero, ulna e dedos do ulnar (médio, anelar e mínimo). Nos membros inferiores, quando existem as alterações, o fêmur é o osso mais afetado e a fíbula o menos afetado. Pode-se observar ainda polidactilia dos dedos do pé, sendo a duplicação do polegar do pé uma característica marcante, bem como danos na articulação do ombro e pelve (8).



O mecanismo de ação relacionado à embriopatia da talidomida ainda demanda diversas respostas por parte dos pesquisadores. Entretanto, atualmente, os modelos favorecem três mecanismos: a ligação à proteína Cereblon (Crbn), com consequente alteração da sinalização molecular de fatores importantes no desenvolvimento de membros (SALL4, entre outros); a inibição da angiogênese; e a indução da morte celular e espécies reativas de oxigênio (ROS) (8).

Até 2010, a literatura registrou 429 casos de embriopatia decorrente do uso da talidomida no Brasil (2,35,37-43). Embora o MS e a Anvisa tenham realizado ações de educação para a promoção do uso racional e do controle do medicamento, com a publicação de normativas rigorosas, novos casos de gestantes em uso de talidomida e de crianças com embriopatia continuam sendo notificados (44,45).





5 Orientações para profissionais de saúde

A talidomida está disponível no SUS apenas para CID específicos, sob rígido controle de produção, distribuição, armazenamento, prescrição e dispensação. Somente unidades públicas com cadastro válido podem dispensar a talidomida, a qual é produzida por laboratório público para atendimento restrito a programas do MS. Para receber a talidomida, os pacientes deverão ser cadastrados pela unidade e concordar em cumprir com os requisitos de controle de uso. Os profissionais de saúde possuem papel fundamental na adesão do paciente ao tratamento.

Para a redução a zero do risco de embriopatia decorrente do uso da talidomida, é preciso haver padrões diferenciados de equipes de saúde, infraestrutura e gestão, que tenham uma visão ampliada das necessidades de saúde da população e da capacidade de gerenciar o serviço. Essa articulação facilita a integralidade das ações e a qualidade resolutiva da assistência, fundamentada em políticas públicas efetivas que garantam a sustentabilidade econômica, política e social.

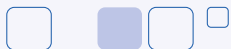




6 Prescritores

Os prescritores devem:

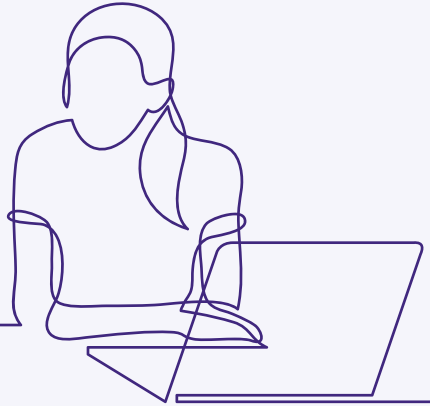
- Realizar o cadastro como médico prescritor na autoridade sanitária competente, por meio de formulário específico.
- Aconselhar os pacientes sobre os benefícios, riscos e cuidados decorrentes do uso da talidomida, além de assegurar que tenham compreendido as informações.
- Fornecer aconselhamento sobre métodos contraceptivos a todos os pacientes.
- Garantir que pacientes com potencial reprodutivo, após criteriosa avaliação médica, utilizem a talidomida somente:
 1. Após fazer o teste de gravidez, descartando qualquer chance de resultado positivo. O teste deve ser realizado antes de iniciar o tratamento e durante todo o tratamento;





2. Se concordarem em utilizar dois métodos contraceptivos efetivos, podendo um deles ser de barreira. O uso dos métodos deve ser feito por 30 dias antes de iniciar o tratamento com a talidomida, durante o tratamento e por, pelo menos, 30 dias após a finalização do uso da talidomida;
 3. Os métodos contraceptivos são: DIU; métodos hormonais, como anticoncepcionais em pílulas, *patches*, injeções, anéis vaginais ou implantes; procedimentos de esterilização definitiva, como histerectomia, vasectomia, laqueadura tubária; preservativo masculino; preservativo feminino; diafragma; capuz cervical. Recomendam-se aqueles métodos que não dependem de adesão do paciente, a fim de minimizar os riscos. Os métodos ofertados pelo SUS estão detalhados na página oficial do MS e na Rename.
- Informar que pacientes sem potencial reprodutivo podem utilizar a talidomida, sem necessidade de utilizar métodos contraceptivos, desde que haja comprovação médica de esterilização definitiva ou diagnóstico de menopausa há no mínimo dois anos.
 - Prescrever preservativos masculinos a pessoas em tratamento com talidomida, pois há estudos que indicam a presença da substância talidomida no sêmen.
 - Prescrever e verificar o teste de gravidez a cada consulta para pacientes com potencial reprodutivo. Os testes de gravidez deverão ser os sanguíneos ou os urinários para dosagem de beta-HCG, quantitativos ou qualitativos.
 - Preencher todas as informações da notificação da receita de talidomida e o correspondente termo de responsabilidade/esclarecimento. A quantidade prescrita não pode exceder 30 dias de tratamento.
 - Orientar a interrupção imediata do tratamento se houver suspeita ou ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida. A ocorrência deve ser notificada à Anvisa e a(o) paciente encaminhada(o) ao pré-natal de alto risco.





7 Farmacêuticos

Os farmacêuticos devem:

- Orientar os pacientes quanto aos riscos decorrentes do uso da talidomida, os cuidados relacionados à condição clínica durante o tratamento e o uso do medicamento, possíveis reações adversas, polifarmácia etc.
- Assegurar que os pacientes tenham compreendido todas as informações e que saibam utilizar os métodos contraceptivos.
- Cadastrar os pacientes na unidade em que estão sendo atendidos.
- Executar as atividades relacionadas ao serviço farmacêutico no âmbito da responsabilidade técnica na unidade: escrituração e balanço, guarda, descarte, orientação, promoção do uso racional, arquivamento de documentos, gerenciamento etc.
- Dispensar a talidomida mediante notificação de receita e termo de responsabilidade/esclarecimento completamente preenchidos e, em caso de pacientes com potencial reprodutivo, comprovação de teste de gravidez negativo.
- Observar as datas da notificação de receita, do termo e do teste de gravidez. Não dispensar a talidomida se as datas estiverem fora do prazo previsto na normativa.
- Observar a imediata interrupção do tratamento se houver suspeita ou ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida. A ocorrência deve ser notificada à Anvisa e a(o) paciente encaminhada(o) ao pré-natal de alto risco.



8 Pacientes

Os pacientes devem:

- Apresentar ao profissional farmacêutico a notificação de receita, o termo de responsabilidade/esclarecimento completamente preenchidos e, para as pessoas com potencial reprodutivo, o teste de gravidez negativo.
- Comprometer-se, caso seja um paciente com potencial reprodutivo, a utilizar pelo menos dois métodos efetivos de contracepção.
- Comunicar aos profissionais médico e farmacêutico qualquer efeito adverso decorrente da terapia com a talidomida.
- Armazenar a talidomida em local seguro, longe do calor, protegida da luz e umidade, fora do alcance das crianças e em temperatura ambiente.
- Nunca compartilhar a talidomida com outra pessoa. Caso haja sobra do medicamento em casa, após o término do tratamento ou por qualquer outra circunstância, devolver os quantitativos na unidade pública onde foram retirados.
- Utilizar a talidomida conforme orientação médica e farmacêutica. Não utilizar o medicamento se houver reação alérgica à talidomida, e durante a amamentação.
- Não doar sangue nem esperma durante o tratamento com a talidomida.

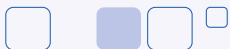




9 Vigilância Sanitária

A Vigilância Sanitária deve:



- Inspeccionar, cadastrar e renovar o cadastro das unidades públicas que tenham interesse em dispensar a talidomida, obedecendo aos requisitos dispostos nas normativas vigentes, sendo minimamente necessário que as unidades possuam todos os documentos para o funcionamento e um farmacêutico responsável pelas atividades relacionadas ao controle da talidomida.
- Cadastrar os médicos prescritores de talidomida, mediante acesso a esse profissional e análise das suas documentações.
- Emitir as notificações de receita de talidomida, observando o disposto em normativa vigente.
- Executar atos relacionados ao uso, produção, fabricação, embalagem, re-embalagem, comercialização, distribuição, transporte, armazenamento, prescrição, distribuição, descarte ou qualquer outra atividade relacionada à talidomida e fazer cumprir as determinações da legislação federal.



Referências

- 1 STIRLING, D.; SHERMAN, M.; STRAUSS, S. Thalidomide. A surprising recovery. **J. Am. Pharm. Assoc.**, Washington, D. C., v. NS37, n. 3, p. 306-313, 1997.
- 2 OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, RJ, v. 15, n. 1, p. 99-112, 1999.
- 3 VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Birth Defects Res. C. Embryo Today**, v. 105, n. 2, p. 140-156, 2015.
- 4 PAPASEIT, E.; GARCIA-ALGAR, O.; FARRE, M. Thalidomide: an unfinished history. **An. Pediatr.**, Barcelona, v. 78, n. 5, p. 283-287, 2013.
- 5 TAUSSIG, H. B. The thalidomide syndrome. **Sci. Am.**, n. 207, p. 29-35, 1962.
- 6 LARY, J. M. *et al.* The return of thalidomide: can birth defects be prevented? **Drug Saf.**, v. 21, n. 3, p. 161-169, 1999.
- 7 EDMONDS, L. D. *et al.* Congenital malformations surveillance: two American systems. **Int. J. Epidemiol.**, v. 10, n. 3, p. 247-252, 1981.
- 8 VARGESSON, N. The teratogenic effects of thalidomide on limbs. **J. Hand. Surg. Eur. Vol.**, v. 44, n. 1, p. 88-95, 2019.
- 9 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Lepra/Hanseníase: Gestão das reações e prevenção das incapacidades**. Genebra: OMS, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/pt/publications/i/item/9789290227595> . Acesso em: 21 mar. 2022.
- 10 LEANDRO, J. A.; SANTOS, F. L. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). **Saúde Soc.**, São Paulo, SP, v. 24, n. 3, p. 991-1005, 2015.
- 11 SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. **Clin. Pharmacol. Ther.**, v. 6, n. 3, p. 303-306, 1965.
- 12 MARQUES, M. B.; OPROMOLLA, D. V. A. A talidomida no tratamento da reação leproótica. **Revista Brasileira de Leprologia**, São Paulo, SP, v. 37, n. 1-4, p. 41-49, 1966.
- 13 IYER, C. G. *et al.* 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.**, Geneva, v. 45, n. 6, p. 719-732, 1971.
- 14 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 63, de 4 de julho de 1994. Proíbe a prescrição do medicamento talidomida para mulheres em idade fértil em todo o território nacional. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 6 jul. 1994.
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Portaria nº 354, de 15 de agosto de 1997. Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 18 ago. 1997.

- 16 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 34, de 20 de abril de 2000. Dispõe sobre a utilização da Talidomida no tratamento da mieloma múltiplo refratário a quimioterapia. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 24 abr. 2000.
- 17 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Portaria nº 45, de 16 de dezembro de 2014. Torna pública a decisão de ampliar o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 dez. 2014.
- 18 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 493, de 11 de junho de 2015. Aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica. **Diário Oficial da União**, DF, Brasília, 12 jun. 2015.
- 19 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Diário Oficial da União**, DF, Brasília, 8 fev. 2013.
- 20 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 298, de 21 de março de 2013. Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 22 mar. 2013.
- 21 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2016. 58 p.
- 22 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas das políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 3 out. 2017.
- 23 BRASIL. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 27 jan. 1999.
- 24 BRASIL. Lei nº 10.651, de 16 de abril de 2003. Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 17 abr. 2003.
- 25 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União**, DF, Brasília, 9 maio 2011.
- 26 BRASIL. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 29 abr. 2011.

- 
- 27 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2020. 219 p.
 - 28 KUMAR N. *et al.* Thalidomide: chemistry, therapeutic potential and oxidative stress induced teratogenicity. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 12, n. 13, p. 1436-1455, 2012.
 - 29 ERIKSSON, T.; BJÖRKMAN, S.; HÖGLUND, P. Clinical pharmacology of thalidomide. **Eur. J. Clin. Pharmacol.**, v. 57, n. 5, p. 365-376, 2001.
 - 30 ORDI-ROS J.; COSIGLIO F.J. Indicaciones terapéuticas actuales de la talidomida y la lenalidomida [Current therapeutic indications of thalidomide and lenalidomide]. **Med. Clin.**, Barcelona, v. 142, n.8, p. 360-364, 2014.
 - 31 KNOBLOCH, J.; JUNGCK, D.; KOCH, A. The Molecular Mechanisms of Thalidomide Teratogenicity and Implications for Modern Medicine. **Curr. Mol. Med.**, v. 17, n. 2, p. 108-117, 2017.
 - 32 MANSOUR, S.; BAPLE, E.; HALL, C. M. A clinical review and introduction of the diagnostic algorithm for thalidomide embryopathy (DATE). **J. Hand Surg. Eur. Vol.**, v. 44, n. 1, p. 96-108, 2019.
 - 33 SMITHELLS, R. W.; NEWMAN, C. G. Recognition of thalidomide defects. **Journal of medical genetics**, v. 29, n. 10, p. 716-723, 1992.
 - 34 SHAFIQUE, S. Thalidomide – An Overview and the Species-Specific Teratogenicity. **iMedPub Journals**, v. 2, n. 1, p. 1-10, 2019.
 - 35 CASTILLA, E. E. *et al.* Thalidomide, a Current Teratogen in South America. **Teratology**, v. 54, p. 273-277, dez. 1996.
 - 36 VIANNA, F. S. L. *et al.* Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: new cases and review of the main dysmorphological findings. **Clin. Dysmorphol.**, v. 22, n. 2, p. 56-63, 2013.
 - 37 GOLLOP, T. R.; EIGIER, A.; GUIDUGLI NETO, J. Prenatal diagnosis of thalidomide syndrome. **Prenat. Diagn.**, v. 7, n. 4, p. 295-298, 1987.
 - 38 CUTLER, J. Thalidomide revisited. **Lancet**, v. 343, n. 8900, p. 795-796, 1994.
 - 39 JONES, G. R. N. Thalidomide: 35 years on and still deforming. **Lancet**, v. 343, n. 8904, p. 1041, 1994.
 - 40 SCHULER-FACCINI, L. *et al.* New Cases of Thalidomide Embryopathy in Brazil. **Birth Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.**, v. 79, n. 9, p. 671-672, 2007.
 - 41 VIANNA, F. S. *et al.* Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. **PLoSOne**, v. 106, n. 7, p. e21735, 2011.
- 



- 42 VIANNA, F. S. L. *et al.* Recognition of the phenotype of thalidomide embryopathy in countries endemic for leprosy: new cases and review of the main dysmorphological findings. **Clin. Dysmorphol.**, v. 22, n. 2, p. 59-63, 2013.
- 43 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. 1. ed. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014. 100 p.
- 44 JESUS S. M.; SANTANA R. S.; LEITE S. N. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. **PLOS Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, p. e0008329, 2020.
- 45 JESUS S. M.; SANTANA R. S.; LEITE S. N. Comparative analysis of the use and control of thalidomide in Brazil and different countries: is it possible to say there is safety?. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 21, n. 1, p. 67-81, 2022.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.

Clique aqui e responda a pesquisa.



**DISQUE
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde

bvsmms.saude.gov.br

**EM CASO DE DÚVIDAS, PROCURE
ORIENTAÇÃO MÉDICA OU FARMACÊUTICA**

Em caso de efeitos adversos, notifique no Vigimed, disponível em <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>



Fundação Ezequiel Dias: 0800 283 1980

Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida:
www.talidomida.org.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal