

MINISTÉRIO DA SAÚDE



TALI DOMI DA

ESTRATÉGIAS
PARA O USO
SEGURO

Brasília – DF
2022

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Doenças de
Condições Crônicas e Infecções
Sexualmente Transmissíveis



TALI DOMI DA

ESTRATÉGIAS
PARA O USO
SEGURO

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: bvsms.saude.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

SRTVN Quadra 701, Av. W5, Edifício PO 700, 5º andar

CEP: 70719-040 – Brasília/DF

Site: www.saude.gov.br/svs

E-mail: cgde@saude.gov.br

Coordenação-geral:

Carmelita Ribeiro Filha Coriolano

Gerson Fernando Mendes Pereira

Gustavo Laine Araújo de Oliveira

Organização:

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

Equipe de elaboração:

Ailton Robson Coelho – SES-MG

Alessandro de Souza Melo – SES-MG

Ana Alice Pandolfi de Abreu – SES-MG

Angelo Roberto Gonçalves – SAES/MS

Cícero Kaique Pereira Silva – SAES/MS

Cristine de Araújo Silva – Funed-MG

Daniele dos Santos Lages – SES-MG

Denise Maria Rodrigues Costa – SAES/MS

Elisa Dulce João Fundanga – UFSC

Eunice Germano Villela – SES-MG

Fernanda Sales Vianna – UFRGS

Flávia da Silva Tavares – SAES/MS

Gean Lucas de Araújo Alves – SES-MG

Gláucia Dias Gonçalves – SES-MG

Isabela Maia Diniz – SES-MG

Josilene Pereira Costa – SES-MG

Lavínia Schuler-Faccini – UFRGS

Lúcia Eichenberg Surita – Anvisa

Maria Ângela de Azevedo Santos – SES-MG

Marina Imaculada Ferreira Caldeira – SES-MG

Paula Lana de Miranda Drummond – Funed-MG

Rafael Santos Santana – UnB

Silvana Nair Leite – UFSC

Stephanie Ferreira Botelho – SES-MG

Thaís Rolla de Caux – SES-MG

Theresa Helena Ramos da Silveira Mota de Queiroz – SAES/MS

Revisão ortográfica:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico/diagramação:

Kaio Oliveira

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 : estratégias para o uso seguro [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 94 p. : il.

Modo de acesso: World Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/talidomida_estrategias_uso_seguro.pdf
ISBN 978-65-5993-398-3

1. Talidomida. 2. Avaliação de Risco e Mitigação. 3. Fármaco Teratogênico. I. Título.

CDU 661.12(035)

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2022/0585

Título para indexação:

Thalidomide: strategies for safe use

Lista de figuras

Figura 1 – Características da embriopatia por talidomida	13
Figura 2 – Taxa média de distribuição de unidades de talidomida 100mg comprimido/10mil habitantes entre as regiões brasileiras, entre os anos de 2011 a 2018	25
Figura 3 – Descrição da taxa média de prevalência de hanseníase, da taxa média de distribuição de unidades de talidomida e dos casos notificados de gravidez em uso de talidomida, no Brasil, entre os anos de 2011 e 2018	26
Figura 4 – Número de unidades públicas dispensadoras de talidomida no Brasil entre 2014 e 2016	27
Figura 5 – Fluxo de notificação de eventos adversos decorrentes do uso talidomida	38
Figura 6 – Número de eventos adversos associados à talidomida por fonte de dados	40
Figura 7 – Fluxograma do processo de investigação da embriopatia por talidomida	52
Figura 8 – Componentes da Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência	57
Figura 9 – Fluxograma norteador de acolhimento e atendimento no Centro Especializado em Reabilitação e Oficina Ortopédica	59
Figura 10 – Fluxo de distribuição de talidomida e interfaces do Sigaf, em 2017	71
Figura 11 – Fluxo atual de distribuição de talidomida	72
Figura 12 – Matriz de responsabilidade para a organização do gerenciamento da talidomida em Minas Gerais	77
Figura 13 – Linha do tempo sobre processo investigativo de evento adverso associado ao uso de talidomida	81

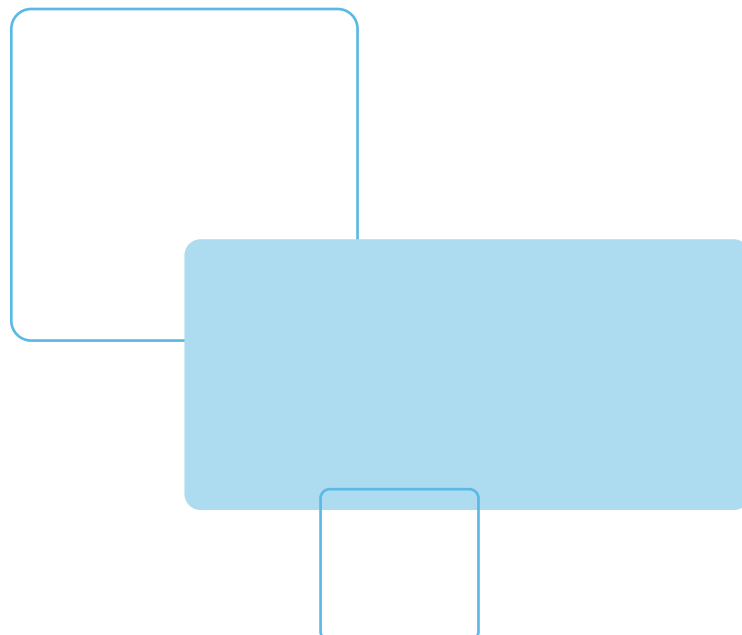
Lista de quadros

Quadro 1 – Casos relatados de embriopatia por talidomida registrados no Brasil, no período de 1965 a 2018	19
Quadro 2 – Comparação dos regulamentos de controle do uso da talidomida entre os países	30
Quadro 3 – Critérios de autorização disponíveis no Sigaf em cada processo da assistência farmacêutica	74

Lista de siglas

ABPST	Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
AVA	Ambiente Virtual de Aprendizagem
BDMP	Programa de Monitoramento de Defeitos do Nascimento (Birth Defects Monitoring Program);
CCASS	Sistema Canadense de Vigilância de Anomalias Congênicas (Canadian Congenital Anomalies Surveillance System)
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention)
CDSCO	Organização Central de Controle de Drogas (Central Drugs Standard Control Organization)
CER	Centros Especializados em Reabilitação
Coord. AF	Coordenação de Assistência Farmacêutica
DEVEP	Departamento de Vigilância Epidemiológica
DLP	Diretoria de Logística e Patrimônio
DMEST	Diretoria de Medicamentos Estratégicos
DNV	Declaração de Nascido Vivo
DRM	Detentor de registro de medicamento
DVCC	Diretoria de Vigilância de Condições Crônicas
DVMC	Diretoria de Vigilância em Medicamentos e Congêneres
EA	Evento adverso
EaD	Educação a Distância
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas
EMA	Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency)
ENH	Eritema nodoso hansênico
ESF	Estratégia de Saúde da Família
EUROCAT	Vigilância Europeia de Anomalias Congênicas (European Surveillance of Congenital Anomalies)
FDA	Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration)
Funed	Fundação Ezequiel Dias
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
IPC	Comissão da Farmacopeia Indiana (Indian Pharmacopoeia Commission)
LBI	Lei Brasileira de Inclusão
MACDP	Programa de Defeitos Congênicos de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program)
Morhan	Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase
MS	Ministério da Saúde
Nasf	Núcleo de Apoio à Saúde da Família

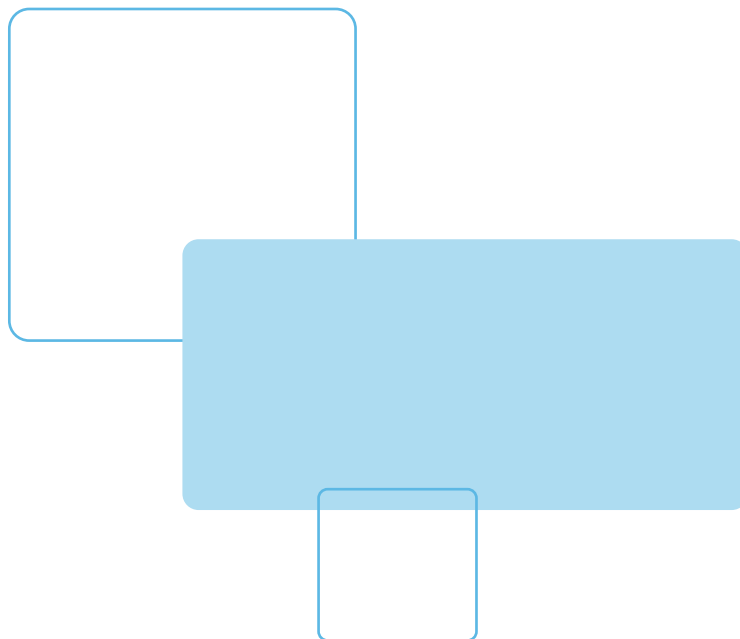
NICE	Instituto Nacional de Saúde e Excelência no cuidado (National Institute for Health and Care Excellence)
Notivisa	Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária
NRT	Notificação de Receita de Talidomida
Nuveast	Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador
Nuvisa	Núcleo de Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso e Uso Racional de Medicamentos
POP	Procedimento Operacional Padrão
PPP	Programa de Prevenção de Gravidez (Pregnancy Prevention Programme)
RAM	Reações adversas a medicamentos
RCPD	Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência
REMS	Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco (Risk Evaluation and Mitigation Strategy)
SAC	Serviço de Atendimento ao Cliente
SAF	Superintendência de Assistência Farmacêutica
SES	Secretaria de Estado de Saúde
Sigaf	Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica
Sinasc	Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos
SNC	Sistema nervoso central
SRS	Superintendência Regional de Saúde
STEPS	System for Thalidomide Education and Prescribing Safety
SUS	Sistema Única de Saúde
TE	Embriopatia por talidomida (<i>thalidomide embryopathy</i>)
TER	Termo de Responsabilidade e Esclarecimento
UBS	Unidades Básicas de Saúde
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UMC	Uppsala Monitoring Centre
UPDT	Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida
URS	Unidades Regionais de Saúde
Visa	Vigilância Sanitária



Sumário

Apresentação	9
1 Embriopatia por talidomida: características e diagnóstico	11
2 Desafios da organização dos serviços de saúde no âmbito do controle do uso da talidomida	19
2.1 Definição de caminhos para a organização dos serviços de saúde no âmbito do controle e uso da talidomida: o que precisamos?	23
2.1.1 Ter o problema reconhecido e bem definido	23
2.1.2 Organizar os serviços de saúde	24
3 Farmacovigilância da talidomida: a importância da notificação como parte do controle	37
4 Investigação das ocorrências de gravidez durante o uso de talidomida	45
4.1 Objetivos	46
4.2 Definições de caso	46
4.3 Notificação	47
4.4 Investigação	48

5 Cuidados à pessoa com deficiência decorrente da ação da talidomida durante a gestação	55
6 Medidas de prevenção e minimização de riscos	62
7 Reorganização do processo de controle do uso da talidomida: o caso de Minas Gerais	66
7.1 Contextualização	66
7.2 Processo de investigação	67
7.2.1 Credenciamento da UPDT pela vigilância sanitária	67
7.2.2 Prescrição e dispensação de talidomida na UPDT	68
7.2.3 Farmacovigilância e investigação de eventos adversos	68
7.3 Ações conjuntas para efetivar o controle do uso da talidomida	69
7.3.1 Redesenho do fluxo de distribuição da talidomida	70
7.3.2 Utilização do sistema Sigaf para escrituração da talidomida e credenciamento das UPDT	73
7.3.3 Construção e publicação da Deliberação CIB-SUS/MG	75
7.3.4 Elaboração de curso EaD sobre a talidomida	77
7.4 Outras ações conjuntas	78
8 Links úteis	84
9 Glossário	86
Anexos	89
Anexo A – Formulário de investigação	90
Anexo B – Modelo do Plano de Ação	94



Apresentação

A talidomida é um medicamento distribuído exclusivamente pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e destinado ao tratamento de eritema nodoso hansênico, úlceras aftoides em pessoas acometidas pelo HIV/aids, mieloma múltiplo, lúpus eritematoso, doença do enxerto contra hospedeiro e síndrome mielodisplásica. Em função dos seus efeitos teratogênicos comprovados, conforme a Lei nº 10.651/2003, o fármaco é regulado pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 e pela RDC Anvisa nº 11/2011.

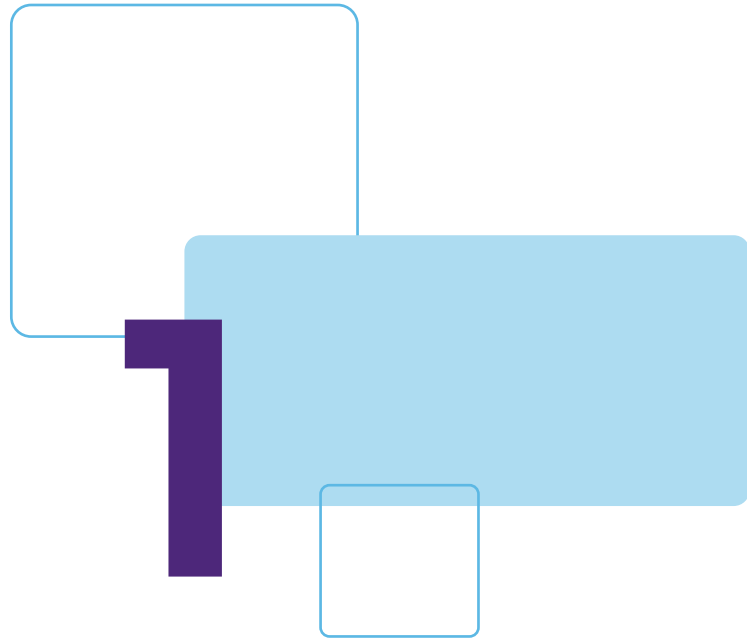
A promoção do uso racional da talidomida faz parte da agenda do Ministério da Saúde (MS). Essa temática objetiva reforçar permanentemente a importância de ofertar o acesso ao medicamento de maneira racional e segura, minimizando os riscos decorrentes do seu uso. Os debates realizados junto aos gestores estaduais, profissionais de saúde e pacientes, desde que as normativas regulatórias foram publicadas, apontam para a necessidade de qualificação dos serviços e orientação direcionada à segurança do paciente.

A situação de saúde da população brasileira e o atual estágio de desenvolvimento do SUS impõem aos serviços de saúde o desafio da garantia da integralidade do cuidado. A descentralização dos serviços atribuiu aos estados e municípios a responsabilidade constante sobre a vigilância em saúde. Em todos os níveis de atenção, é imprescindível que os envolvidos na gestão e assistência discutam e avancem conjuntamente não só na qualificação técnica, mas sobretudo em competências políticas e sociais.

O MS, em parceria com a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), tem promovido constantemente debates com profissionais de saúde, gestores e pacientes sobre o controle e o cuidado relacionados à talidomida, para o alcance das melhores condições de saúde dos usuários. Um dos caminhos para propiciar a maior difusão das práticas qualificadas é o estabelecimento de recomendações e estratégias, as quais estão descritas neste documento.

As presentes orientações, elaboradas por um Grupo de Trabalho composto de profissionais e pesquisadores com expertise no assunto, alinham-se com as políticas públicas brasileiras e estão baseadas em evidências científicas. Esperamos que este documento possa qualificar a atuação dos serviços e auxiliar os pacientes na compreensão do cuidado e uso seguro da talidomida.

*Departamento de Doenças de Condições Crônicas e
Infecções Sexualmente Transmissíveis – DCCI/SVS/MS*



Embriopatia por talidomida: características e diagnóstico

A talidomida foi sintetizada no ano de 1954 na Alemanha Ocidental pela indústria farmacêutica Chemie Grünenthal. Nos primeiros ensaios, o que se observou mais frequentemente foi o efeito depressor no sistema nervoso central (SNC) com a indução de sono e, por isso, a molécula foi indicada como agente sedativo.¹ Em seguida, ampliou-se o seu uso para diversas condições clínicas, sem a necessidade de prescrição médica.^{2,3}

A partir de 1959, começou a surgir um número impressionante de relatos de recém-nascidos com anomalias congênitas,² que se caracterizavam, especialmente, por alterações no desenvolvimento dos ossos longos (em que mãos e pés variavam entre o normal e rudimentar), associadas a outras anomalias.⁴ No entanto, foi somente no final do ano de 1961, diante de um número cada vez maior de casos, que o pediatra alemão Widukind Lenz sugeriu uma possível correlação entre essas ocorrências e o uso de talidomida durante a gravidez.^{5,6,7} Paralelamente, na Austrália, o obstetra William McBride também apontou para esses achados e os correlacionou ao uso do fármaco.⁸

Assim, mediante essas especulações, a comercialização da talidomida foi suspensa, primeiramente na Alemanha e Inglaterra, e posteriormente

em diversos outros países.³ Em agosto de 1962, já era possível observar um acentuado declínio na incidência das anomalias de membros¹, confirmando, assim, a relação causal entre o uso da talidomida na gestação e o aumento dessas anomalias.⁹

Com o grande número de bebês acometidos, foi possível analisar os dados epidemiológicos e determinar com bastante precisão as características do que então se chamou de embriopatia por talidomida (TE, do inglês *thalidomide embryopathy*):

- **O período que desencadeia os efeitos teratogênicos da talidomida é muito precoce na gestação e acontece entre o 34º e o 50º dia após a última menstruação, ou entre o 20º e o 36º dia após a fertilização;**¹⁰
- Com base nesse intervalo, foi possível fazer uma correlação entre os dias de ingestão do fármaco e as anomalias congênitas observadas;¹⁰
- Acredita-se que entre 10% e 50% das mulheres que ingeriram talidomida nesse intervalo tiveram filhos acometidos pela TE¹⁰, o que caracteriza esse fármaco como um potente teratôgeno para humanos, do qual pequenas doses, entre 50mg e 100mg, já são capazes de produzir alterações típicas.¹

As anomalias de membros são as mais descritas dentre todas as consequências provocadas pelo efeito teratogênico da talidomida. **As alterações são bilaterais, mas não necessariamente simétricas, e membros opostos são afetados de forma desigual.** A anomalia mais característica da embriopatia por talidomida é a focomelia, que se apresenta pelo encurtamento dos ossos longos dos membros, com preservação das extremidades (Figura 1); no entanto, ainda pode ocorrer redução ou perda total desses ossos e, nesse caso, a anomalia é denominada de amelia. As anomalias ocorrem em uma ordem regular, sendo os membros superiores mais comumente afetados que os membros inferiores:⁴

- **Nos membros superiores**, as alterações atingem o eixo radial (pré-axial), iniciando pelo polegar, seguido pelo rádio, úmero e ulna, e apenas posteriormente atingindo os dedos médio, anelar e mínimo, caracterizados geralmente pela perda de dígitos;^{4,10}
- **Nos membros inferiores**, os ossos longos são mais afetados, começando pela extremidade superior do fêmur, na articulação do quadril, e atingindo os dedos do pé, com a presença de dedos adicionais (polidactilia) ou dedos grudados (sindactilia). Já a amelia em membros inferiores é extremamente rara;^{4,10}

- As alterações de membros incluem ainda a fusão de ossos e o desenvolvimento anormal dos músculos, dificultando a movimentação do membro (aplasia do músculo tenar).^{1,10,11}

Figura 1 – Características da embriopatia por talidomida



Fonte: Ministério da Saúde.

As alterações de membros podem estar associadas com anomalias em outros órgãos, e praticamente todos os órgãos do corpo podem ser afetados.⁴ Observam-se frequentemente:

- Perda auditiva e/ou anomalias de orelha, como microtia (pavilhão auricular pequeno) e anotia (ausência completa da orelha);¹⁰
- Anormalidades oculares, tais como alteração da íris (coloboma), oftalmomegalia, volume ocular reduzido (microftalmia) e ausência de um ou ambos os olhos (anoftalmia);¹²
- Hemangioma na linha média da face (crescimento excessivo dos vasos sanguíneos, que podem surgir sob a forma de nódulos de cor vermelha ou púrpura na pele) e lábio e/ou palato fendidos;⁴
- Anormalidades de órgãos internos, tais como: alterações cardíacas, especialmente no septo ventricular; estreitamento de um segmento da aorta (coarctação) e tetralogia de Fallot; alterações da laringe, da traqueia e dos pulmões.¹⁰

Estimativas da taxa de mortalidade entre os casos de TE apontam para índices entre 40% e 45%,¹ sendo os óbitos, em sua maioria, decorrentes de anomalias cardíacas, renais e gastrointestinais, as quais são menos comuns entre os sobreviventes, em função de sua gravidade.⁴ Embora essas sejam as principais alterações, definidas com base no grande número de exposições

na década de 1960, estudos apontam que elas não são as únicas possíveis, tampouco que a janela teratogênica do fármaco se dê exclusivamente no período descrito. Exposições prévias e posteriores a esse período de risco já foram associadas a alterações^{13,14} como abortos espontâneos em humanos antes do 20º dia pós-fertilização. Dessa forma, parece não haver período seguro para a exposição à talidomida.¹⁵ Além disso, investigações mais recentes têm apontado para efeitos tardios nos sobreviventes, relacionados a distúrbios psicológicos e ao início precoce de doenças cardiovasculares.^{16,17}

É importante destacar que o conjunto de anomalias congênitas causadas pela talidomida não é exclusivo desse teratógeno.⁴ Isso quer dizer que a TE pode ser confundida com algumas síndromes genéticas que apresentam as mesmas características. Elas podem ser herdadas da família ou aparecer em decorrência de alterações genéticas novas (herança monogênica). Entre elas, incluem-se a síndrome de Roberts, a síndrome de Holt-Oram e a síndrome de Duane de raio radial, também conhecida como síndrome de Okihira.^{4,18} Essa semelhança torna difícil o diagnóstico e, por isso, ele deve ser idealmente realizado por um médico geneticista, com base em anamnese completa, exame clínico morfológico, histórico familiar e radiografias. Ainda não há exame laboratorial ou biomarcador específicos para a TE, mas a análise molecular, por meio de testes genéticos, afasta as síndromes que apresentem anomalias semelhantes.

Do ponto de vista individual, a identificação de casos possibilita o correto encaminhamento da pessoa acometida pela TE na rede de saúde e a adoção de uma série de cuidados, com o objetivo de minimizar os danos causados pelo fármaco. O acompanhamento por especialidades médicas como oftalmologia, otorrinolaringologia, cardiologia, ortopedia, por exemplo, pode evitar complicações secundárias às anomalias, tais como dificuldades de linguagem decorrentes de perda auditiva e/ou acuidade visual. Já do ponto de vista coletivo, reforça-se a necessidade de investigação das possíveis causas dessa exposição materna à talidomida, no intuito de aperfeiçoar as ações de prevenção de risco e controle de uso desse medicamento. Isso só é possível com o comprometimento da sociedade, a partir da notificação nos sistemas de vigilância, para que os órgãos governamentais possam atuar ativamente nesse processo.

Apesar de o Brasil possuir características que desafiam um diagnóstico e vigilância ativa de casos de TE, especialmente pelo elevado número de nascimentos registrados no território nacional, iniciativas de vigilância retrospectiva e proativa têm sido realizadas nos últimos anos. O objetivo é monitorar a real ocorrência de casos, por meio da identificação de anomalias sentinelas (nos membros), e mapear as principais regiões incidentes, com foco

nas estratégias de prevenção.¹⁹⁻²² Uma investigação inicial foi realizada e se baseou em hospitais participantes do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC).¹⁹ Os resultados, entretanto, foram muito limitados em função da cobertura restrita de nascimentos. Posteriormente, ampliou-se o estudo de vigilância que considerou a base de dados do Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos (Sinasc) do Ministério da Saúde. Foi possível consultar informações sobre todos os nascimentos ocorridos em território nacional, incluindo o registro de anomalias congênitas conforme fornecidas pela Declaração de Nascido Vivo (DNV). Isso permitiu identificar nascimentos de bebês com anomalias congênitas fenotipicamente muito semelhantes à TE em diversas regiões do país, algumas das quais foram posteriormente diagnosticadas como casos de TE.²¹ O resultado desse trabalho possibilitou que o Ministério da Saúde incluísse as anomalias típicas de TE como vigilância prioritária no Brasil.²³

Referências

1. SHARDEIN J. L. Psychotropic Drugs. *In*: SHARDEIN, J. L. (ed). **Chemically Induced Birth Defects**. 2nd ed. Marcel Dekker, New York, p 208-270, 1993.
2. LENZ, W. A short history of thalidomide embryopathy. **Teratolog**, v. 38, 203-15, 1988.
3. SALDANHA P. H. A tragédia da Talidomida e o Advento da Teratologia Experimental. **Rev. Bras. Genet.**, v. 17, p. 449-464, 1994.
4. SMITHELLS R. W.; NEWMAN C. G. H. Recognition of thalidomide defects. **J Med Genet**, v. 29, p. 716-723, 1992.
5. MILLER M. T.; STRÖMLAND K. Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. **Teratology**. v. 60, p. 306-321, 1999.
6. MILLER M. T.; STRÖMLAND K. Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. **Teratology**, v. 60, p. 306-321, 1999.
7. NEWMAN C. G. H. The Thalidomide Syndrome: Risks of Exposure and Spectrum of Malformations. **Clin Perinatol**, v. 13, p. 555-573, 1986.

8. MCBRIDE W. G. Thalidomide and congenital abnormalities. **Lancet**, v. 2, p. 1358, 1961.
9. OLIVEIRA M. A. *et al.* Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 99-112, 1999.
10. NEWMAN C. G. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. **Clin. Perinatol.**, v. 13, p. 555-573, 1986.
11. TAUSSING H. B. Thalidomide and phocomelia. **Pediatrics**, v. 30, p. 654-659, 1962.
12. SMITHELLS R. W. Defects and disabilities of thalidomide children. **Br. Med. J.**, v. 1, p. 269-272. 1973.
13. JAMES W. H. Teratogenetic properties of thalidomide. **Br. Med. J.**, v. 2, n. 1064, 1965.
14. KAJII T. *et al.* The effect of thalidomide intake during 113 human pregnancies. **Teratology**, v. 8, p. 163-166, 1973.
15. VARGESSON N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res Part C. **Embryo. Today Rev.**, v. 105, p. 140-156, 2015.
16. IIMAI K. *et al.* Psychological and mental health problems in patients with thalidomide embryopathy in Japan. **Psychiatry Clin. Neurosci.**, v. 68, p. 479-486, 2014.
17. KOWALSKI T. W. *et al.* Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. Birth Defects. Res. A. **Clin. Mol. Teratol.**, v. 103, n. 9, p. 794-803, 2015..
18. LENZ, W. Phenocopies. **J. Med. Genet.**, v. 10, p. 34-49, 1973.
19. VIANNA, F. S. *et al.* Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. **PLoSOne**, v. 106, n. 7, p. e21735, 2011.

20. 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.
21. VIANNA F. S. *et al.* Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. **Reprod. Toxicol.**, v. 53, p. 63 - 67. 2015.
22. VIANNA, F. S. L. *et al.* The impact of thalidomide use in birth defects in Brazil. **Eur. J. Med. Genet.**, v. 60, n. 1, p. 12-15, 2017.
23. BRASIL. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2020/2021: anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf. Acesso em: 17 ago. 2022.



2

Desafios da organização dos serviços de saúde no âmbito do controle do uso da talidomida

Para pensar a organização dos serviços de saúde no âmbito do controle do uso da talidomida, é importante partir do problema concreto e contemporâneo: casos de gestações e nascimentos de crianças que foram expostas à talidomida que aconteceram nos últimos anos, ou que talvez nunca tenham deixado de existir (Quadro 1).

Quadro 1 – Casos relatados de embriopatia por talidomida registrados no Brasil, no período de 1965 a 2018

ANO	ESTADO/REGIÃO	CASOS RELATADOS
Até 1965	-	Cerca de 300 casos em todo o Brasil. O medicamento foi retirado do mercado em 1962.
1987	São Paulo	Um caso identificado pelo Serviço de Genética Humana da Associação Maternidade de São Paulo. A mulher apresentou hanseníase e usou a talidomida até o 35º dia de gestação. A gravidez foi interrompida. ²
1988	São Paulo	Um caso identificado pelo Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan).

(continua)

(continuação)

ANO	ESTADO/REGIÃO	CASOS RELATADOS
1992	-	21 casos identificados pelo Morhan, com apoio de uma televisão inglesa (Yorkshire Television); 26 casos identificados após a transmissão do documentário <i>"Thalidomide: the drug that came back"</i> .
1993	-	65 casos identificados pelo Morhan e pela Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida (ABPST).
1996	-	33 casos identificados nos estados de São Paulo, Rio de Janeiro, Minas Gerais, Pernambuco, Bahia, Amazonas, Pará, Paraná e Rio Grande do Sul: um caso nascido em 1969, seis casos na década de 1970, vinte casos na década de 1980 e seis casos na década de 1990. Dos dez casos reportados ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformação Congênita (ECLAMC), todas as mulheres tinham hanseníase e usaram a talidomida durante a gravidez.
1998	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo masculino, com anomalias nos membros superiores e inferiores. A mulher fez tratamento para hanseníase em 1995 e apresentou eritema nodoso hansênico (ENH). No entanto, não se lembrava da dose exata e por quanto tempo usou a talidomida durante a gravidez.
2005	Rondônia	Nascimento de uma criança do sexo masculino com anomalias nos membros superiores e inferiores. O marido fazia uso de talidomida para ENH. A mulher fez uso de talidomida sem estar ciente de sua gravidez. O caso foi notificado ao Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVEP) do MS. Foram realizadas visitas técnicas para investigar o caso.
2006	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo feminino com anomalias nos membros superiores e inferiores. Ela morreu em função de uma cardiopatia congênita grave. A mulher fazia uso de talidomida para tratamento de ENH desde 2003. O caso foi notificado ao DEVEP/MS. Foram realizadas visitas técnicas para investigar o caso.
2006	Rio Grande do Sul	Nascimento de gêmeos do sexo masculino com anomalias. O primeiro morreu em função de alterações no trato urinário e hipoplasia pulmonar. O segundo apresentou alterações bilaterais simétricos nos membros superiores. A mulher tinha 17 anos, não desejava tal gravidez e tomou a talidomida de sua mãe, que fazia tratamento para mieloma múltiplo. O caso foi notificado ao DEVEP/MS. Foram realizadas visitas técnicas para investigar o caso.

(continua)

(conclusão)

ANO	ESTADO/REGIÃO	CASOS RELATADOS
2007	Nordeste	Dois casos identificados com fenótipo típico da TE, apesar de não ter sido comprovado o uso de talidomida pelas mulheres.
2010	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo feminino com anomalias nos membros superiores e inferiores. A mulher fazia uso de talidomida para tratamento de ENH havia um ano. Como não utilizava contraceptivos, a talidomida foi suspensa. Entretanto, usou alguns comprimidos que tinha em casa antes de saber que estava grávida.
2015	Piauí	Nascimento de uma criança do sexo feminino com anomalias nos membros superiores e inferiores. A mulher fazia uso de talidomida para tratamento de ENH havia oito anos e a utilizou por um mês até identificar resultado positivo no teste de gravidez.
2017	Pernambuco	Ocorrência de uma gravidez durante o tratamento com talidomida para ENH. A mulher fez uso do fármaco por um mês, até identificar resultado positivo no teste de gravidez. Segundo a autoridade sanitária local, a criança não apresentou qualquer anormalidade em exame de ultrassonografia.
2017	Maranhão	Ocorrência de uma gravidez durante o tratamento com talidomida para ENH. A mulher fez uso da talidomida prescrita para o cunhado. Não foram encontradas anomalias por ultrassonografia e, após avaliação da criança por uma médica geneticista, foi excluída a relação com TE.
2018	Minas Gerais	Ocorrência de uma gravidez durante o tratamento com talidomida para ENH. A mulher fez uso do fármaco por um mês, até identificar resultado positivo no teste de gravidez. Em exame de ultrassonografia, foi identificado feto sem sinais vitais (aborto retido).
2018	Goiás	Ocorrência de uma gravidez durante o tratamento com talidomida para ENH. A mulher fez uso por um mês até identificar resultado positivo no teste de gravidez. Não foram identificadas anomalias por ultrassonografia. No entanto, a criança morreu após o parto em função de complicações.

Fonte: adaptado de JESUS *et al.*, 2020; BRASIL, 2021.

Esses registros levam a identificar que algo acontece no processo de uso e controle da talidomida no Brasil e que permite o aparecimento desses casos. Tal fato merece atenção das instituições de saúde e impõe a busca ativa

de estratégias de intervenção. Para analisar o problema, é imprescindível olhar para a catástrofe da talidomida em duas fases: (i) a conhecida e referenciada e (ii) a endêmica e silenciada.

(i) A catástrofe conhecida e referenciada é um fenômeno que alcançou ampla divulgação nos anos 60, com repercussão nas décadas seguintes em razão de suas vítimas. Houve mais de dez mil notificações de crianças que nasceram com anomalias congênitas em todo o mundo no período crítico da catástrofe.³ Até pouco tempo atrás, a talidomida era conhecida como um fato histórico. A sociedade situa no passado o seu uso e os problemas relacionados. Os profissionais de saúde, inclusive, estudam o ocorrido como marco simbólico da necessidade de ensaios de farmacologia clínica bem delineados, do aprimoramento da farmacovigilância e do desenvolvimento das regulamentações para registro de medicamentos nos países. Isso porque, à época, havia inconsistência e mesmo ausência de estudos de farmacologia clínica, pouca regulação para o registro geral de medicamentos e estratégias de farmacovigilância incipientes ou quase inexistentes; além disso, a própria organização da assistência em saúde no Brasil não contava com um modelo de Atenção Primária à Saúde (APS) em que o paciente é o foco do cuidado e responsabilização.^{4,5}

(ii) Já a catástrofe endêmica e silenciada é um fenômeno que vem acontecendo ao longo das décadas, após a regulação do controle do uso da talidomida. Apesar de o Brasil registrar novas ocorrências, sabe-se muito pouco sobre esse cenário. A literatura já mencionou uma correlação direta entre essa incidência, a disponibilidade de talidomida e frequência de casos de hanseníase.^{6,7} Tal fato é notável pela dimensão do consumo do fármaco no Brasil, informação que já deveria ser mais do que suficiente para justificar maior alerta: entre 1998 e 2018, o Ministério da Saúde adquiriu cerca de 103 milhões comprimidos de talidomida,¹ o que representa, atualmente, a maior quantidade adquirida e distribuída por um único país de que se tem registro no mundo (considerando que não há dados sobre a Índia, possivelmente com consumo ainda maior).⁸

Essa situação revela que o tema “talidomida” merece muito mais atenção do que tem recebido atualmente, inclusive no sistema de ensino da área de saúde. Diferentemente de 60 anos atrás, não há mais falta de regulamentação para os ensaios de segurança e registro de medicamento, nem de conhecimento científico sobre os riscos e usos da talidomida, tampouco de um sistema de saúde público e disponível em todo o país. Como é possível, então, que haja no Brasil uma situação atual de mau uso da talidomida, com consequências gravíssimas? Para se chegar a respostas factíveis, torna-se essencial estudar o processo de controle e monitoramento do uso da talidomida no Brasil.

2.1 Definição de caminhos para a organização dos serviços de saúde no âmbito do controle e uso da talidomida: o que precisamos?

2.1.1 Ter o problema reconhecido e bem definido

O uso da talidomida e todos os aspectos relacionados ao seu controle necessitam ser suficientemente reconhecidos pela sociedade, para que todos tenham a capacidade de influenciar não só a tomada de decisão, mas também a possibilidade de atuar na prevenção e cuidado. Para isso, a abordagem desse tema deve contemplar profissionais de saúde, gestores, pacientes, familiares e público geral, de maneira direta ou indireta, para que resultados concretos sejam alcançados.

Nessa perspectiva, Moro e Invernizzi,⁹ por exemplo, fizeram um relato sobre a luta pelos direitos das vítimas e a regulação dos medicamentos no que tange ao uso da talidomida no Brasil. Chama a atenção que houve a necessidade da caracterização do desastre como problema público, com a crescente mobilização dos grupos atingidos, e da restituição das instituições democráticas, para que se avançasse efetivamente na regulação de medicamentos no país e no reconhecimento dos direitos das vítimas. Em outras palavras, foi somente a partir do envolvimento da sociedade no problema, à época, que houve mudanças nos comportamentos em saúde.

Entretanto, o que se observa, para além desse avanço nas políticas públicas, é uma concentração das informações de controle em um nicho de profissionais e pessoas que lidam com esse medicamento. E, mesmo dentro desses grupos, os profissionais interessados estão em número desproporcionalmente menor.

Drummond *et al.*¹⁰ conduziram uma pesquisa sobre o uso de talidomida em um centro especializado de dermatologia. Dentre os achados, ainda que o estudo tenha abrangido uma amostra pequena, identificou-se que apenas 60% dos profissionais conheciam a legislação específica sobre o controle da talidomida e apenas um dos entrevistados disse abordar o uso do preservativo masculino como estratégia complementar de contracepção.

Existe alguma razão para que haja essa seletividade do cuidado? Pode-se afirmar, por exemplo, que seja em função da especificidade do assunto, dos poucos casos registrados comparados à década de 60, da falta de interesse, da pouca visibilidade sobre o cuidado, do estigma e discriminação das vítimas, da responsabilização civil e criminal? Na verdade, ainda não há respostas

baseadas em evidências para justificar essa conduta. De fato, uma análise mais aprofundada deve ser feita, mas isso não exclui a preocupação com a falta de envolvimento. O assunto deve ser tratado em diferentes grupos de discussão, para que o compromisso com o cuidado não se restrinja a um período da história, mas acompanhe a evolução da sociedade.

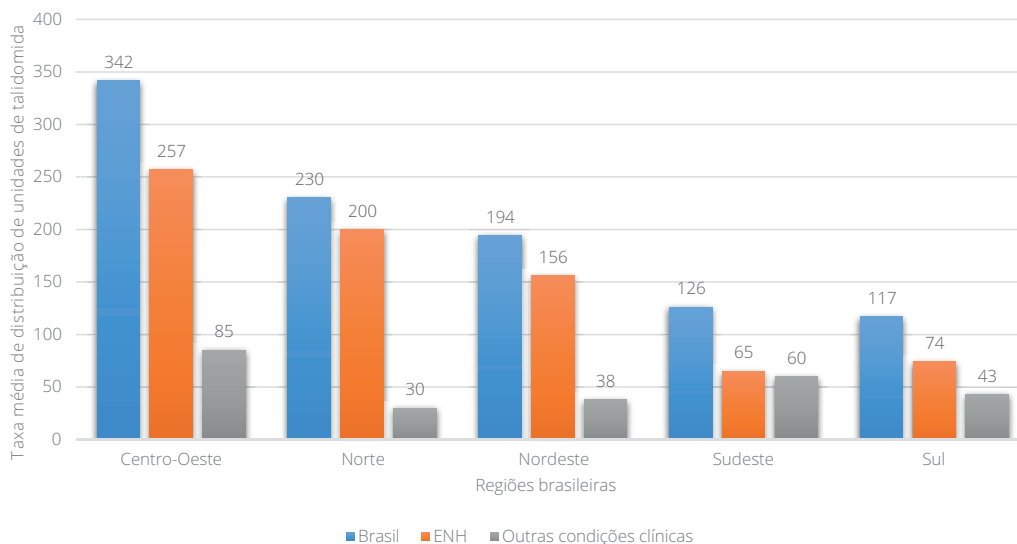
2.1.2 Organizar os serviços de saúde

Considerando os estudos de Jesus *et al.*,^{1,8} três pontos importantes podem ser destacados para a organização dos serviços de saúde no âmbito do controle e uso da talidomida: a organização destes no sentido de combater a hanseníase como endemia; a organização da atenção à saúde da mulher visando prevenir problemas com o uso da talidomida; e a organização do acesso para garantir um atendimento de qualidade.

2.1.2.1 A hanseníase

Segundo Jesus *et al.*¹, em 2017, o eritema nodoso hansênico foi a principal indicação para o uso da talidomida em todas as regiões brasileiras, com destaque para as regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste, que apresentaram maior concentração de uso do medicamento e relação direta com a prevalência de hanseníase (Figura 2).¹

Figura 2 – Taxa média de distribuição de unidades de talidomida 100mg comprimido/10 mil habitantes entre as regiões brasileiras, entre os anos de 2011 e 2018



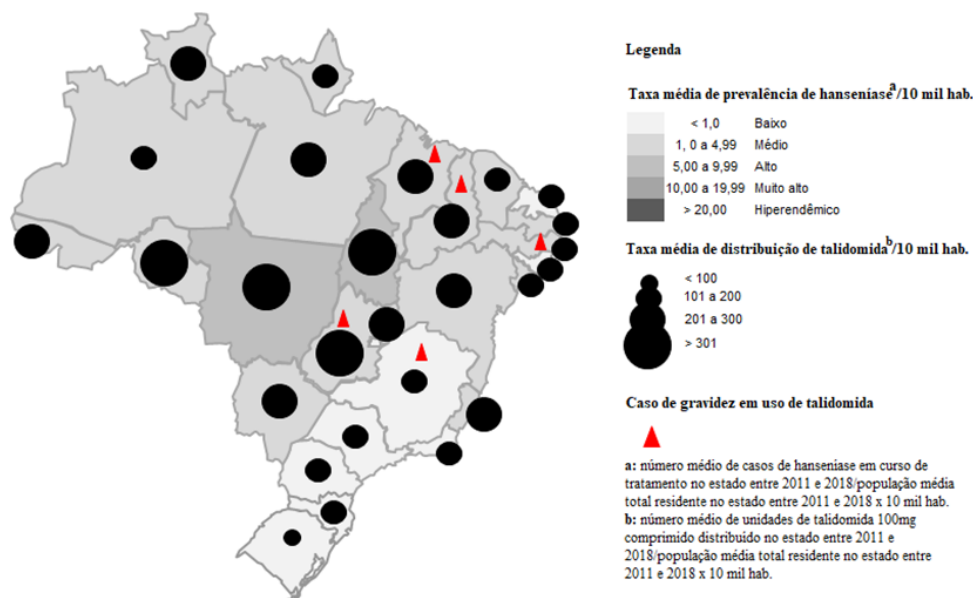
Fonte: adaptado de JESUS *et al.*, 2020.

Legenda: ENH = eritema nodoso hansênico; outras condições clínicas = lúpus, mieloma múltiplo, úlceras aftoides em pessoas vivendo com HIV/aids, doença do enxerto contra o hospedeiro e síndrome mielodisplásica.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), nesse mesmo ano, o Brasil, a Índia e a Indonésia contribuíram coletivamente com 80,2% da carga global de novos casos de hanseníase. No total, foram notificados 210.671 novos casos em 150 países, dos quais 26.875 casos eram brasileiros. Considerando que 37% dos casos com hanseníase multibacilar podem apresentar ENH, cerca de 8.900 pessoas foram acometidas em todo o país, de um total de 24.306 casos diagnosticados com hanseníase multibacilar.¹ Apesar de ter havido um aumento na detecção de hanseníase, em função da expressiva cobertura da Estratégia de Saúde da Família (ESF)¹¹, o Brasil não alcançou a estratégia da OMS de eliminar a hanseníase no último quadriênio, e a doença continua como problema de saúde pública e como problema social no país, tendo em vista a vulnerabilidade acrescida em algumas regiões.¹

Esse cenário foi representado pela densidade da distribuição de comprimidos de talidomida entre 2011 e 2018. Houve uma maior ocorrência de casos de gravidez durante o uso de talidomida em regiões vulneráveis, apesar da atuação do serviço de APS para o controle das endemias, epidemias e doenças transmissíveis.¹

Figura 3 – Descrição da taxa média de prevalência de hanseníase, da taxa média de distribuição de unidades de talidomida e dos casos notificados de gravidez em uso de talidomida, no Brasil, entre os anos de 2011 e 2018



Fonte: adaptado de JESUS *et al.*, 2020.

2.1.2.2 Atenção à saúde, à mulher e à gestação

O documento do Instituto de Medicina nos Estados Unidos, chamado “Redução de defeitos congênitos: enfrentando o desafio no mundo em desenvolvimento” (*Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World*), traz uma recomendação global de que cada país deve reforçar sua capacidade para reconhecer e implementar intervenções que tenham se revelado eficazes na redução do impacto dos problemas de saúde no nascimento, o que inclui monitoramento e harmonização de intervenções.¹² Para que isso ocorra, é necessário um esforço nacional específico, em que o tema “prevenção da síndrome de talidomida” seja assumido como um plano fundamental, real e presente na organização dos serviços de saúde, em especial no tocante à atenção à saúde da mulher em idade fértil e gestante.

No Brasil, a saúde da mulher e o pré-natal são importantes ações relativas às equipes de APS e muitos estudos já revelaram os impactos positivos nesse campo. Um aumento do número de casos de sífilis congênita, por exemplo, já foi identificado em municípios com cobertura da ESF inferior a 75%, evidenciando a sensibilidade da qualidade da saúde da mulher e da gestante à APS.¹³

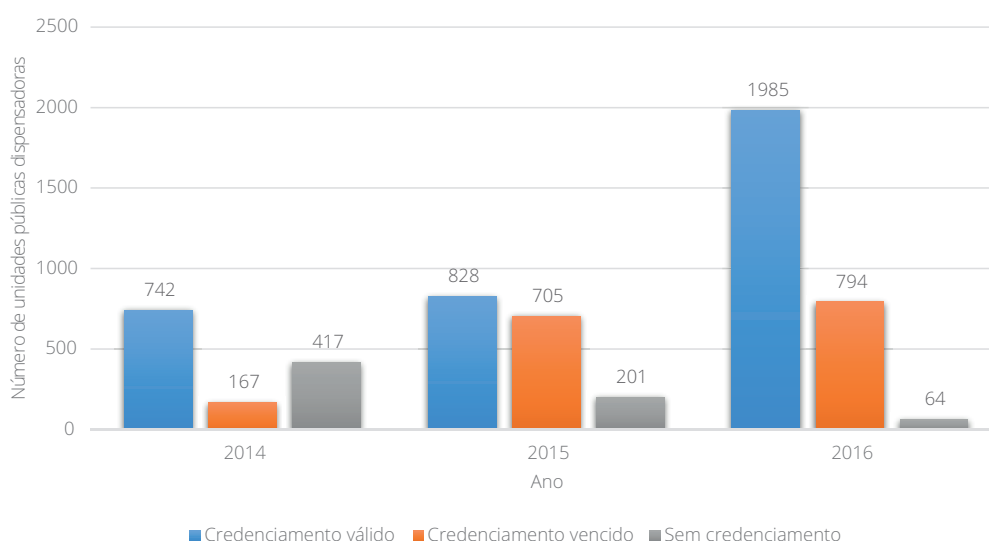
No caso da talidomida, orientações expressas estão descritas na própria embalagem do medicamento, em que se indica evitar o uso por mulheres de idade fértil sem a devida proteção contra a gravidez, bem como o uso intencional em uma tentativa de interrupção da gravidez. Entretanto, dadas as diferenças regionais do país e o grau de vulnerabilidade de parte da população, é necessário avaliar a adoção de protocolos específicos de dispensação, com orientações padronizadas.

2.1.2.3 Organização do acesso

O acesso à talidomida no Brasil ocorre por meio da APS (para pessoas com ENH e aquelas vivendo com HIV/aids) e da Atenção Especializada (para pessoas com mieloma múltiplo, lúpus eritematoso, síndrome mielodisplásica, doença do enxerto contra hospedeiro), em unidades públicas credenciadas pela autoridade sanitária local.^{1,14}

Entre 2014 e 2016, o MS realizou um mapeamento nacional de todas as Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida (UPDT), no intuito de compreender a organização do acesso. Até 2015, havia muitas unidades de saúde sem credenciamento ou com a validade expirada; já em 2016, essa proporção melhorou bastante, resultado da atuação dos órgãos reguladores, o que demonstrou uma tendência de maior cuidado dos serviços de saúde quanto à regulamentação atual.¹

Figura 4 – Número de unidades públicas dispensadoras de talidomida no Brasil entre 2014 e 2016



Fonte: adaptado de JESUS *et al.*, 2020.

Quando se fala na organização dos serviços de assistência farmacêutica no Brasil, é importante retomar alguns resultados como os da Pesquisa Nacional sobre Acesso e Uso Racional de Medicamentos (PNAUM). Eles são fundamentais para a compreensão do cenário nacional e das regiões, evidenciando as fragilidades da organização dos serviços e as potencialidades para o enfrentamento das falhas. A caracterização da área de entrega nas farmácias das unidades de dispensação de medicamentos no Brasil (todas elas, não são só as credenciadas para a talidomida), revelou que em quase 60% das unidades de saúde o guichê de retirada atendia as pessoas em pé, no mesmo modelo da farmácia comercial, que não visa proporcionar comodidade e tempo para o desenvolvimento de um serviço centrado no paciente, e sim oferecer uma entrega rápida. Menos de 40% das unidades de saúde tinham sistema informatizado; menos de 50%, computador e acesso à internet; e o controle das pessoas nas farmácias também se mostrou muito precário.¹⁵

Além de infraestrutura física minimamente suficiente para oferecer segurança na dispensação de medicamentos, a força de trabalho é um fator crítico na organização dos serviços. Das Unidades Básicas de Saúde (UBS) no Brasil, apenas 46% contavam com farmacêutico em algum período, sendo que muitas não possuíam nem um servidor de nível técnico dedicado ao atendimento na farmácia.¹⁵ Um estudo que trouxe a densidade de farmacêuticos na APS no Brasil demonstrou maior concentração desses profissionais nos municípios das regiões Sul, Centro-Oeste e Sudeste. Além disso, houve uma relação entre a taxa de farmacêuticos por habitante e o recebimento de informações sobre o uso de medicamentos pelo paciente durante a dispensação e o acesso aos medicamentos na APS. Isso quer dizer que, em regiões onde não há a presença do farmacêutico, a chance de os pacientes receberem informações sobre os medicamentos é quase nula.¹⁶

Tais resultados demonstram que o investimento em infraestrutura e força de trabalho em número, composição e dedicação adequados são questões críticas para a superação das falhas no uso e controle da talidomida, assim como de todos os medicamentos na APS. Não é coerente pensar no desenvolvimento de programas de monitoramento, sistemas de controle e treinamento de equipes que atuarão em serviços de saúde sem que haja condições mínimas; ou ainda aplicar tais programas, sistemas e equipes em apenas uma parte dos municípios do país.

No âmbito da Atenção Especializada, o acesso à talidomida ocorre em farmácias centralizadas, com equipes estruturadas e sistematizadas e sob condição de autorização para dispensação. Apesar de haver um atendimento mais organizado do que a média das unidades de APS, o monitoramento do uso, da efetividade e da segurança dos medicamentos na Atenção Especializada também é muito pouco praticado.^{17,18}

Quando se compara o controle do uso da talidomida no Brasil e em outros países (Quadro 2), observa-se que todos eles possuem agências de regulação do uso do medicamento, mas que apenas no Brasil essa regulação é realizada pelo próprio sistema de saúde público. Além disso, percebe-se que a eficácia dos diferentes sistemas de monitoramento para garantir a segurança da utilização de drogas teratogênicas, tais como a talidomida, ainda não está consolidada e não há definição de um sistema ideal. Isso permite refletir que, mesmo que haja normas regulatórias específicas, dada a abrangência do sistema brasileiro, a organização dos serviços, o perfil epidemiológico da hanseníase e a complexidade social, o desafio do país é ainda maior.⁸

Como é possível, então, reduzir os riscos decorrentes do uso da talidomida no Brasil? Embora o sistema brasileiro se destaque no processo regulatório, é fundamental avançar com as estratégias de controle da hanseníase como problema importante de saúde pública; aprimorar os sistemas de monitoramento, conforme definido pela própria regulamentação brasileira; e, por último, investir na qualificação dos serviços de saúde e na assistência farmacêutica, que precisam estar centrados no paciente, de modo a atender às suas complexas demandas. Essa é a razão de ser de todo e qualquer serviço de saúde.

Quadro 2 – Comparação dos regulamentos de controle do uso da talidomida entre os países

CRITÉRIOS	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	CANADÁ	ÍNDIA	UNIÃO EUROPEIA
Agência reguladora	Anvisa	FDA	Health Canada	CDSCO	EMA
Controle do processo do uso	SUS	Laboratório Celgene	Laboratório Celgene	Não mencionado	Laboratório Celgene
Legislação sobre o controle de medicamentos e/ou talidomida	Talidomida: Lei nº 10651/2003; RDC nº 11/2011	Lei de Emenda Kefauver-Harris de 1962 (<i>Amendment of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act – Kefauver Harris Amendment</i>) Título IX da Lei de Emenda do FDA de 2007 (<i>Title IX, Food and Drug Administration Amendments Act</i>)	Lei sobre Drogas e Substâncias Controladas de 1996 (<i>Controlled Drugs and Substances Act c. 19</i>)	Lei de Drogas e Cosméticos de 1945 (<i>Drugs and Cosmetics Act</i>)	Diretrizes sobre farmacovigilância para medicamentos de uso humano (<i>Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use</i>)
Ano de comercialização	1965	1998	2010	2002	2008
Nome comercial	Talidomida Funed	Thalomid	Thalomid	Thaangio, Thalix, Thaloda, Thycad	Thalidomide Celgene
Laboratório produtor	Funed	Celgene	Celgene	Dr. Reddy's Laboratories; Dabur Pharmaceuticals; Alkem Laboratories; Cadila; Hetero Pharma	Celgene

(continua)

(continuação)

CRITÉRIOS	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	CANADÁ	ÍNDIA	UNIÃO EUROPEIA
Regras de rotulagem	RDC nº 11/2011 específica para a talidomida	Em 1979, a FDA introduziu categorias de risco para gravidez na rotulagem de medicamentos. Em 2014, a regra foi revisada para o formato de gravidez, lactação e informações sobre o potencial reprodutivo de mulheres e homens	Lei de embalagem e rotulagem para consumidores (<i>Consumer Packaging and Labelling Act C.R.C, c. 417</i>)	Lei de drogas e cosméticos de 1945 (<i>Drugs and Cosmetics Act</i>)	"Diretriz sobre avaliação de risco de medicamentos para reprodução e lactação em humanos: dos dados à rotulagem"
Responsabilidade pela farmacovigilância	Anvisa e Funed	FDA e Celgene	Health Canada	IPC	EMA e Celgene
Indicação clínica aprovada	1965: ENH 1997: lúpus eritematoso sistêmico, doença do enxerto contra hospedeiro, úlceras aftoides em pessoas vivendo com HIV/aids 2002: mieloma múltiplo 2014: síndrome mielodisplásica	1998: ENH 2006: mieloma múltiplo	2010: mieloma múltiplo	2002: manifestação moderada a severa do ENH e mieloma múltiplo	2008: mieloma múltiplo

(continua)

(continuação)

CRITÉRIOS	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	CANADÁ	ÍNDIA	UNIÃO EUROPEIA
Diretrizes clínicas aprovadas	ENH, lúpus eritematoso sistêmico, doença do enxerto contra hospedeiro, mieloma múltiplo e síndrome mielodisplásica, publicados pelo Ministério da Saúde	ENH e mieloma múltiplo, publicado pela Celgene no programa Thalomid REMS e registrado no FDA	Mieloma múltiplo, publicado pela Celgene no programa RevAid e registrado na Health Canada	ENH, publicado pelo Programa Nacional de Erradicação da Hanseníase	Primeira linha de tratamento para mieloma múltiplo, publicada pelo NICE
Local de dispensação	UPDT em unidades da APS e da Atenção Especializada e hospitais públicos	Farmácias privadas e hospitais	Não mencionado	Em Mumbai, por meio do Projeto de Hanseníase de Bombaim (Bombay Leprosy Project), e em Chennai, do Instituto Central de Ensino e Pesquisa em Hanseníase (Central Leprosy Teaching and Research Institute)	Não mencionado
Controle e monitoramento do uso	Realizado manualmente ou por um sistema computadorizado aprovado pela autoridade sanitária local	Até 2007: Programa STEPS Após 2007: Programa Thalomid REMS	Programa RevAid	Não mencionado	Programa PPP

(continua)

(conclusão)

CRITÉRIOS	BRASIL	ESTADOS UNIDOS	CANADÁ	ÍNDIA	UNIÃO EUROPEIA
Materiais informativos	Um folheto informativo é fornecido pela Funed dentro do caixa do medicamento; o MS fornece folheto ao paciente e cartilha aos profissionais	São fornecidas informações a pacientes, médicos, e farmacêuticos pelo Programa Thalomid REMS	São fornecidas informações a pacientes, médicos, e farmacêuticos pelo Programa RevAid	Não mencionado	São fornecidas informações a pacientes, médicos, e farmacêuticos pelo Programa PPP
Sistema de monitoramento de anomalias congênitas	Realizado por meio do Sinasc	Há dois sistemas sob gestão do CDC: o BDMP e o MACDP	A CCASS é administrada pelo governo canadense	A gestão é feita usando um formulário, que é relatado ao Ministério da Saúde e Bem-Estar Familiar	O EUROCAT é administrado por uma Comissão da União Europeia

Fonte: adaptado de JESUS *et al.*, 2022.

Legenda: Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; BDMP = Programa de Monitoramento de Defeitos do Nascimento (Birth Defects Monitoring Program); CCASS = Sistema Canadense de Vigilância de Anomalias Congênitas (Canadian Congenital Anomalies Surveillance System); CDSCO = Organização Central de Controle de Drogas (Central Drugs Standard Control Organization); CDC = Centro de Controle de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention); CDSCO = Central Drugs Standard Control Organization; ENH = Eritema Nodoso Hansênico; EMA = Agência Europeia de Medicamentos (European Medicines Agency); EUROCAT = Vigilância Europeia de Anomalias Congênitas (European Surveillance of Congenital Anomalies); FDA = Administração de Alimentos e Medicamentos (Food and Drug Administration); Funed = Fundação Ezequiel Dias; IPC = Comissão da Farmacopeia Indiana (Indian Pharmacopoeia Commission); MACDP = Programa de Defeitos Congênitos de Atlanta (Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program); NICE = Instituto Nacional de Saúde e Excelência no cuidado (National Institute for Health and Care Excellence); PPP = Programa de Prevenção de Gravidez (Pregnancy Prevention Programme); REMS = Estratégia de Avaliação e Mitigação de Risco (Risk Evaluation and Mitigation Strategy); STEPS (System for Thalidomide Education and Prescribing Safety); Sinasc = Sistema Nacional de Informações sobre Nascidos Vivos; SUS = Sistema Único de Saúde; UPDT = Unidade Pública Dispensadora de Talidomida.

Referências

- 1 JESUS, S.M. *et al.* The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. **Plos Neglected Tropical Diseases**, v. 14, n. 8, 2020.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gestantes em uso de talidomida no Brasil: novos casos relatados após a publicação da RDC Anvisa nº 11/2011. **Boletim Epidemiológico**, v. 52, n. 14, p. 15-23. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_14_atualizado.pdf. Acesso em: 20 maio 2022.
- 3 OLIVEIRA M. A. *et al.* Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 99-112, 1999.
- 4 CASTILLA, E. E. *et al.* Thalidomide, a Current Teratogen in South America. **Teratology**, v. 54, p. 273-277, Dez 1996.
- 5 KOWALSKI T. W. *et al.* Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. Birth Defects Res. A. **Clin. Mol. Teratol.**, v. 103, v. 9, p. 794-803, 2015.

6 VIANNA, F. S. *et al.* Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. **PLoS One**, v. 106, n. 7, p. e21735, 2011..

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

8 JESUS, S.M. *et al.* 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, 2022.

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

10 DRUMMOND, P. L. *et al.* Pharmacovigilance of thalidomide in the Brazilian Health System and patient safety. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, n. e1872, 2020.

11 BASTOS M. L. *et al.* The impact of the Brazilian family health on selected primary care sensitive conditions: A systematic review. **PLoS ONE**, v. 12, n. 8:e0182336, 2017.

12 BALE J. R.; STOLL B. J.; LUCAS, A. O. (ed.). **Reducing Birth Defects: Meeting the Challenge in the Developing World**. Washington: National Academies Press, 2003.

13 NUNES, P. S. *et al.* Sífilis gestacional e congênita e sua relação com a cobertura da Estratégia Saúde da Família, Goiás, 2007-2014: um estudo ecológico. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 27, n. 4, e2018127, 2018.

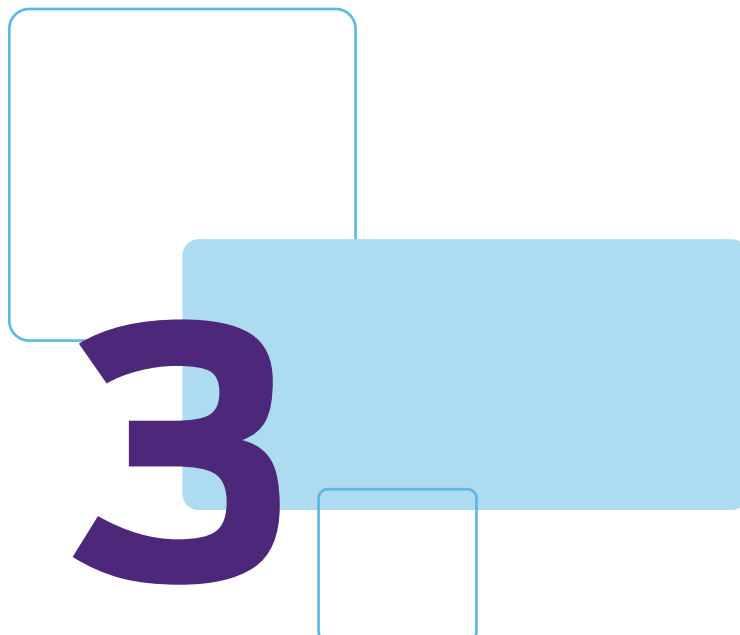
14. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011**. Dispõe o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. Brasília, DF: ANVISA, 2011.

15 LEITE, S. N. *et al.* Infraestrutura das farmácias da atenção básica no Sistema Único de Saúde: Análise dos dados da PNAUM-Serviços. **Rev. Saúde Pública**, v. 51, Supl. 2, 2017.

16 FARACO, E. B. *et al.* Desenvolvimento de um protocolo de indicadores para avaliação nacional da capacidade de gestão da Assistência Farmacêutica na Atenção Primária à Saúde. **Revista de Administração em Saúde**, v. 20, n. 78, 2020.

17 ROVER, M. R. M. *et al.* Avaliação da capacidade de gestão do componente especializado da assistência farmacêutica. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 22, n. 8, p.2487-2499, 2017.

18 LIMA-DELLAMORA, E. *et al.* Dispensação de medicamentos do componente especializado em polos no Estado do Rio de Janeiro. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, p. 2387-2396, 2012.



Farmacovigilância da talidomida: a importância da notificação como parte do controle

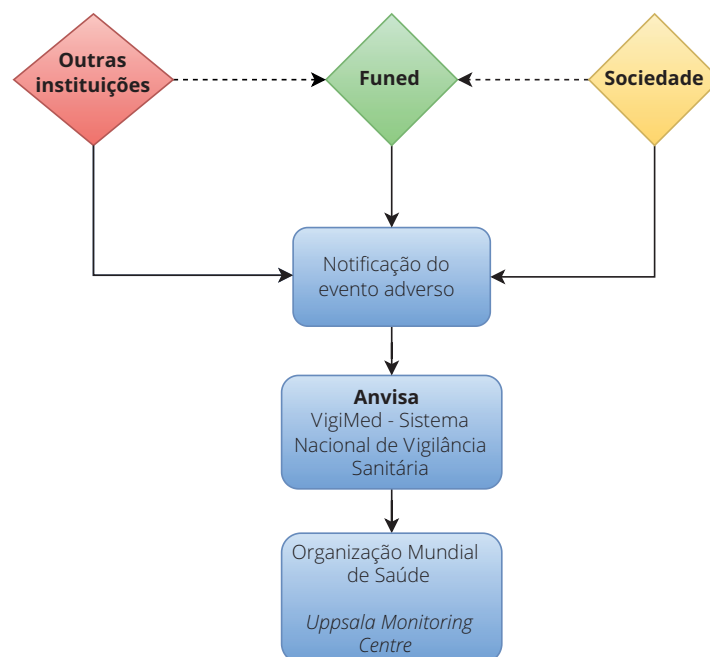
Um evento adverso (EA) pode ser considerado como “qualquer ocorrência médica indesejável” passível de acontecer durante ou após o uso de um medicamento, sem que necessariamente exista relação causal com esse medicamento. Um EA pode ser classificado como: suspeita de reações adversas a medicamentos; inefetividade terapêutica, total ou parcial; interação medicamentosa; superdose; abuso de medicamentos; erro de medicação; uso *off label* do medicamento (fora das indicações da bula); exposição durante gravidez ou lactação; desvio de qualidade; e quaisquer outras situações que possam vir a ser objeto da farmacovigilância e que causem algum dano.¹

Os EA relacionados ao uso da talidomida são de notificação compulsória à Anvisa. A notificação pode ser realizada pelas pessoas que utilizam o medicamento ou por seus familiares, profissionais de saúde e aqueles que trabalham nos estabelecimentos envolvidos em qualquer atividade ligada a essa substância, incluindo a indústria produtora.² Atualmente, a notificação é feita em um sistema eletrônico disponível no website da Anvisa, chamado [VigiMed](#), que, ao receber todas as informações relacionadas ao evento ocorrido, analisa e monitora os dados, no intuito de identificar os sinais de problemas

de segurança dos medicamentos e direcionar a tomada de decisão, que pode resultar em investigação adicional, publicação de alerta aos profissionais da saúde, alteração de bula ou adoção de medidas cautelares como suspensão da comercialização, fabricação e distribuição. Além disso, essas informações são integradas à base global de dados da farmacovigilância da OMS ([Vigibase](#)), utilizada por um centro colaborador para o monitoramento internacional de medicamentos (*Uppsala Monitoring Centre – UMC*).^{3,4}

Atualmente, a única indústria produtora da talidomida para o SUS é a Fundação Ezequiel Dias (Funed), um laboratório oficial do estado de Minas Gerais, que é detentor de registro de medicamento (DRM) do “Funed Talidomida” junto à Anvisa. Face à responsabilidade sobre seus medicamentos e à obrigatoriedade legal, os laboratórios devem implantar mecanismos para receber notificações de EA, realizar o acompanhamento de casos notificados e, principalmente, informar todos os casos no sistema nacional de vigilância sanitária, por meio de notificações ao sistema eletrônico VigiMed e de relatórios periódicos de avaliação benefício-risco. Ademais, eles devem realizar um gerenciamento de risco permanente, que permita um monitoramento dos EA e de qualquer problema que possa estar relacionado ao uso de seus medicamentos, mantendo assim o sistema de farmacovigilância (Figura 5).¹

Figura 5 – Fluxo de notificação de eventos adversos decorrentes do uso talidomida



Fonte: elaboração própria.

Legenda: Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Funed = Fundação Ezequiel Dias.

A Funed divulga diversas informações sobre o uso da talidomida em seu [website](#) e disponibiliza à sociedade canais de recebimento de notificações de EA, tais como o Serviço de Atendimento ao Cliente (SAC – 0800 283 1980, opção 1), [e-mail](#), [ouvidoria](#) e um [link](#) para a notificação *on-line* de medicamentos, soros e vacinas.^{5,6} Todos os dados de pacientes, profissionais de saúde e instituições são preservados, de forma a garantir a confidencialidade das informações prestadas, dado que o objetivo é prestar o cuidado à pessoa e nunca responsabilizá-la pelo evento relatado.

Além disso, a Funed mantém parceria com outros setores do SUS, na tentativa de contribuir com melhorias da prática em saúde e esclarecimento de dúvidas da população, por meio de treinamentos, orientações via SAC e desenvolvimento de estudos que enfocam a busca ativa de EA associados ao uso da talidomida. Todas essas ações colaboram para o aporte da farmacovigilância, mas infelizmente não são suficientes. O que se observa é uma expressiva subnotificação dos EA e, como a farmacovigilância depende do notificador, o recebimento de relatos é escasso.

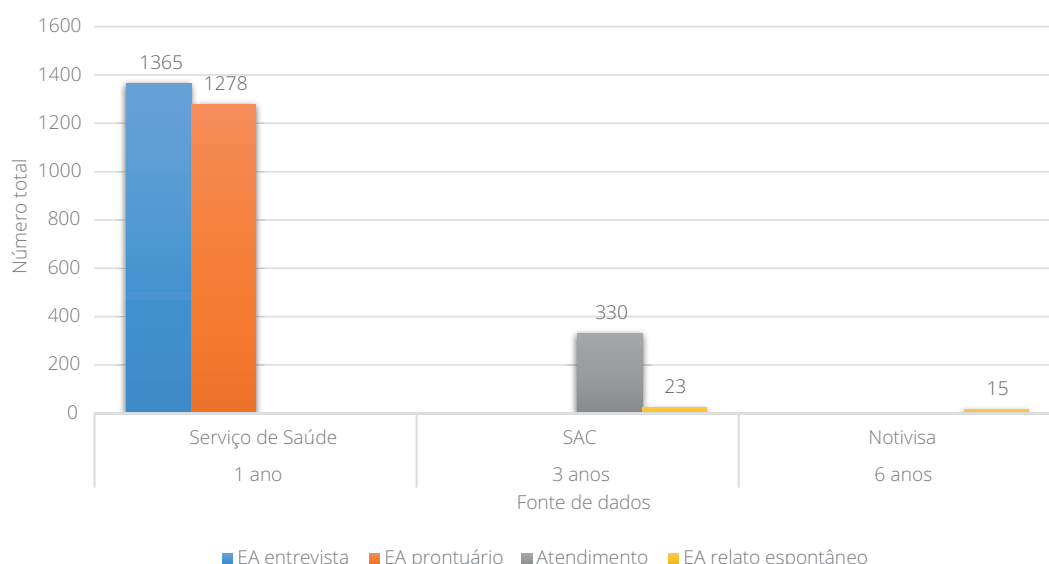
Por ser conhecida a subnotificação, em 2016, a Funed propôs o curso denominado “Elaboração de estratégias de integração de ações das áreas de assistência farmacêutica, vigilância sanitária e vigilância epidemiológica para a consolidação da farmacovigilância da Funed, iniciando-se com a talidomida”. O objetivo do curso foi conhecer as diferentes experiências profissionais, as necessidades e dificuldades em se efetivar o controle da talidomida pelos envolvidos no processo. Confirmou-se que é fundamental a estruturação de capacitações permanentes dos profissionais de saúde e da população como um todo sobre o controle do uso da talidomida e sua farmacovigilância, por meio de esforços conjuntos entre diversos órgãos nas três esferas do SUS, universidades e a Funed.

A vigilância dos EA ao uso de talidomida é importante como parte integrante do sistema de controle, não apenas por causa do potencial teratogênico do medicamento, mas também devido a outras reações adversas que podem ocorrer. Intenciona-se a correta orientação quanto ao manejo desse quadro, considerando todas as circunstâncias em que o paciente se encontra: estilo de vida, condição clínica existente, uso da talidomida e de outros medicamentos. Os EA mais comumente observados são neuropatia periférica, constipação, sonolência e tontura, além de alguns efeitos hematológicos, como a contagem reduzida de algumas células brancas.⁷ Para os casos que necessitam de atenção e acompanhamento constante pela equipe de saúde, como tromboembolismo e neuropatia periférica, a notificação tem uma importância ainda mais expressiva. Sabe-se, por exemplo, que a ocorrência de neuropatia periférica é dose-dependente e que, uma vez presente, a

adequação de posologia deve ser feita como prevenção ao agravamento do quadro.⁷ Assim, quando a informação do EA chega aos canais de atendimento da Funed, consegue-se realizar corretamente as adequações.

Segundo estudos realizados pela Funed, em parceria com a Faculdade de Farmácia da UFMG, comprovou-se que existe uma grande diferença entre o número de EA relacionados ao uso da talidomida identificados no serviço de saúde e aqueles notificados à Anvisa e ao SAC da Funed (Figura 6). Esses resultados reforçaram o cenário de subnotificação, mas demonstrou uma discrepância até então desconhecida, já que a notificação de EA ao uso de talidomida é compulsória.^{8,9,10}

Figura 6 – Número de eventos adversos associados à talidomida por fonte de dados



Fonte: adaptado de Drummond *et al.*, 2020.

Legenda: SAC = Serviço de Atendimento ao Cliente; Notivisa = Sistema Nacional de Notificação de Eventos Adversos da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

Foi realizada, ainda, uma busca ativa para identificar EA com base em uma abordagem aos pacientes em tratamento de ENH, utilizando registros em prontuários do hospital de referência em infectologia de Minas Gerais. Foram entrevistados 110 pacientes e 20 profissionais de saúde. Os EA mais comuns encontrados incluíram pele seca (95,5%), parestesia (86,4%), dor (84,67%), sonolência (77,3%), ganho de peso (66,4%), fraqueza (61,8%), tremor (60,9%), ansiedade (53,6%) e trombose (cerca de 9%). Eles eram registrados em prontuário pelos médicos e fisioterapeutas, mas não no órgão regulador e nem

no laboratório fabricante por nenhum setor do hospital. Além disso, revelou-se que, apesar de os profissionais de saúde terem recebido pelo menos um treinamento sobre o uso da talidomida, essas capacitações foram em sua maioria realizadas de forma indireta, por meio de curso sobre hanseníase. Grande parte dos profissionais relatou prover orientações sobre a terapia e, no caso de novos pacientes, os auxiliares e técnicos de farmácia as forneciam. No entanto, pacientes do sexo masculino não eram informados sobre o uso de preservativo. Mulheres em idade fértil relataram uso de anticoncepcionais para garantir o controle da natalidade, mas nem todos os pacientes, incluindo homens, informaram o uso de preservativo. A duração média do uso da talidomida foi de 36,5 meses.^{8,9,10} Por meio desse estudo, identificou-se a necessidade de outras apresentações do medicamento para facilitar a dispensação, o que tem gerado projetos internos, como uma nova formulação de 50mg.

Dados obtidos de outro estudo realizado pela Funed, em parceria com a UFMG e com a Assistência Farmacêutica da Secretaria de Estado da Saúde de Minas Gerais, que descreveu o controle da talidomida no Brasil e sua utilização nesse estado, revelou que o uso off-label foi significativo. Foram identificadas 39 indicações distintas, além das já aprovadas no SUS (ENH, mieloma múltiplo, lúpus eritematoso sistêmico, doença do enxerto contra hospedeiro, síndrome mielodisplásica, úlceras aftoides em pessoas vivendo com HIV/aids). Foi demonstrado que não há padronização do controle de talidomida em nível nacional e que a notificação de EA foi novamente insuficiente. Dos pacientes que receberam talidomida, 10% eram mulheres e 30% delas estavam em idade fértil (entre 10 e 49 anos).^{11,12}

Esse cenário reforça a necessidade de se efetivar a farmacovigilância do medicamento de forma sistematizada e urgente, seja por meio de busca ativa ou relato espontâneo, dentro da prática dos serviços de saúde e fora dela. Partindo do pressuposto de que a comunicação e a informação são ferramentas de base para melhorar a assistência ao paciente e promover a sua segurança, é preponderante que todos os envolvidos no processo de controle e uso da talidomida participem da construção desse cuidado.

Os profissionais de saúde exercem um papel importante nesse processo, seja no atendimento clínico, no momento da dispensação da talidomida ou no acompanhamento de rotina. É possível não só orientar o paciente sobre o uso seguro do medicamento, como também torná-lo parte do seu próprio processo de cuidado. Isso significa que o usuário passa a compreender os benefícios e riscos relacionados ao seu tratamento, a identificar EA e a relatar aos profissionais de saúde situações não habituais ao seu universo. Entre essas práticas, podem-se citar, por exemplo, a devolução de comprimidos inutilizados, o não compartilhamento da talidomida com outras pessoas, o uso de métodos

contraceptivos conforme orientação do médico e o relato de sinais e sintomas após o uso da talidomida.

Dessa maneira, o paciente poderá atuar na sua comunidade e colaborar com a prevenção de riscos, a promoção da saúde e o uso racional da talidomida. Torna-se útil, então, pensar em ferramentas práticas para otimizar os serviços, que lhes permita estarem alinhados com o processo de farmacovigilância. A equipe de saúde de Minas Gerais, por exemplo, elaborou uma ferramenta de trabalho que auxilia a melhorar a atuação do farmacêutico durante a dispensação de talidomida. Esse item é parte do projeto de organização do serviço, que está detalhado no último capítulo deste caderno. A checklist, como é chamada, é uma lista que contém itens a serem preenchidos no ato da dispensação, tais como: informações relacionadas ao cadastro do paciente, orientações aos usuários, notificação de EA, queixas técnicas e escrituração de produtos controlados.¹³

Por fim, como laboratório oficial fabricante da talidomida e em conformidade com os princípios do SUS, as ações da Funed estão pautadas na busca da segurança do paciente e na minimização dos riscos, em consonância com as legislações brasileiras. Dado que as evidências demonstram que a integralidade do controle do uso fortalece todas as etapas do processo, intenciona-se o compartilhamento dos projetos em todas as esferas do SUS.

Referências

- 1 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução RDC nº 406, de 22 de julho de 2020**. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. Brasília, DF: ANVISA, 2011.
- 2 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. Brasília, DF: ANVISA, 2011.
- 3 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **VigiMed**, [20-]. Sistema disponibilizado pela Anvisa para cidadãos, profissionais de saúde, detentores de registro de medicamentos e patrocinadores de estudos relatarem as suspeita de eventos adversos aos medicamentos e às vacinas. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/>. Acesso em: 23 set. 2022.
- 4 BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **VigiMed Empresa**, [20-]. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed/vigimed-empresas>. Acesso em: 23 set. 2022.

5 FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS. **Talidomida**. Belo Horizonte: FUNED, c2018. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/talidomida/>. Acesso em: 23 set. 2022.

6 FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS. **Farmacovigilância**. Belo Horizonte: FUNED, c2018. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/2022/02/geral/farmacovigilancia-2/>. Acesso em: 23 set. 2022.

7 FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS. **FUNED Talidomida 100 mg comprimido – Bula para Profissional de Saúde**. Belo Horizonte: FUNED, 2019. Disponível em: <http://www.funed.mg.gov.br/wp-content/uploads/2019/04/Bula-de-Funed-Talidomida-100-mg-comprimido-para-o-profissional-de-sa%C3%BAde.pdf>. Acesso em: 23 set. 2022.

8 DRUMMOND, P. L. M. **Eventos adversos em pacientes com eritema nodoso hansênico em uso de talidomida**. 2017. 112 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017.

9 DRUMMOND P. L. M. *et al.* Adverse events in patients with leprosy on treatment with thalidomide. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 11, n. 52:e20180385, 2019.

10 DRUMMOND P. L. M. *et al.* Pharmacovigilance of thalidomide in the Brazilian Health System and patient safety. **Braz. J. Pharm.**, v. 56, 2020.

11 CAMPOS F. T. *et al.* Thalidomide control and use: are these appropriate to extend the use and mitigate the risk of teratogenicity in Brazil?. **Ciên. Saúde Colet.**, v. 26, n. 9, p. 4233-4242, 2021.

12 CAMPOS, F.T. **Gerenciamento e controle da talidomida no Sistema Único de Saúde no Brasil e sua utilização no estado de Minas Gerais**. 2019. 117 f. Dissertação (Mestrado em Medicamentos e Assistência Farmacêutica) – Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2019.

13 MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. **Deliberação CIB-SUS/ MG nº 2.752, de 03 de julho de 2018**. Estabelece as normas de acesso ao medicamento Talidomida no SUS/ MG. Belo Horizonte: SES-MG, 2018.



Investigação das ocorrências de gravidez durante o uso de talidomida

A investigação das ocorrências de gravidez durante o uso da talidomida é uma atividade que se inicia a partir dos casos notificados às autoridades de saúde. Esse processo envolve critérios de busca ativa, notificação, análise e monitoramento, com a finalidade de identificar os fatores de risco que envolvam a ocorrência, revisar práticas adotadas no processo e recomendar as medidas necessárias para minimizar os riscos.

A agilidade e a precisão em cada etapa são fatores fundamentais para o esclarecimento do caso, a qualificação das informações e a avaliação do serviço para apoio na organização do processo. A gravidade do evento representa um fator que condiciona a urgência no curso da investigação e a implementação de medidas de controle. Em determinadas situações, especialmente quando a suspeita é instaurada após o nascimento da criança, as ações de controle devem ser instituídas ainda antes da realização da investigação.

4.1 Objetivos

Objetivo geral

Padronizar as orientações relacionadas à investigação de casos de gravidez durante o tratamento com talidomida ou com fenótipo típico da embriopatia por talidomida, visando induzir o aperfeiçoamento das ações de vigilância.

Objetivos específicos

- Propor medidas que permitam identificar as possíveis causas e os fatores de risco para a ocorrência dos casos;
- Contribuir com a vigilância das anomalias congênitas;
- Direcionar o diagnóstico correto dos casos identificados e cuidado às pessoas acometidas pela embriopatia;
- Direcionar ações de prevenção, de minimização de riscos e de controle do uso da talidomida.

4.2 Definições de caso

Caso suspeito

- Todas as ocorrências de gravidez durante o tratamento com talidomida;
- Todos os casos com fenótipo típico de embriopatia por talidomida e/ou indicativo de uso de talidomida durante a gestação.

Caso confirmado

- Anomalias de membros típicas da embriopatia por talidomida e outras anomalias como microftalmia, microtia, anomalias cardíacas e agenesia renal;^{1,2}
- Evidências de uso de talidomida pela gestante;
- Exclusão de outras síndromes genéticas com fenótipo semelhante; e
- Diagnóstico de embriopatia por talidomida realizado por um médico geneticista.

Caso descartado

- Todas as ocorrências que possuem outro diagnóstico confirmado por exame clínico, laboratorial e genético. Algumas síndromes possuem características semelhantes à embriopatia por talidomida, como:^{1,2}
 - » Síndrome de Roberts;
 - » Síndrome de Holt-Oram;
 - » Síndrome de Okihiro.

4.3 Notificação

Os casos suspeitos e/ou confirmados devem ser obrigatoriamente notificados à Anvisa, conforme a legislação vigente.³ O preenchimento correto dos dados e do máximo de informações é fundamental e pode ser realizado por profissionais de saúde ou cidadãos, por meio do sistema eletrônico de notificação de evento adverso disponível no website da Anvisa, denominado [VigiMed](#), ou ainda pelo telefone ao Serviço de Informação ao Cidadão (0800 642 9782).⁴

Além disso, ao nascimento, as anomalias congênitas detectáveis devem ser descritas na Declaração de Nascido Vivo (DNV) e registradas no Sinasc.^{5,6} Nesse caso, é papel do médico detalhar as anomalias congênitas na DNV, sem hierarquia ou tentativa de agrupá-las em síndromes e, quanto mais bem descritas, melhor será a codificação de acordo com a décima versão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde (CID-10). Atualmente, há estabelecidos pelo Ministério da Saúde oito grupos de anomalias congênitas consideradas prioritárias para a vigilância ao nascimento, dentre as quais estão incluídas aquelas típicas da embriopatia por talidomida. Elas podem ser consultadas no website de [Anomalias Congênitas](#) do MS.^{6,7}

O ato de notificar esses eventos adversos possibilita definir um diagnóstico adequado e o encaminhamento da pessoa com deficiência aos serviços de referência para tratamento, acompanhamento e reabilitação; estabelecer um alerta, com a identificação de incidência acima do esperado para a população de uma determinada área geográfica, permitindo que medidas de manejo, de cuidado e de prevenção sejam realizadas; e conhecer a real da prevalência da embriopatia, para a definição de estratégias ou políticas de prevenção primária, secundária e terciária.^{5,6}

4.4 Investigação

A investigação deve instaurada pelos gestores estaduais atuantes no controle do uso da talidomida em cada estado, em conjunto com áreas como a vigilância sanitária, assistência farmacêutica e programas de saúde, considerando:

- A suspensão imediata da talidomida e o recolhimento de todas as quantidades do medicamento que estiverem em posse da pessoa;
- O encaminhamento da pessoa, da criança e família para acompanhamento nos serviços de atendimento do SUS;
- O agendamento de reunião para revisão e atualização do problema de saúde;
- A constituição de um grupo técnico de investigação e identificação da área que será a referência no processo;
- A identificação dos recursos locais e potenciais problemas relacionados ao desenvolvimento do trabalho;
- A definição do plano de ação, estabelecendo o cronograma de execução das atividades;
- A busca por informações e documentações referentes ao atendimento da pessoa no serviço de saúde;
- A utilização do formulário de investigação, como ferramenta orientadora do processo (Anexo A);
- A organização das informações por meio de um dossiê que será posteriormente enviado ao MS e à Anvisa;
- A elaboração de estratégias para reorganização do controle do uso da talidomida no estado, tendo como base o formulário de planejamento das ações de vigilância, assistência, monitoramento e gestão (Anexo B).

Desenho da investigação

O desenho da investigação deve ser definido na reunião inicial para organização do processo, considerando a revisão e atualização do problema de saúde. Esse documento serve para direcionar as ações, uma vez que descreve os passos fundamentais do estudo e os limites a serem observados pelos profissionais. Em outras palavras, ele deve detalhar o problema de saúde, os responsáveis pelo processo e os pontos focais, os recursos locais que

serão utilizados, os potenciais problemas relacionados ao desenvolvimento do trabalho e o cronograma de atividades. No percurso do trabalho, esse desenho será uma base de fácil consulta, evitando desvios e perda de tempo por parte da equipe.

Cronograma de atividades

As atividades planejadas devem ser descritas com atribuições de prazos e responsáveis.

Coleta de dados e avaliação

A coleta de dados deve ocorrer nos serviços de saúde nos quais a gestante foi atendida. Eles podem ser de natureza documental, como prontuários, relatórios médicos, arquivos de dispensação, ou verbal, a exemplo de relatos dos profissionais de saúde e família, tendo a ficha de investigação como documento norteador. De maneira cronológica, analisam-se os fatos e constrói-se o fluxo de atendimento, tomando como base o uso da talidomida. O preenchimento do formulário de investigação (Anexo A) auxilia na construção dessa lógica. Deve-se ter atenção na abordagem do problema de saúde, uma vez que a investigação visa provocar mudanças concretas na organização dos serviços de saúde e minimizar riscos, a partir da promoção do uso racional da talidomida e da segurança do paciente.^{6,8,9}

Relatórios

Um relatório inicial deve indicar os primeiros achados da investigação, com abordagem detalhada da história da ocorrência, dos fatores de risco presentes e das medidas de controle e assistência adotadas em curto prazo. O MS e a Anvisa analisam essas documentações e podem orientar novas buscas e uma possível visita técnica. Ao final da investigação, um segundo relatório é apostado, o qual deve abordar: as possíveis causas e os fatores de risco; o plano de ação com as providências e intervenções planejadas no ambiente e no processo de trabalho para reorganização do controle do uso da talidomida (Anexo B); as medidas de prevenção planejadas; informações sobre o acompanhamento da gestante e criança no SUS; e os encaminhamentos finais. Os relatórios são compartilhados com os profissionais de saúde, gestores e outros atores envolvidos no processo de investigação, conforme a situação exigida, garantindo-se os critérios de privacidade, sigilo e confidencialidade das informações.

As ocorrências dos casos demonstram haver falhas no processo de controle que necessitam ser ajustadas e monitoradas. O estado deve possuir uma estrutura organizacional mínima para que o controle seja efetivo. Isso envolve, por exemplo, (i) critérios estruturais, como a disponibilidade de computadores, internet, sistema informatizado; (ii) recursos humanos e financeiros que permitam constituir uma equipe capaz de executar e monitorar o controle do uso da talidomida, ter autonomia para tomar decisões; (iii) organização do trabalho, o que significa ter fluxos estabelecidos, cumprir as legislações regulatórias e realizar atividades permanentes de educação junto aos profissionais de saúde e população.⁸

Prazos

A duração total do processo de investigação depende da situação primária da ocorrência:

- Se a identificação do caso ocorrer durante o processo gestacional, o encerramento da investigação deve ocorrer em até seis meses após o nascimento da criança.
- Se a identificação do caso se der após o nascimento da criança, o encerramento da investigação deve ocorrer em até quatro meses;
- Em ambos os casos, o dossiê com os respectivos relatórios deve estar em posse do MS e da Anvisa até o prazo estipulado para encaminhamentos finais.

Assistência

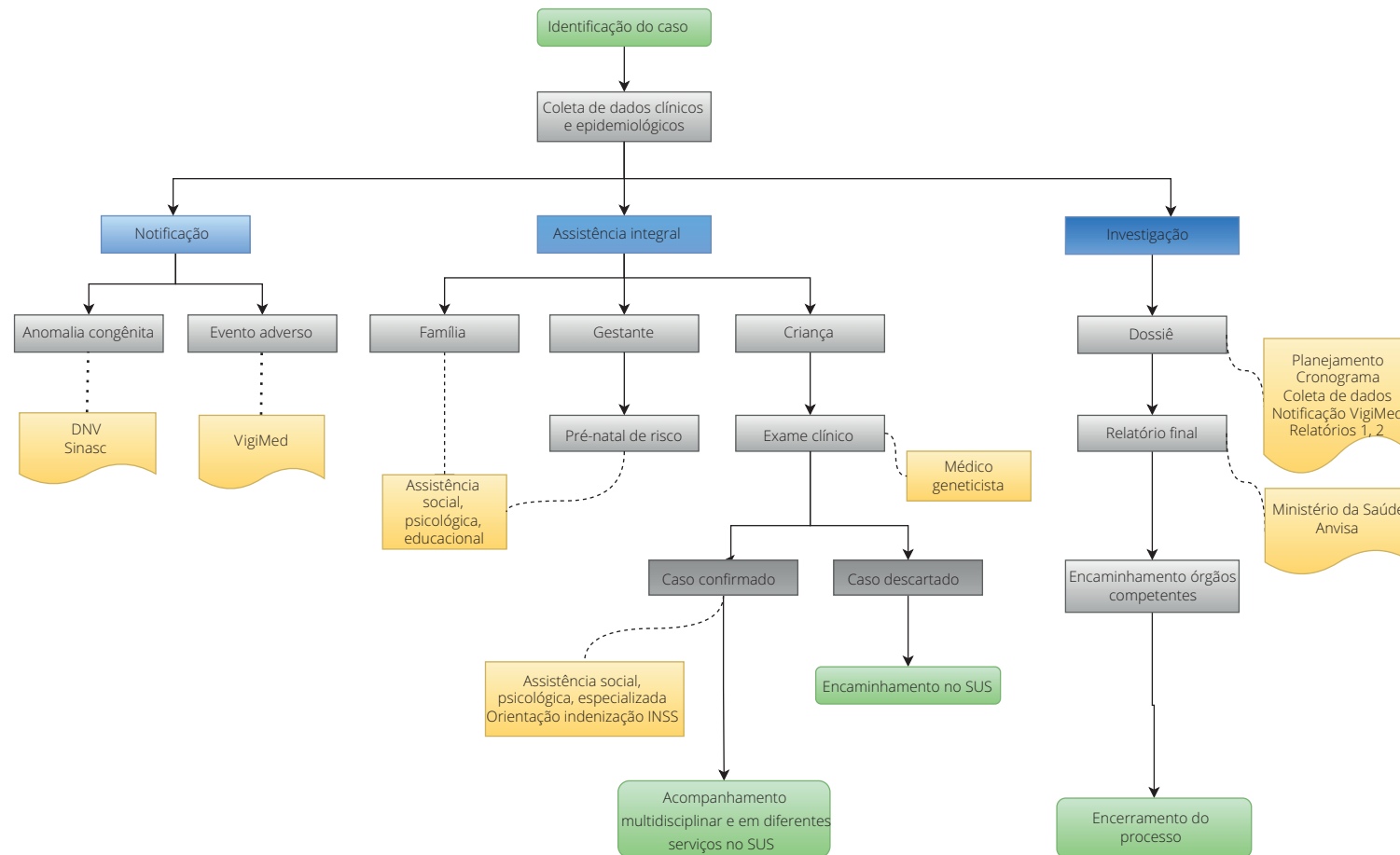
O processo de investigação deve caminhar simultaneamente com a assistência à gestante, à vítima e à família desta, de modo intersetorial, a fim de minimizar situações de vulnerabilidade. A pessoa gestante deve ser encaminhada para o pré-natal de risco e a rede de serviços acionada com o intuito de priorizar o seu atendimento. Se identificadas anomalias no feto, é essencial abordar a história natural da doença e as necessidades nutricionais, psicológicas, educacionais e sociais da pessoa, bem como as dos familiares.⁶

O contexto da embriopatia por talidomida é extremamente sensível. Quando não recebem orientações detalhadas sobre os aspectos etiológicos, sobre os cuidados a serem adotados durante e após a gestação e sobre os direitos garantidos pelo governo federal, as pessoas demonstram maior dificuldade em lidar com o processo de diagnóstico e pode haver reações preconceituosas contra a criança e a família. Oferecer informações claras, verdadeiras e baseadas em evidências é fundamental para que a família se

apropriada da condição clínica da criança, incluindo os exames e tratamentos que precisam ser realizados. Todos devem fazer parte da construção desse cuidado, visando à adequada adesão ao tratamento e à melhor qualidade de vida ao longo do desenvolvimento da criança.⁶

O acompanhamento do recém-nascido deve ser integral e contínuo.⁶ O diagnóstico clínico da embriopatia por um médico geneticista é primordial para direcionar os cuidados e reduzir complicações. Essa criança possui prioridade de atendimento no SUS nos diferentes níveis de atenção e de recebimento de instrumentos de auxílio, de intervenções cirúrgicas¹⁰ ou mesmo de produtos importados ou não constantes das tabelas do SUS, em função das necessidades especiais e da gravidade das deficiências provocadas pela talidomida.¹¹ A utilização racional do recurso indenizatório fornecido pelo governo federal, por meio do Instituto Nacional do Seguro Social (INSS),^{12,13,14} pode auxiliar no financiamento do cuidado especializado para a melhoria da qualidade de vida da criança, e o seu monitoramento multidisciplinar deve perpassar, no mínimo, a assistência social, psicológica e especializada, como oftalmologia, cardiologia, fonoaudiologia, laringologia, urologia, gastroenterologia e ortopedia.

Figura 7 – Fluxograma do processo de investigação da embriopatia por talidomida



Fonte: elaboração própria.

Legenda: Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; DNV = Declaração de Nascido Vivo; Sinasc = Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos; VigiMed = Sistema Nacional de Registro de Eventos Adversos da Anvisa; INSS = Instituto Nacional do Seguro Social.

Referências

1 VIANNA, F. S. *et al.* Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. **PLoS One**, v. 106, n. 7, p. e21735, 2011.

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

3 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. Brasília, DF: ANVISA, 2011.

4 BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **VigiMed.** Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/notificacoes/vigimed>>. Acesso em: 17 jul. 2022.

5 BRASIL. **Lei nº 13.185, de 25 de junho de 2018.** Altera a Lei nº 12.732, de 22 de novembro de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de agravos e eventos em saúde relacionados às neoplasias, e a Lei nº 12.662, de 5 de junho de 2012, para estabelecer a notificação compulsória de malformações congênitas. Brasília, DF: Presidência da República, 2018.

6 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Saúde Brasil 2020/2021:** anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_anomalias_congenitas_prioritarias.pdf. Acesso em: 17 jul. 2022.

7 BRASIL. Ministério da Saúde. Anomalias Congênicas. **Plataforma IVIS**: Plataforma integrada de vigilância em saúde, [20-]. Disponível em: <http://plataforma.saude.gov.br/anomalias-congenitas/>. Acesso em: 17 jul. 2022.

8 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, 2020.

9 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**, 21:1, 67-81, 2022.

10 BRASIL. **Lei nº 8.686, de 20 de julho de 1993**. Dispõe sobre o reajustamento da pensão especial aos deficientes físicos portadores da Síndrome de Talidomida, instituída pela Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982. Brasília, DF: Presidência da República, 1993.

11 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 97, de 30 de julho de 1997**. Prioriza a concessão, de próteses, demais instrumentos de auxílio, bem como, intervenções cirúrgicas e assistência médica às pessoas portadoras de deficiência provocadas pela talidomida, considerando o seu caráter indenizatório, mesmo que com produtos importados ou não constantes das tabelas do SUS, dadas as necessidades especiais e a gravidade das deficiências provocadas pela droga. Brasília, DF: MS, 1997.

12 BRASIL. **Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982**. Dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que especifica e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1982.

13 BRASIL. **Lei nº 12.190, de 13 de janeiro de 2010**. Concede indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida, altera a Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982, e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 2010.

14 BRASIL. **Lei nº 13.638, de 22 de março de 2018**. Altera a Lei nº 8.686, de 20 de julho de 1993, para estabelecer novo valor para a pensão especial devida à pessoa com a deficiência física conhecida como Síndrome da Talidomida, instituída pela Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982. Brasília, DF: Presidência da República, 2018.



5

Cuidados à pessoa com deficiência decorrente da ação da talidomida durante a gestação

A Lei Brasileira de Inclusão (LBI) da Pessoa com Deficiência, nº 13.146, de 6 de julho de 2015, foi instituída para garantir a igualdade de condições e o exercício dos direitos e liberdades fundamentais pelas pessoas com deficiência, visando sua inclusão social e cidadania. Em seu art. 2º, a pessoa com deficiência é definida como:

aquela que tem impedimento de longo prazo de natureza física, mental, intelectual ou sensorial que, em interação com uma ou mais barreiras, pode obstruir sua participação plena e efetiva na sociedade em igualdade de condições com as demais pessoas.¹

Enquanto o impedimento pode ser caracterizado pela perda/ausência de um membro do corpo ou de funções corporais, as barreiras são compreendidas como obstáculos ou comportamentos que limitam ou impedem a participação social e o gozo, a oportunidade ou o exercício de direitos à acessibilidade, à liberdade de movimento e de expressão, à comunicação, ao acesso à informação, à compreensão e à circulação com segurança. Essas barreiras são classificadas em urbanísticas, arquitetônicas, atitudinais, tecnológicas, nos transportes, nas comunicações e na informação.¹

A LBI está baseada na Convenção Internacional dos Direitos da Pessoa com Deficiência, da Organização das Nações Unidas (ONU), e apresenta propostas amplas para diversas áreas de políticas públicas, como educação, saúde, transporte, trabalho, previdência, entre outros. Uma das principais conquistas alcançadas foi o compromisso com a autonomia da pessoa com deficiência para o exercício de atividades da vida civil, o que se verificou com a alteração do Código Civil, no que diz respeito à incapacidade. Isso significa que o foco da LBI está na promoção da autonomia individual, da acessibilidade e da liberdade.²

Um termo bastante utilizado para definir uma pessoa com deficiência é a “incapacidade”. Essa denominação nada mais é que um termo genérico para as deficiências, as limitações de atividades e a restrição de participação. Porém, na verdade, ele indica os aspectos negativos da interação do indivíduo que possui um condicionamento de saúde e seus fatores contextuais, ambientais e pessoais e,^{1,3} por isso, deve ser evitado.

As pessoas que tiveram anomalias congênitas por causa da talidomida, por exemplo, são consideradas pessoas com deficiência, tendo em vista as alterações que podem ocorrer nos membros superiores e/ou inferiores, associadas a anomalias em outros órgãos, levando a deficiências físicas e inúmeros problemas sistêmicos.^{4,5,6} Iniciar a reabilitação precoce é essencial para torná-las capazes de participar da vida educacional, do mercado de trabalho e da vida civil, por meio da melhoria não só do ambiente em que vivem e que frequentam, mas também do comportamento das pessoas à sua volta e do aprimoramento da sua funcionalidade. Cabe destacar que a reabilitação não recai apenas na lógica da recuperação do membro afetado do indivíduo, mas também do desenvolvimento de suas potencialidades relacionadas aos aspectos sociais e psicológicos, gerando habilidades e uma maior efetividade na reabilitação.¹

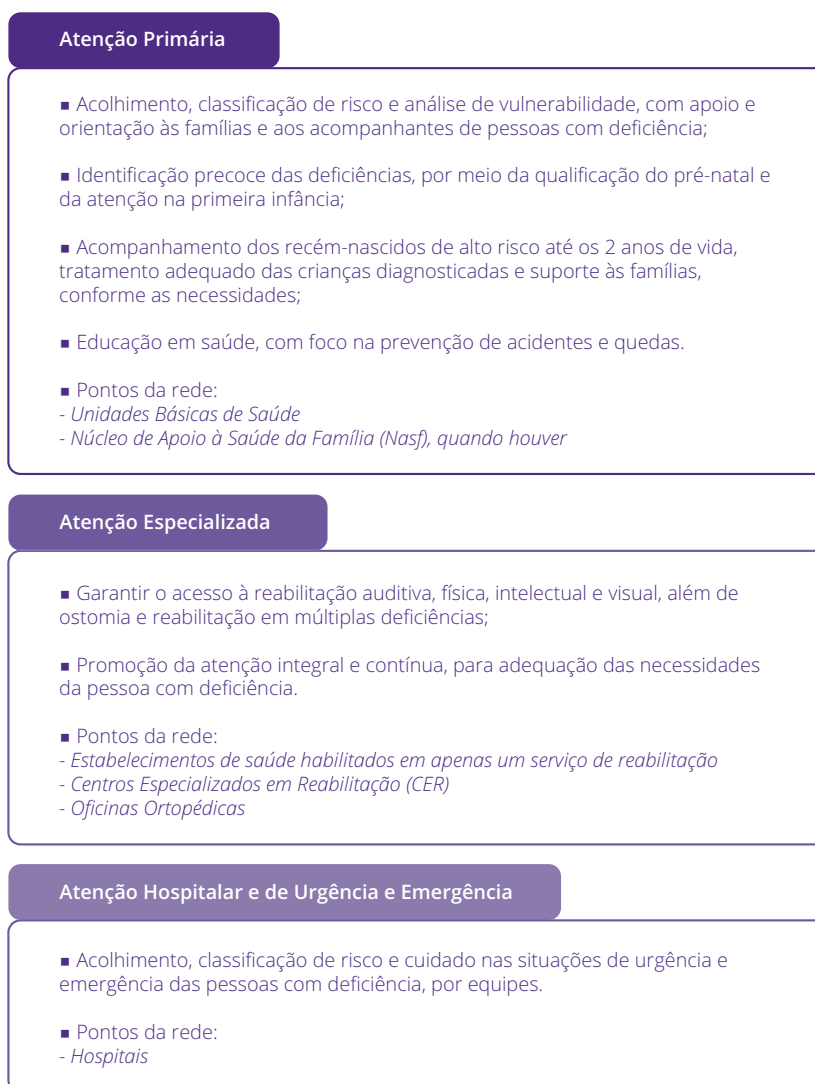
Para que esse objetivo seja alcançado no âmbito do SUS, aplicam-se as proposições regulamentadas pela Portaria GM/MS nº 793, de 24 de abril de 2012, atualmente consolidada pela Portaria nº 3, de 28 de setembro de 2017, Anexo VI, que institui a Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência (RCPD). Ela estabelece responsabilidades e indica o desenvolvimento de ações estratégicas de prevenção e identificação precoce de deficiências (na fase pré, peri e pós-natal, infância, adolescência e vida adulta), promovendo os cuidados em saúde para a habilitação, reabilitação e a promoção da inclusão. Tais ações estão pautadas:⁷

- Na identificação dos problemas e necessidades particulares dessas pessoas, com o objetivo de contemplar todos os fatores relevantes no ambiente que vivem;

- No planejamento de todo o processo de cuidado, com definição de metas, meios para implantação e monitoramento das atividades;
- No trabalho coletivo, considerando a interdisciplinaridade e transversalidade no SUS.^{1,8,9}

A RPCD está organizada nos componentes da Atenção Primária, da Atenção Especializada e da Atenção Hospitalar e de Urgência e Emergência, que abrangem responsabilidades e pontos específicos de atenção (Figura 8):⁷

Figura 8 – Componentes da Rede de Cuidado à Pessoa com Deficiência



Fonte: Brasil, 2017.⁷

O atendimento à pessoa com embriopatia por talidomida pode permear todos esses componentes, a exemplo da Atenção Primária, quando

se identificam as alterações, seja no pré-natal de risco ou na infância, e a necessidade de assistência médica; na Atenção Hospitalar, por meio da realização de procedimentos cirúrgicos; ou, ainda, na Atenção Especializada, com o direcionamento à reabilitação física. Conforme determinado pela Lei nº 8.686, de 20 de julho de 1993, reforçada pela Portaria SAS/MS nº 97, de 30 de julho de 1997, as pessoas com embriopatia por talidomida possuem prioridade no fornecimento de aparelhos de órtese e prótese e demais instrumentos de auxílio, bem como nas intervenções cirúrgicas e na assistência médica disponibilizadas pelo MS, por meio do SUS.^{10,11}

No que se refere à Atenção Especializada, ela contempla (i) os Serviços de Reabilitação e (ii) as Oficinas Ortopédicas:⁷

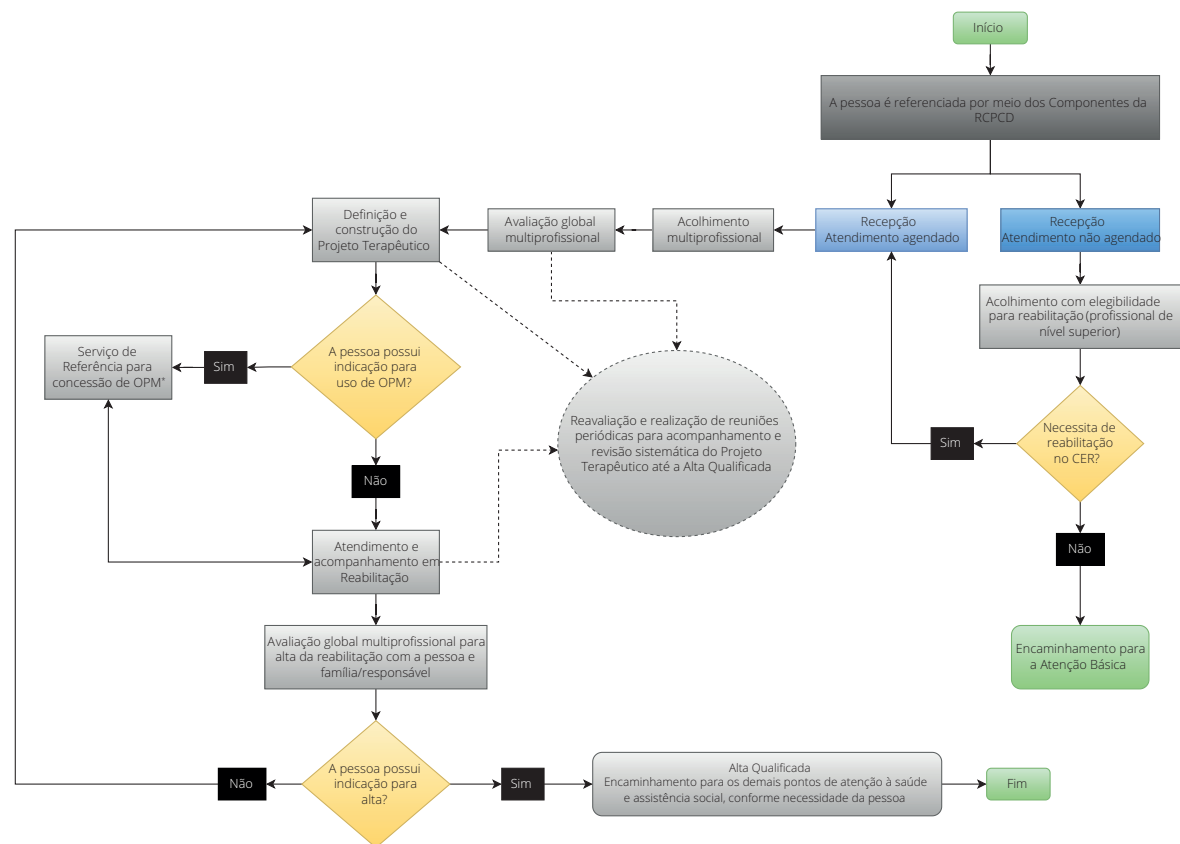
(i) Os Serviços de Reabilitação podem ser estabelecimentos que oferecem apenas uma das seguintes modalidades de reabilitação: auditiva, física, intelectual e visual, ou podem ser Centros Especializados em Reabilitação (CER). Os CER são pontos de atenção ambulatorial que realizam diagnóstico e tratamento, além de concessão, adaptação e manutenção de tecnologia assistiva. Eles se organizam em três níveis de atenção, conforme o número de modalidades de reabilitação (auditiva, física, intelectual e visual):

- CER II: oferta de duas modalidades de reabilitação;
- CER III: oferta de três modalidades de reabilitação;
- CER IV: oferta de quatro modalidades de reabilitação.

(ii) As Oficinas Ortopédicas são serviços que promovem o acesso a órteses, próteses e meios auxiliares de locomoção (OPM). Elas têm capacidade de confeccionar as OPM de membros superiores e inferiores, estáticas ou rígidas, articuladas e dinâmicas, além de coletes, palmilhas e calçados adaptados (ortopédicos e para pés neuropáticos). Também realizam adaptações para atividades laborais e/ou de vida diária, adequações posturais em cadeiras de rodas, ajustes e manutenção nas OPM e outras adaptações.

É de competência dos gestores locais (estaduais e municipais) a organização do acesso dos usuários aos serviços de reabilitação, considerando as especificidades de cada território. Esse acesso ocorre prioritariamente por encaminhamentos oriundos da APS (Figura 9). É de extrema relevância a manutenção da comunicação entre a Atenção Primária e a Atenção Especializada para assegurar a continuidade ao cuidado à pessoa com deficiência, inclusive as que tiveram anomalias congênitas em decorrência do uso da talidomida.^{7,12}

Figura 9 – Fluxograma norteador de acolhimento e atendimento no Centro Especializado em Reabilitação e Oficina Ortopédica



Fonte: adaptado de Brasil, 2020.¹²

*Centro Especializado em Reabilitação, Oficinas Ortopédicas ou demais serviços que realizam a concessão de OPM.

Legenda: CER = Centro Especializado em Reabilitação; OPM = órteses, próteses e meios auxiliares de locomoção; RCPD = Rede de Cuidados à Pessoa com Deficiência.

Referências

- 1 BRASIL. **Lei nº 13.146, de 6 de julho de 2015**. Institui a Lei Brasileira de Inclusão da Pessoa com Deficiência (Estatuto da Pessoa com Deficiência). Brasília, DF: Presidência da República, 2015.
- 2 BRASIL. Presidência da República. **Decreto nº 6.949, de 25 de agosto de 2009**. Promulga a Convenção Internacional sobre os Direitos das Pessoas com Deficiência e seu Protocolo Facultativo, assinados em Nova York, em 30 de março de 2007. Brasília, DF: Presidência da República, 2009.
- 3 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **CIF**: Classificação Internacional de Funcionalidade, Incapacidade e Saúde. São Paulo: Universidade de São Paulo, 2003. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42407/9788531407840_por.pdf?sequence=111. Acesso em: 30 ago. 2022.
- 4 SMITHELLS R. W.; NEWMAN C. G. H. Recognition of thalidomide defects. **J. Med. Genet.**, v. 29, p. 716-723, 1992.
- 5 NEWMAN C. G. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. **Clin. Perinatol.**, v. 13, p. 555-573, 1986.
- 6 SMITHELLS R. W. Defects and disabilities of thalidomide children. **Br. Med. J.**, v. 1, p. 269-272. 1973.

7 BRASIL. Ministério da Saúde. **Portaria de Consolidação nº 3, de 28 de setembro de 2017.** Consolidação das normas das políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Brasília, DF: MS, 2017.

8 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Clínica ampliada, equipe de referência e projeto terapêutico singular.** 2 ed. Brasília, DF: MS, 2007. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/clinica_ampliada_2ed.pdf. Acesso em: 30 ago. 2022.

9 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Relatório mundial sobre a deficiência.** Brasil: SEDPcD, 2012. 334p. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44575/9788564047020_por.pdf. Acesso em: 30 ago. 2022.

10 BRASIL. **Lei nº 8.686, de 20 de julho de 1993.** Dispõe sobre o reajustamento da pensão especial aos deficientes físicos portadores da Síndrome de Talidomida, instituída pela Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982. Brasília, DF: Presidência da República, 1993.

11 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Portaria nº 97, de 30 de julho de 1997.** Prioriza a concessão, de próteses, demais instrumentos de auxílio, bem como, intervenções cirúrgicas e assistência médica às pessoas portadoras de deficiência provocadas pela talidomida, considerando o seu caráter indenizatório, mesmo que com produtos importados ou não constantes das tabelas do SUS, dadas as necessidades especiais e a gravidade das deficiências provocadas pela droga. Brasília, DF: MS, 1997.

12 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. **Instrutivo de Reabilitação Auditiva, Física, Intelectual e Visual:** Centros Especializados em Reabilitação e Oficinas Ortopédicas. Brasília, DF: MS, 2020. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/instrutivo_reabilitacao_auditiva_fisica_intelectual_visual.pdf. Acesso em: 30 ago. 2022.



6

Medidas de prevenção e minimização de riscos

Em função de seus efeitos teratogênicos comprovados, a talidomida é um medicamento controlado no Brasil e, por isso, sua utilização exige uma série de medidas normativas de controle, que norteiam as atividades de produção, prescrição, dispensação, cuidado e educação.¹⁻⁵ Isso significa que estratégias detalhadas de gerenciamento de riscos devem ser delineadas, a fim de fornecer subsídios práticos aos profissionais que participam desse processo.⁶⁻⁸ Essas ações devem ocorrer em diversas dimensões, projetadas para atuação individual e coletiva, e ter apoio não só de dirigentes e gestores do SUS, mas também de equipes capacitadas e da sociedade, para o alcance de padrões diferenciados de saúde.⁹⁻¹⁰

Assim, tendo a segurança do paciente como foco, as estratégias de prevenção são uma ferramenta fundamental para promover mudanças nas condutas e preparar o sistema para atuar de maneira efetiva nas emergências em saúde. No contexto do uso da talidomida, o objetivo é reduzir a ocorrência de novos casos de embriopatia, permitir a detecção precoce de anomalias durante as gestações e minimizar as complicações e eventos adversos. Desse modo, é fundamental:

- Compartilhar com a sociedade, os profissionais de saúde, os formuladores de políticas e os gestores informações sobre o uso da talidomida e as oportunidades para cuidados e prevenção eficazes;
- Garantir que os pacientes em uso de talidomida e os familiares tenham compreendido os riscos e benefícios do tratamento, e concordam em cumprir as medidas de prevenção de gravidez;
- Garantir que as pessoas tenham acesso aos métodos contraceptivos e exames de gravidez para dosagem de beta-HCG durante todo o tratamento com a talidomida;
- Assistir os pacientes em uso de talidomida durante todo o tratamento e informá-los sobre o cuidado e o risco a cada atendimento e dispensação;
- Promover o planejamento familiar, permitindo que as pessoas decidam quando desejam ter seus filhos, organizando o intervalo entre as gestações, o número de filhos, a idade em que desejam completar as famílias e o uso da talidomida nesses intervalos;
- Organizar os serviços de modo que haja infraestrutura adequada e capacidade técnica disponível e de qualidade;
- Otimizar os processos de controle do uso da talidomida nas suas diferentes dimensões, por meio, por exemplo, de sistemas informatizados, fluxos de trabalho e listas de verificação, minimizando ao máximo os possíveis erros;
- Capacitar os profissionais de saúde quanto aos riscos, benefícios e uso racional da talidomida; processos de trabalho e logística de distribuição; protocolos de uso do medicamento; diagnóstico da embriopatia e legislação relacionada;
- Utilizar corretamente os sistemas de notificação de evento adverso (VigiMed) e de anomalias congênitas (Sinasc, DNV);
- Garantir o cuidado integral à pessoa com gravidez de risco, referenciando-a para o pré-natal de risco, aconselhamento genético e assistência especializada;
- Realizar o exame físico de todos os recém-nascidos por profissionais da saúde capacitados para o reconhecimento da embriopatia por talidomida;
- Oferecer serviços de saúde infantil adequados para o cuidado dos bebês com embriopatia por talidomida, de modo a evitar complicações mais graves decorrentes das anomalias congênitas.

Referências

1 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998.** Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, DF: MS, 1998.

2 BRASIL. **Lei nº 10.651, de 16 de abril de 2003.** Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Brasília, DF: Presidência da República, 2003.

3 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **RDC nº 11, de 22 de março de 2011.** Dispõe o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. Brasília, DF: ANVISA, 2011.

4 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Gestantes em uso de talidomida no Brasil: novos casos relatados após a publicação da RDC Anvisa nº 11/2011. **Boletim Epidemiológico**, v. 52, n. 14, p. 15-23. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos/edicoes/2021/boletim_epidemiologico_svs_14_atualizado.pdf. Acesso em: 20 maio 2022.

5 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Voto Nº 60/2020/SEI/DIRE2/Anvisa**. Analisa as propostas de consultas públicas de Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) que dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha e de Instrução Normativa (IN) que define as indicações terapêuticas do medicamento Talidomida autorizadas pela Anvisa. Brasília: Anvisa, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/anvisa/pt-br/composicao/diretoria-colegiada/reunioes-da-diretoria/votos/2021/copy2_of_rop-4-2021/itens-2-3-3-e-2-3-4-voto-60-2021-dire5.pdf. Acesso em: 15 ago. 2022.

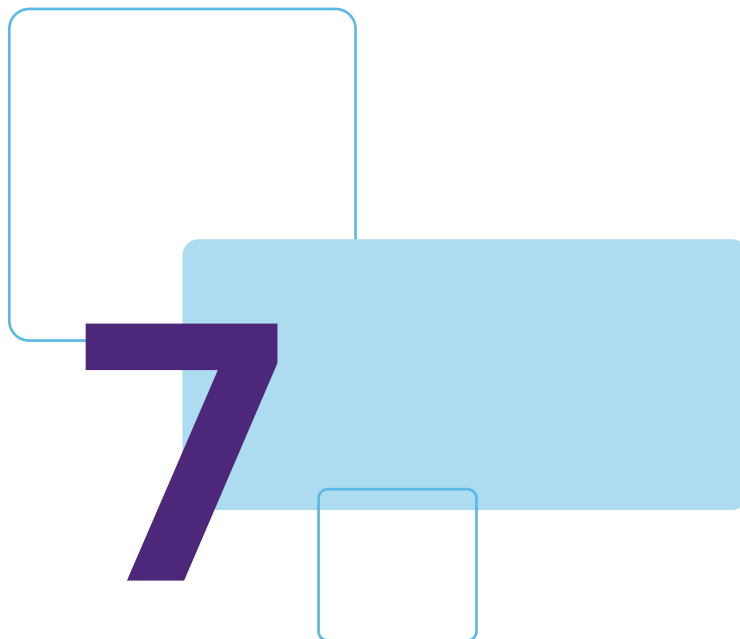
6 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220711_Relatorio_749_PCDT_da_Hanseníase_P67.pdf. Acesso em: 17 jul. 2022.

7 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. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/cartilha_talidomida_isbn.pdf/view. Acesso em: 17 jul. 2022.

8 BRASIL. Ministério da Saúde. **Talidomida**: Orientações sobre o cuidado durante o uso. [Folder]. Brasília, DF: MS, [20-]. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/2022/folder_talidomida_1_grafica-002-_23-05-22.pdf/view. Acesso em: 17 jul. 2022.

9 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, 67-81, 2022.

10 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, 2020.



Reorganização do processo de controle do uso da talidomida: o caso de Minas Gerais

7.1 Contextualização

No início de 2018, a Vigilância Sanitária do Estado de Minas Gerais (Visa/MG) foi notificada, pela Anvisa e pelo MS, acerca de uma paciente que engravidou durante o tratamento com talidomida. Ela foi diagnosticada com reação hansênica tipo 2 em um centro de referência e, a partir de 2013, iniciou o tratamento com prednisona e pentoxifilina e, entre 2014 e 2017, com a talidomida. De acordo com o relato médico, no momento da prescrição, foram feitas as devidas abordagens junto à paciente e ao esposo, sendo indicados dois métodos contraceptivos (anticoncepcional injetável à base de medroxiprogesterona 150mg e preservativo) e realização de teste de gravidez prévio. No entanto, a mulher apresentou sinais de enjoo e, após realização de exame beta-HCG e ultrassom transvaginal, foi constatado que ela estava grávida, mas que havia sofrido uma perda gestacional.

Diante da notificação do caso, a Visa/MG iniciou um rápido processo de investigação, que contou com a participação das seguintes instâncias:

- Vigilância sanitária: a vigilância sanitária municipal do Núcleo de Vigilância Sanitária (Nuvisa) pertencente à Superintendência Regional de Saúde do Município (SRS), da cidade de ocorrência do caso, e a Diretoria de Vigilância em Medicamentos e Congêneres (DVMC), ambas dentro da estrutura da Superintendência de Vigilância Sanitária da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais (SES/MG);
- Programa de saúde: a Coordenadoria Estadual de Dermatologia Sanitária;
- Assistência farmacêutica: a Diretoria de Medicamentos Estratégicos (DMEST) da Superintendência de Assistência Farmacêutica (SAF) da SES/MG; e
- Laboratório produtor: Fundação Ezequiel Dias (Funed).

7.2 Processo de investigação

Em fevereiro de 2018, foi realizada inspeção investigativa conjunta entre a Nuvisa/SRS e a Visa municipal no centro de referência, onde foram detectadas não conformidades relacionadas à prescrição e dispensação da talidomida. A Visa concluiu não terem sido apresentados os documentos que comprovassem o cumprimento das normas da RDC/Anvisa nº 11, de 22 de março de 2011,¹ embora registros no prontuário da paciente e o relatório médico informassem a realização de tais procedimentos. A seguir, estão detalhadas as principais irregularidades encontradas.

7.2.1 Credenciamento da UPDT pela vigilância sanitária

Em dezembro de 2017, a Visa municipal havia realizado uma inspeção no centro de referência para fins de renovação do credenciamento desta como uma Unidade Pública Dispensadora de Talidomida (UPDT). O relatório dessa inspeção apontou diversas não conformidades e recomendou a elaboração de um plano de ação para sanar as inconsistências. Dado o período de apresentação do referido plano e o prazo para o cumprimento dos apontamentos feitos pela Visa municipal, em janeiro de 2018, quando o evento adverso foi identificado, a UPDT ainda não havia tido seu credenciamento renovado.

7.2.2 Prescrição e dispensação de talidomida na UPDT

Constatou-se prescrição de talidomida em 01/12/2017 e 08/01/2018, em receituários simples, em desacordo com a RDC/Anvisa nº 11/2011, que preconiza o uso da Notificação de Receita de Talidomida (NRT). Conforme consta nos autos da investigação, era normal a prescrição médica em receituário comum, a sua transcrição farmacêutica para a NRT e a posterior assinatura do médico prescritor. Foram dispensados 60 comprimidos de talidomida (um comprimido duas vezes ao dia nos primeiros 15 dias e depois um comprimido uma vez ao dia até o retorno). Para a prescrição de 08/01/2018, não foi identificada dispensação, pois a paciente possuía comprimidos em casa da prescrição anterior.

Houve ainda o preenchimento do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento (TRE) de forma incompleta, em que se verificou a ausência de informações quanto à realização de exame laboratorial de gravidez (data, resultado e o nome do laboratório), além dos dois métodos contraceptivos utilizados e respectivas datas de início.

Apesar do exposto, foi identificada em prontuário a data de aplicação do contraceptivo injetável (medroxiprogesterona 150mg em suspensão injetável 1mL) em 02/12/2017, com previsão de nova aplicação em 03/03/2018, considerando o intervalo indicado em bula (12 a 13 semanas).

Os registros das dispensações, bem como outras movimentações do medicamento, ocorriam em livro físico, não havendo utilização do Sistema de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica (Sigaf), conforme determinado pela [**Resolução SES/MG nº 3.855, de 12 de agosto de 2013**](#), que estabelece normas para a utilização do Sigaf no gerenciamento de produtos controlados, regido pela Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998, e antimicrobianos em estabelecimentos públicos.^{2,3} A movimentação do medicamento sem utilizar o Sigaf dificultava qualquer ação de acompanhamento e controle pela assistência farmacêutica e pela vigilância sanitária.

7.2.3 Farmacovigilância e investigação de eventos adversos

Na UPDT não havia ações estruturadas para investigação de eventos adversos e a consequente notificação à Anvisa, responsabilidade que deveria ser compartilhada entre os profissionais de saúde. Nesse sentido, a notificação

da ocorrência de gravidez foi realizada pela própria paciente à Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST) que, por sua vez, entrou em contato diretamente com a Anvisa e o Ministério da Saúde.

A partir das apurações e das discussões entre as equipes da SES/MG, foi elaborada uma nota técnica conjunta para orientar os profissionais da UPDT. Definiram-se recomendações embasadas na legislação vigente e nos fluxos instituídos no âmbito do serviço público de Minas Gerais, com destaque para o seguimento do processo de credenciamento, com renovação anual e utilização da planilha do FormSUS para atualização contínua.

Importante destacar que a ocorrência desse caso gerou uma série de mudanças na SES/MG, a fim de otimizar os processos logísticos, de gerenciamento e de controle do uso da talidomida no estado. A Funed foi uma grande parceira nesse processo.

7.3 Ações conjuntas para efetivar o controle do uso da talidomida

Ao instaurar-se a investigação da gravidez supracitada, a Funed realizava um curso intitulado “Elaboração de estratégias de integração de ações das áreas de assistência farmacêutica, vigilância sanitária e vigilância epidemiológica para a consolidação da farmacovigilância da Funed, iniciando-se com a talidomida”, que teve por objetivo interrelacionar atividades e profissionais da assistência farmacêutica, das vigilâncias sanitária e epidemiológica, do laboratório produtor de talidomida e aqueles que prestavam assistência em UPDT.

A partir do curso realizado e dos resultados do processo investigativo, formou-se um grupo técnico (assistência farmacêutica, vigilância sanitária e laboratório produtor) para conduzir as ações do estado de Minas Gerais em busca de melhorias dos processos de trabalho relacionados ao controle do uso da talidomida. Nesse sentido, fez-se necessário:

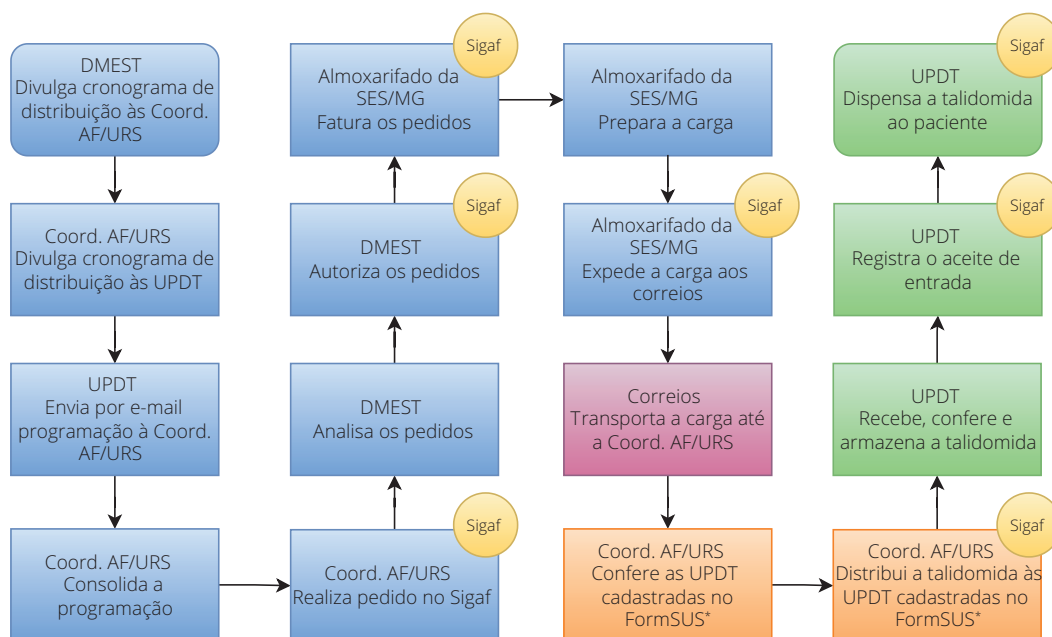
- Revisar as responsabilidades atribuídas às coordenações de assistência farmacêutica das Unidades Regionais de Saúde (URS) no fluxo de distribuição da talidomida;
- Reforçar a atuação das vigilâncias sanitárias estadual e municipal, no sentido de intensificar a fiscalização das UPDT, de forma a assegurar a atualização dos cadastros;
- Definir a atualização e divulgação dos dados disponíveis no FormSUS de forma periódica, a fim de garantir informações tempestivas e confiáveis;

- Avaliar a possibilidade de utilização do Sigaf para controle de dados cadastrais das UPDT;
- Produzir material técnico com orientações sobre a dispensação de talidomida a ser divulgado às coordenações de assistência farmacêutica das URS, para incentivar o uso contínuo e correto do sistema e assim melhorar a rastreabilidade da talidomida;
- Investir em ações de capacitação para todos os profissionais de saúde que exercem atividades relacionadas ao uso da talidomida;
- Propor a elaboração de deliberação para formalização e aprimoramento do fluxo de distribuição e dispensação da talidomida;
- Elaborar um instrumento legal específico sobre o uso do sistema Sigaf para o controle do uso da talidomida em Minas Gerais, uma vez que a Resolução SES/MG nº 3.855/2013 atuava de maneira mais ampla.²

7.3.1 Redesenho do fluxo de distribuição da talidomida

O primeiro passo para propor melhorias no controle sanitário e na gestão da talidomida foi impulsionar discussões na SES/MG, com protagonismo das áreas de vigilância sanitária e assistência farmacêutica, para avaliar o fluxo de acesso da talidomida no estado. A distribuição de talidomida às UPDT ocorria por meio do seguinte fluxo (Figura 10):

Figura 10 – Fluxo de distribuição de talidomida e interfaces do Sigaf, em 2017



Fonte: elaboração própria.

*A consulta ao FormSUS é realizada pela Coord. AF/URS por meio do Nuvisa (Núcleo de Vigilância Sanitária).

Legenda: Coord. AF/URS = Coordenação de Assistência Farmacêutica das Unidades Regionais de Saúde; DMEST = Diretoria de Medicamentos Estratégicos; FormSUS = formulários on-line destinados ao uso no SUS e por órgãos públicos parceiros para atividades de interesse público; SES/MG = Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; UPDT = Unidade Pública Dispensadora de Talidomida; Sigaf = Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica.

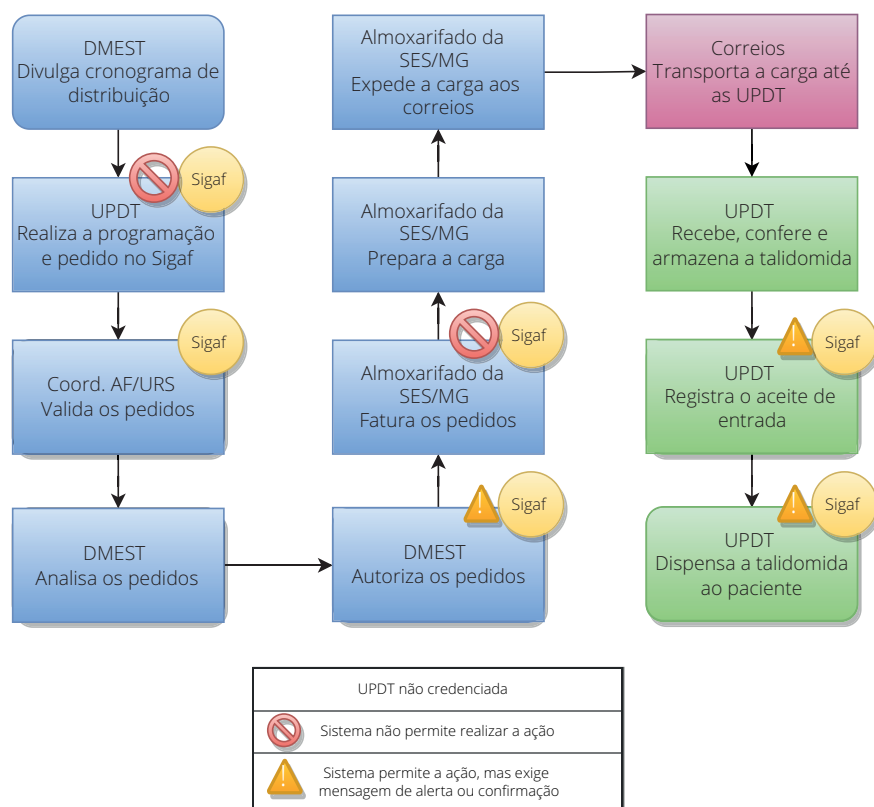
Os principais pontos que evidenciavam as fragilidades no controle do uso da talidomida eram:

- A distribuição da talidomida do almoxarifado central da SES/MG para as unidades regionais de saúde e depois para as UPDT, dificultando o controle e a rastreabilidade na distribuição; e
- A utilização de duas ferramentas para realização da distribuição e consulta dos estabelecimentos aptos a receber a talidomida, considerando o credenciamento vigente: o Sigaf, para o registro das movimentações do medicamento, e um FormSUS para consulta e registro das UPDT.

Desse modo, foi necessária a reorganização e redefinição dos fluxos de acesso à talidomida na rede pública: o almoxarifado central da SES/MG passou a enviar o medicamento diretamente às UPDT credenciadas, a partir da programação que essas unidades passaram a fazer no Sigaf.

Agora, há uma pré-análise e validação do pedido pelas coordenações de assistência farmacêutica das regionais de saúde, em seguida uma análise e autorização pela assistência farmacêutica e, enfim, a execução da logística pelo almoxarifado da SES/MG (Figura 11).

Figura 11 – Fluxo atual de distribuição de talidomida



Fonte: elaboração própria.

Legenda: Coord. AF/URS - Coordenação de Assistência Farmacêutica das Unidades Regionais de Saúde; DMEST = Diretoria de Medicamentos Estratégicos; SES/MG = Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais; Sigaf = Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica; UPDT = Unidade Pública Dispensadora de Talidomida.

Além disso, um modelo de *checklist* foi construído para nortear a dispensação da talidomida nas UPDT, contendo os pontos relevantes a serem verificados pelo farmacêutico durante a dispensação, relacionadas ao cadastro, orientações aos usuários, registro da dispensação no Sigaf (prestação de contas), notificação de Reações Adversas a Medicamentos (RAM), queixas técnicas e escrituração de produtos controlados.

7.3.2 Utilização do sistema Sigaf para escrituração da talidomida e credenciamento das UPDT

Conforme já exposto, a utilização do sistema Sigaf para a escrituração de medicamentos de controle especial foi regulamentada em 2013 e, desde então, o desenvolvimento de funções no sistema são contínuas. Para que um estabelecimento inicie a atividade de escrituração pelo Sigaf, deve-se proceder da seguinte forma:²

- Comunicação à autoridade sanitária local, responsável pela inspeção do estabelecimento, quanto à substituição dos livros físicos pelo sistema informatizado, por meio do preenchimento do guia de credenciamentos do Sigaf;
- Realização de inventário físico e registros da entrada do estoque da talidomida no Sigaf e/ou acertos do estoque virtual, conforme a necessidade;
- Registro do início da escrituração eletrônica no Sigaf, utilizando a ferramenta de abertura e fechamento de inventário, o que significa que todo o estoque físico de medicamentos foi conferido e está em consonância com o estoque virtual do sistema.

Importante destacar que o processo de escrituração consiste no gerenciamento do estoque dos medicamentos e transmissão dessas informações à vigilância sanitária. Por isso, é fundamental o registro contínuo das movimentações. A partir desses registros, o Sigaf sumariza os dados de distribuição, entrada e dispensação para emissão dos relatórios específicos, nos modelos exigidos pela Portaria SVS/MS nº 344/1998.^{2,3}

No que se refere ao credenciamento das UPDT, previsto no capítulo VI da RDC/Anvisa nº 11/2011, Minas Gerais o realiza pelas vigilâncias sanitárias locais, ou seja, pelas Visa municipais ou pelo Nuvisa das unidades regionais de saúde. O credenciamento ocorre pela realização da inspeção no estabelecimento, para verificar o cumprimento das boas práticas de dispensação da talidomida, a partir da aprovação do formulário de credenciamento do Anexo I da RDC/Anvisa nº 11/2011.¹

As informações do formulário de credenciamento devem então ser inseridas em um módulo específico no sistema Sigaf, permitindo um melhor gerenciamento dessa atividade e o compartilhamento das informações em tempo real para toda a cadeia do processo de controle da talidomida.² Para orientar os profissionais farmacêuticos das UPDT e os fiscais sanitários, foram disponibilizados manuais de realização do credenciamento na central de ajuda

do Sigaf, um Procedimento Operacional Padrão ([POP-T-DVMC-031](#)) que trata do “Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida”^{2,4} e um curso no Ambiente Virtual de Aprendizagem ([AVA-SES/MG](#)).⁵ A ferramenta de credenciamento do Sigaf permitiu:²

- A solicitação do credenciamento ou da sua renovação para a vigilância sanitária competente, pelos farmacêuticos responsáveis das UPDT;
- O acompanhamento, pelos fiscais de vigilância sanitária, das solicitações de credenciamento e registro do parecer de aprovação ou indeferimento, com *upload* do Anexo I da RDC/Anvisa nº 11/2011 assinado e carimbado;
- O monitoramento em tempo real do status atualizado do credenciamento das UPDT, bem como a visualização do período de vigência, pelos farmacêuticos responsáveis das UPDT, as autoridades sanitárias fiscalizadoras e os profissionais envolvidos nos processos logísticos e com acesso ao Sigaf;
- A extração de relatórios gerenciais de unidades credenciadas, no formato Excel e/ou PDF;
- O *download* do Anexo I da RDC/Anvisa nº 11/2011, a qualquer momento, assinado e carimbado, tanto pelos profissionais da assistência farmacêutica como da vigilância sanitária que possuem acesso ao sistema;
- A interface com as demais ferramentas do sistema relacionadas aos processos logísticos: programação, distribuição, entrada e dispensação, de modo a não permitir a realização de pedido e expedição para uma UPDT sem o credenciamento vigente. É possível ainda emitir alertas, durante a autorização do pedido pela assistência farmacêutica do nível central da SES/MG para estabelecimentos, de que o credenciamento da UPDT consta como expirado;
- A emissão de alertas aos usuários das UPDT sobre a necessidade de regularização do credenciamento, durante o registro de qualquer movimentação de estoque, inclusive na dispensação;
- O arquivamento de todas as dispensações registradas pelos farmacêuticos nas UPDT cujo credenciamento consta como expirado.

No Quadro 3, a seguir, estão listados os critérios de autorização do Sigaf que podem ser registrados no sistema, em cada processo da assistência farmacêutica:²

Quadro 3 – Critérios de autorização disponíveis no Sigaf em cada processo da assistência farmacêutica

AÇÃO	CREDENCIAMENTO VIGENTE	CREDENCIAMENTO PRÓXIMO DO VENCIMENTO*	NÃO CREDENCIADO
Pedido de talidomida	✓	!	✗
Autorização de pedido	✓	!	!
Distribuição de talidomida (remetente)	✓	✓	✓
Distribuição de talidomida (destinatário)	✓	✓	✗
Aceite de distribuição de talidomida	✓	!	!
Dispensação de talidomida	✓	✓	!

Fonte: elaboração própria.

* Quando houver 30 dias ou menos para o vencimento, o Sigaf emite os alertas.

Legenda: ✓ = o sistema permite a ação sem nenhuma restrição; ! = o sistema permite a ação, mas exibe mensagem de alerta ou confirmação; ✗ = o sistema não permite realizar a ação.

Todos os processos relacionados ao funcionamento do Sigaf estão disponíveis em um manual localizado na [central de ajuda](#) do sistema, que tem por objetivo não só orientar os profissionais sobre a sua utilização, mas também constituir um canal efetivo de comunicação entre a assistência farmacêutica e os usuários desse sistema.⁶

7.3.3 Construção e publicação da Deliberação CIB-SUS/MG

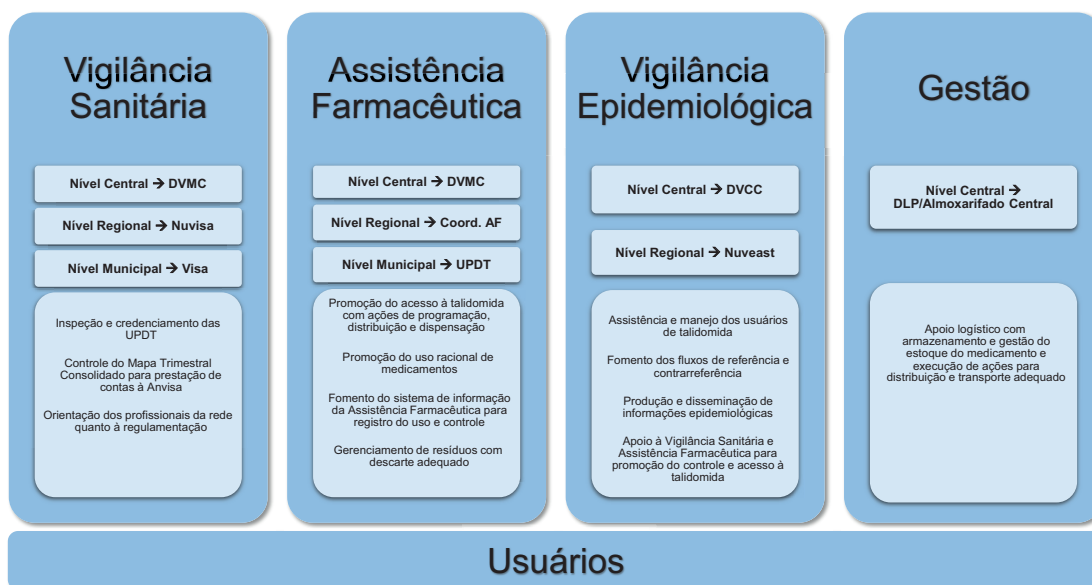
A RDC/Anvisa nº 11/2011 define todos os controles necessários à fabricação, distribuição, prescrição e dispensação da talidomida.¹ Apesar disso, a Visa/MG e seus setores parceiros identificaram a necessidade da existência de um instrumento de pactuação, entre os gestores estadual e municipais, que

garantissem a organização e padronização do fluxo de acesso do medicamento em todos os 853 municípios mineiros, e que, além disso, respondessem às necessidades expostas nos itens anteriores.

Assim, após a realização de várias reuniões para alinhamento desse instrumento entre a Visa, a assistência farmacêutica, a coordenação de dermatologia sanitária e o laboratório produtor, foi publicada a [**Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.752, de 3 de julho de 2018**](#), que estabelece as normas de acesso ao medicamento talidomida em MG, ficando definidos os seguintes aspectos:⁷

- As responsabilidades de cada profissional e área envolvidos no processo de controle do uso da talidomida (Figura 12), no âmbito estadual e municipal, bem como dos usuários, reconhecendo a sua responsabilidade na adesão ao tratamento e na guarda segura do medicamento;
- A reorganização e redefinição dos fluxos de acesso à talidomida na rede pública, com ênfase no processo de distribuição, conforme exposto no item 7.3.2;
- O fortalecimento do Sigaf, mediante a obrigatoriedade do seu uso para o registro da movimentação da talidomida em todas as etapas logísticas (cadastro de pacientes, solicitações do medicamento, registros de entradas, distribuições, dispensações, registro do credenciamento de UPDT, dentre outras), garantindo que todas as informações estejam em uma única base de dados;
- A instituição de um modelo de checklist para nortear a dispensação da talidomida nas UPDT.

Figura 12 – Matriz de responsabilidade para a organização do gerenciamento da talidomida em Minas Gerais



Fonte: elaboração própria.

Legenda: Anvisa = Agência Nacional de Vigilância Sanitária; Coord. AF = Coordenação de Assistência Farmacêutica; DLP = Diretoria de Logística e Patrimônio; DMEST = Diretoria de Medicamentos Estratégicos; DVCC = Diretoria de Vigilância de Condições Crônicas; DVMC = Diretoria de Vigilância em Medicamentos e Congêneres; Nuveast = Núcleo de Vigilância Epidemiológica, Ambiental e Saúde do Trabalhador; Nuvisa = Núcleo de Vigilância Sanitária; UPDT = Unidade Pública Dispensadora de Talidomida; Visa = Vigilância Sanitária.

7.3.4 Elaboração de curso EaD sobre a talidomida

Tendo como base o curso desenvolvido pela vigilância sanitária do estado de Santa Catarina, a Visa/MG desenvolveu o curso de Educação a Distância (EaD) intitulado “Talidomida no estado de Minas Gerais”, disponível no ambiente [AVA-SES/MG](#).⁵ Primeiramente foi realizado um treinamento piloto, no período de 05 a 16/03/2018, com o apoio de técnicos do nível central da SES/MG, do hospital Eduardo de Menezes e da Funed, como forma de validar a metodologia e estendê-la aos demais profissionais do estado. Seu lançamento ocorreu no período de 25/06/2018 a 07/07/2018, cerca de quatro meses apenas após o conhecimento do caso de gravidez supracitado.

Esse curso EaD foi ministrado em formato virtual, com foco na capacitação de prescritores cadastrados nos Nuvisa para retirada de blocos de notificação de receita; de farmacêuticos dos núcleos de assistência farmacêutica e UPDT; de fiscais das Visa estaduais e municipais que realizavam

a inspeção em UPDT; e de gestores e técnicos do nível central da assistência farmacêutica e das Visa. Desde sua primeira turma, em 2018, até setembro de 2022, cerca de 500 participantes já concluíram a capacitação, que está dividida em quatro módulos:

- Conceito e histórico sobre a talidomida;
- Exigências legais para prescrição da talidomida e contraindicações;
- Prescrição da talidomida; e
- Dispensação da talidomida e credenciamento das unidades públicas dispensadoras de talidomida (UPDT) no âmbito do estado de Minas Gerais.

O nível central da Visa/MG recomendou a todas as vigilâncias sanitárias do estado (das regionais de saúde e dos municípios) a utilizarem o curso como pré-requisito para que os profissionais médicos realizassem o cadastro e sua renovação para retirada de blocos de notificação de receita de talidomida, visando assim reforçar a importância dos conteúdos ministrados para a vigilância de eventos adversos e a garantia da segurança dos pacientes. É importante destacar que o curso continua ativo, possibilitando que os profissionais de saúde interessados o realizem a qualquer momento.

7.4 Outras ações conjuntas

De forma concomitante aos processos já citados, o grupo técnico desenvolveu outras ações a fim de aprofundar as discussões acerca das realidades existentes em cada área, considerando ainda o cenário de subnotificação e a necessidade de se proporem ações para reverter essa situação. O grupo também direcionou a organização de eventos e a realização de estudos, conforme exposto a seguir:

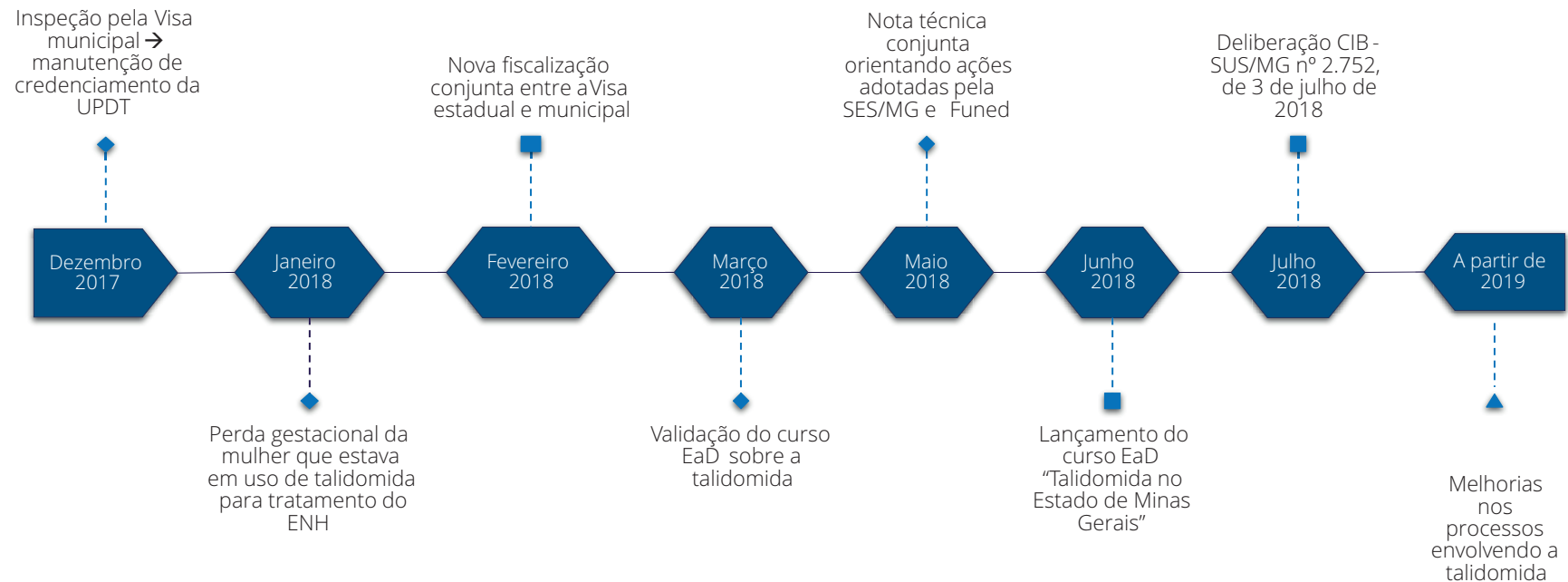
- Foi elaborada uma proposta de revisão da RDC/Anvisa nº 11/2011, submetida à Anvisa em 08/08/2018 e na Consulta Pública nº 1.030/2021;
- Abriu-se discussão sobre novas possibilidades de apresentações, como dosagens menores e diferentes quantidades de comprimidos por caixa, para atender a diferentes necessidades posológicas;
- Em 2019, a SES/MG, em conjunto com o MS, organizou o “Seminário sobre Gestão e Controle de Talidomida da Região Sudeste”, que contou com a participação de representantes dos estados de Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo;

- Já em 2021, a SES/MG organizou dois outros eventos para discussão sobre o controle da talidomida. Nesses eventos, foram apresentados dados da literatura que comprovam a necessidade de otimização do controle do uso da talidomida, além de proporcionar a conscientização e a formação dos profissionais de saúde sobre os mecanismos de controle implementados em Minas Gerais e os riscos envolvidos no uso da talidomida;
- Em 2020, a partir de uma parceria entre a UFMG, a Funed e a SES/MG, foi realizado um estudo em que se observou que não há padronização dos sistemas de controle em nível nacional e que a notificação de eventos adversos ainda é incipiente, com base nas respostas dos 16 estados brasileiros participantes.⁸ Tais resultados confirmaram a necessidade de continuar compartilhando ações para efetivar esse controle.

A identificação do evento adverso relacionado ao uso da talidomida, em 2018, permitiu que todos os atores envolvidos no acesso a esse medicamento desenvolvessem estratégias de melhoria dos seus processos e alinhassem esforços para que tal evento não voltasse a acontecer. É presente a compreensão de que sempre haverá riscos vinculados ao uso da talidomida no Brasil. No entanto, é possível minimizá-los e propiciar maior segurança aos pacientes. Em resumo, os seguintes produtos foram alcançados em Minas Gerais:

- I. Mapeamento e melhoria do processo de distribuição;⁷
- II. Revisão do Procedimento Operacional Padrão ([POP-T-DVMC-031](#)) sobre o “Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida”;⁴
- III. Elaboração de relatórios com o status do credenciamento das UPDT e encaminhamento de informes para as Nuvis e coordenações de assistência farmacêutica das regionais de saúde, para que eles pudessem orientar as Vissas municipais e as UPDT quanto à efetivação desse POP;
- IV. Publicação da deliberação [CIB-SUS/MG nº 2.752](#), de 03 de julho de 2018, que estabelece as normas de acesso ao medicamento talidomida no estado de Minas Gerais;⁷
- V. Aperfeiçoamento do sistema eletrônico Sigaf, para realização não só da gestão de estoque, mas também do credenciamento das UPDT, escrituração de medicamentos e emissão de mapas de controle para a Anvisa;^{2,7}
- VI. Elaboração de um curso EaD-Moodle sobre talidomida direcionado a médicos prescritores, farmacêuticos dispensadores nas UPDT, fiscais sanitários e outros profissionais, afeitos à distribuição e dispensação de talidomida, disponibilizado no ambiente virtual de aprendizagem [AVA-SES/MG](#).⁵

Essa experiência possibilitou reforçar a importância do fortalecimento da educação permanente em saúde, a necessidade do cumprimento às legislações de controle do uso da talidomida e a manutenção de sistemas de vigilância de eventos adversos. Infelizmente, os avanços na gestão e controle do acesso à talidomida se deram proeminentemente após a ocorrência do evento adverso, ainda que já houvesse melhorias em andamento. Por outro lado, os aprendizados foram traduzidos em ações propositivas para aperfeiçoar as boas práticas de controle do uso da talidomida nas UPDT e nos órgãos e setores envolvidos (Figura 13).

Figura 13 – Linha do tempo sobre processo investigativo de evento adverso associado ao uso de talidomida

Fonte: elaboração própria.

Referências

1 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. Brasília, DF: ANVISA, 2011.

2 MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. **Resolução SES nº 3.855, de 12 de agosto de 2013.** Estabelece normas para a utilização do SIGAF para gerenciamento de Produtos Controlados pela Portaria SVS/MS nº 344/1998 e Antimicrobianos em estabelecimentos públicos que utilizam SIGAF. Belo Horizonte: SES-MG, 2013.

3 AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998.** Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Brasília, DF: Anvisa, 1998.

4 MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. Superintendência de Vigilância Sanitária. **Credenciamento de Unidades Públicas Dispensadoras de Talidomida.** Belo Horizonte: SES-MG, [202-]. Disponível em: http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/pop_t_dvmc_031-credenciamento-de-unidades-publicas-dispensadoras-de-talidomida/?wpdmdl=8993?imophlfcjfecbaa. Acesso em: 23 set. 2022.

5. AMBIENTE Virtual de Aprendizagem AVASES, c2015. Disponível em: <http://ava.saude.mg.gov.br/login/index.php>. Acesso em: 23 set. 2022.

6. CENTRAL de Ajuda, [20-]. Central de Ajuda do SIGAF é um portal que foi criado inicialmente com o objetivo de responder às dúvidas mais frequentes no que concerne a utilização do sistema, e divulga-las no formato de FAQ Disponível em: <https://sigafajuda.wordpress.com/sobre/a-central-de-ajuda/>. Acesso em: 23 set. 2022.

7. MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde. **Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.752, de 03 de julho de 2018**. Estabelece as normas de acesso ao medicamento Talidomida no SUS/ MG. Belo Horizonte: SES-MG, 2018.

8. CAMPOS, F. T. *et al*. Controle e utilização da talidomida: adequados à ampliação do uso e mitigação do risco de teratogenicidade no Brasil? **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, n. 9, p. 4233-4242, 2021.



8

Links úteis

-  [Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres, 2016](#)
-  [Gravidez segura](#)
-  [Manual de gestação de alto risco, 2022](#)
-  [Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde, v1, 2014](#)
-  [Atenção à saúde do recém-nascido: guia para os profissionais de saúde, v2, 2014](#)
-  [Saúde da criança: crescimento e desenvolvimento, 2012](#)
-  [Folder: Talidomida – Orientações sobre o cuidado durante o uso, 2022](#)

-  [Cartilha: Talidomida – Orientações para profissionais de saúde, 2022](#)
-  [Talidomida Funed – Bula para o paciente, 2019](#)
-  [ABPST – Associação Brasileira de Portadores da Síndrome da Talidomida](#)
-  [Anomalias congênitas](#)
-  [Curso de anomalias congênitas](#)
-  [Saúde Brasil: Anomalias congênitas prioritárias para a vigilância ao nascimento 2020/2021](#)
-  [Guia prático de anomalias congênitas: diagnóstico no pré-natal ao nascimento, 2022](#)
-  [Sistema de Notificação de Eventos Adversos da Anvisa – VigiMed](#)
-  [Farmacovigilância da Fundação Ezequiel Dias](#)



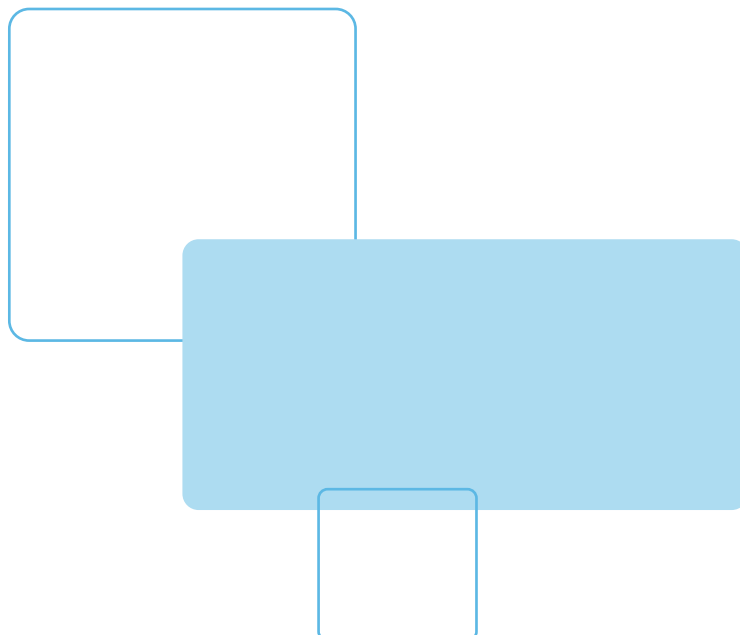
9

Glossário

Abuso de medicamentos	Uso excessivo e intencional de um ou mais medicamentos sem finalidade terapêutica e sem prescrição, podendo ser persistente ou esporádico, acompanhado de efeitos físicos ou psicológicos prejudiciais.
Amelia	Ausência congênita completa do(s) membro(s) superior(es) e/ou inferior(es).
Anoftalmia	Ausência de um ou ambos os olhos.
Anomalias congênitas	Alterações estruturais ou funcionais que ocorrem durante a vida intrauterina e são importantes causas de doenças crônicas, deficiências, bem como de mortalidade fetal, em recém-nascidos e em crianças.
Anotia	Ausência completa da orelha externa.
Aplasia do músculo tenar	Desenvolvimento anormal do músculo tenar, dificultando a movimentação das mãos.
Coarctação	Estreitamento de um segmento da aorta, dificultando a passagem de sangue nessa artéria.
Coloboma	Alteração nos tecidos que formam o olho, podendo atingir, por exemplo, a íris, o nervo e a retina.
Desvio de qualidade	Situação em que o produto não cumpre algum dos parâmetros de qualidade estabelecidos em seu registro na Anvisa. São exemplos de desvio de qualidade de um medicamento: alterações de aspecto, cor, odor, sabor, volume e presença de corpo estranho.
Efeito teratogênico	Efeito adverso provocado por um teratôgeno, que depende da dose, do período de exposição durante a gravidez, do mecanismo de ação do teratôgeno e da susceptibilidade genética do feto.

Embriopatia por talidomida	Conjunto de anomalias congênitas causadas pela talidomida.
Erro de medicação	Qualquer evento evitável que possa causar ou levar a uso inadequado de medicamentos, ou causar dano a um paciente, enquanto a medicação está sob controle dos profissionais de saúde, pacientes ou consumidores, envolvendo o uso não intencional, com finalidade terapêutica, podendo ou não ter prescrição.
Focomelia	Encurtamento dos ossos longos dos membros, com preservação das extremidades.
Inefetividade terapêutica	Ausência ou redução da resposta terapêutica esperada do medicamento, sob as condições de uso indicadas em bula.
Interação medicamentosa	Resposta farmacológica, toxicológica, clínica ou laboratorial causada pela combinação de um medicamento com outros medicamentos, alimentos ou substâncias químicas, podendo resultar no aumento ou diminuição da efetividade terapêutica, ou ainda no aparecimento de novos eventos adversos relacionados.
Janela teratogênica	Período da gestação no qual os órgãos e os tecidos possuem maior sensibilidade aos teratógenos, ou seja, período com maior risco de que esse teratógeno cause as anomalias observadas.
Microftalmia	Alteração de desenvolvimento caracterizada pela redução do tamanho do bulbo ocular.
Microtia	Desenvolvimento anormal da orelha externa, tornando-a menor do que o tamanho habitual.
Oftalmomegalia	Paralisia ou fraqueza dos músculos oculares, responsáveis pelo movimento do olho.
Polidactilia	Presença de um dígito supranumerário, que pode estar presente de maneira completa ou parcial, podendo atingir tanto os membros superiores quanto os inferiores.
Reação adversa a medicamentos	Qualquer resposta prejudicial ou indesejável, não intencional, a um medicamento, que ocorre nas doses usualmente empregadas no ser humano para profilaxia, diagnóstico e terapia da doença ou para modificação de funções fisiológicas.
Sindactilia	Fusão entre dois ou mais dedos das mãos ou pés.
Síndrome	Conjunto de anomalias congênitas que apresentam relação patológica.
Superdose	Uso de medicamento em doses superiores à dose máxima recomendada.
Teratógenos	Agentes que provocam anomalias congênitas no feto, podendo ser físicos, químicos, biológicos, mecânicos ou estados nutricionais, os quais incluem condições maternas, infecções, ingestão/intoxicação por metais pesados, medicamentos, drogas, exposição à radiação, entre outros.

Tetralogia de Fallot	Consiste em quatro alterações do coração e vasos sanguíneos: 1) alteração no septo ventricular; 2) estenose pulmonar (estreitamento da válvula pulmonar e da artéria pulmonar principal); 3) hipertrofia ventricular (a parede muscular do ventrículo direito do coração é mais espessa que o normal); 4) válvula aórtica aumentada.
Uso <i>off label</i> do medicamento	Compreende o uso intencional em situações divergentes da bula do medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição.



Anexos

Anexo A – Formulário de investigação

REGISTRO DA NOTIFICAÇÃO			
Número da Notificação VigiMed:			
Data da Notificação:	/	/	UF: Município:
Nome do estabelecimento:			
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA CRIANÇA			
Nome:			
Data de nascimento:	/	/	Sexo: Feminino Masculino
Número da Declaração de Nascido Vivo:			
Número do Cartão SUS:			
CID registrado no Sinasc:			
DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DA MÃE			
Nome:			
Data de nascimento:	/	/	Estado civil:
Escolaridade:	Raça/cor:		
Ocupação:			
INFORMAÇÕES EPIDEMIOLÓGICAS DA MÃE			
INFORMAÇÕES DA GESTAÇÃO E PARTO			
COMPORTAMENTOS DE RISCO E SITUAÇÕES DE VULNERABILIDADES VIVENCIADAS PELA MÃE, DURANTE A GESTAÇÃO DA CRIANÇA EM INVESTIGAÇÃO: (1 - SIM, 2 - NÃO, 9 - IGNORADO)			
() Durante a gestação, vivendo em situação de rua			
() Durante a gestação, sem moradia, vivendo em casa de familiares/amigos			
() Durante a gestação, vivendo em albergue/cortiço			
() Mudança frequente de domicílio/residência			
() Sofreu abuso/violência sexual			
() Sofreu violência doméstica física ou verbal			
() Mantida em cárcere privado (domiciliar) durante a gestação			
() Usuária de "crack"			
() Usuária de álcool (+ de uma lata de cerveja ou dose/dia)			
() Usuária de outro tipo de droga. Especifique:			
() Privada de liberdade (presidiária)			
() Parceira de presidiário			
() Profissional do sexo			
() Múltiplas parcerias sexuais (mais de um parceiro na gestação da criança em investigação)			
() Imigrante. De qual país? Há quanto tempo?			
() Imigrante. De qual estado? Há quanto tempo?			
() Família de baixa renda			
() Outras situações de vulnerabilidade. Especifique:			

Fez pré-natal?	Sim	Não
UF:	Município:	
Nome do estabelecimento:		
Presença de infecções associadas nesta gestação:	Sim	Não
Se sim, qual?	Fez algum tratamento? Qual?	
Fez uso de medicamentos durante a gestação? Especificar:		
Medicamento:	Posologia:	Período:
Medicamento:	Posologia:	Período:
Medicamento:	Posologia:	Período:
Medicamento:	Posologia:	Período:
Medicamento:	Posologia:	Período:
Data do diagnóstico de embriopatia: / /		
UF:	Município:	
Nome do estabelecimento:		
Exames comprobatórios:		
Idade gestacional no diagnóstico:		
Características do feto no diagnóstico:		
Local do parto: UF: Município:		
Nome do estabelecimento:		
Parto realizado em:		
Serviço Público (SUS)		
Serviço de Saúde Suplementar (Convênio/Plano de Saúde)		
Serviço Privado Particular		
Domicílio		
Trânsito/percurso (no deslocamento para serviço de saúde)		
Idade gestacional ao nascer: semanas		
Peso da criança ao nascer: gramas		
Estado geral da criança:		
INFORMAÇÕES SOBRE A PRESCRIÇÃO DE TALIDOMIDA		
UF:	Município:	
Nome do estabelecimento:		
Condição clínica:	CID:	
Médico prescritor:	CRM/UF:	
Data do diagnóstico: / /		
Data de início do tratamento: / /		
Data final do tratamento: / /		

Datas das prescrições:		
1.	/	/
2.	/	/
3.	/	/
4.	/	/
5.	/	/
Posologia:		
Posologia:		
Posologia:		
Posologia:		
Posologia:		
Data de última menstruação a cada prescrição:		
1.	/	/
2.	/	/
3.	/	/
4.	/	/
5.	/	/
Posologia:		
Data dos testes de gravidez (de sangue para dosagem de beta-HCG ou de urina de alta sensibilidade) a cada prescrição:		
1.	/	/
2.	/	/
3.	/	/
4.	/	/
5.	/	/
Resultado:	Laboratório:	
Resultado:	Laboratório:	
Resultado:	Laboratório:	
Resultado:	Laboratório:	
Resultado:	Laboratório:	
Uso de métodos contraceptivos:		
DIU de cobre		
DIU hormonal		
Preservativo masculino		
Preservativo feminino		
Anticoncepcional oral – Qual?		
Anticoncepcional injetável mensal – Qual?		
Anticoncepcional injetável trimestral – Qual?		
Anticoncepcional anel vaginal – Qual?		
Anticoncepcional adesivo transdérmico – Qual?		
Implante anticoncepcional – Qual?		
Datas de uso/aplicação do anticoncepcional:		
1.	/	/
2.	/	/
3.	/	/
4.	/	/
5.	/	/
INFORMAÇÕES SOBRE A DISPENSAÇÃO DE TALIDOMIDA		
UF:	Município:	
Nome do estabelecimento:		
Número do credenciamento na Visa:	Data de validade: / /	
Farmacêutico responsável:	CRF/UF:	
Caso não tenha farmacêutico, informar quem realizou a dispensação:		

Documentações apresentadas:			
Notificação de Receita de Talidomida emitida pela Visa a cada prescrição:	Sim	Não	Parcial
Termo de Responsabilidade/Esclarecimento (TRE) a cada prescrição:	Sim	Não	Parcial
Resultado do teste de gravidez:	Sim	Não	Parcial
Os documentos estão preenchidos por completo?	Sim	Não	Parcial
Todas as NRT e TRE emitidas foram arquivadas?	Sim	Não	Parcial
Informações sobre a dispensação:			
1. Data da dispensação:	/	/	Quantidade dispensada:
2. Data da dispensação:	/	/	Quantidade dispensada:
3. Data da dispensação:	/	/	Quantidade dispensada:
4. Data da dispensação:	/	/	Quantidade dispensada:
5. Data da dispensação:	/	/	Quantidade dispensada:
Registro das dispensações:			
Sem registro			
Livro físico			
Sistema informatizado – Qual?			
CONCLUSÃO DA INVESTIGAÇÃO			
ENCAMINHAMENTOS/RECOMENDAÇÕES			
Responsável pela investigação:		Data: / /	
Fone para contato: ()			

Anexo B – Modelo de Plano de Ação

OBJETIVO:

AÇÃO	ESTRATÉGIA	META	PRAZO	RESPONSÁVEL	RECURSO NECESSÁRIO

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
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal