

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

SORAYA MACHADO DE JESUS

**TALIDOMIDA NO SUS: ORGANIZAÇÃO DO CONTROLE DO USO E A
EVOLUÇÃO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA A REGULAÇÃO**

BRASÍLIA

2019

SORAYA MACHADO DE JESUS

TALIDOMIDA NO SUS: Organização do controle do uso e a evolução das políticas públicas
para a regulação

Dissertação de mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Silvana Nair Leite

BRASÍLIA

2019

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de ensino, estudo ou pesquisa, desde que citada à fonte.

Catálogo da Publicação

Ficha catalográfica

Soraya Machado de Jesus

TALIDOMIDA NO SUS: Organização do controle do uso e a evolução das políticas públicas para a regulação

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Aprovada em 04 de dezembro de 2019.

Banca Examinadora

Profa. Dra. Silvana Nair Leite – Universidade de Brasília

Dr. Gustavo Laine Araújo de Oliveira – Ministério da Saúde

Dra. Lavinia Schuler Faccini – Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Dra. Noemia Urruth Leão Tavares – Universidade de Brasília

DEDICATÓRIA

A todas as pessoas vítimas da talidomida, que merecem ser aplaudidas de pé pela incrível arte de viver em um mundo desigual.

AGRADECIMENTOS

À extraordinária presença de Deus em minha vida, que me ensinou a ser paciente e a encontrar beleza nos dias exaustivos de escrita. A grandeza desse dia, escancarado no meu sorriso, demonstra que Ele se supera nas suas dádivas. É Deus sendo Deus.

Aos meus pais, irmãs e cunhados pela leveza na caminhada, pelas risadas sem precedentes, pelas palavras de carinho e pelo amor incondicional, que me permitiu admirar ainda mais as minhas origens e acreditar que alegria é a roupa da alma. Aos meus tios José e Mary pela sabedoria da espera, e aos meus primos, Renata, pela incrível missão de atravessar o tempo, Renan, pelas infinitas surpresas que nos aguardam a cada porta aberta, e Gildson, pela autenticidade da vida. Vocês são as pessoas mais loucas que já conheci!

À maravilhosa orientadora Silvana pela delicadeza em ser única e por ser uma mulher à frente do tempo. Não me canso de admirar sua capacidade de transformação e luta por uma sociedade mais justa. Sua coerência profissional foi fundamental para a condução desse trabalho.

Ao meu amigo e professor Rafael pelo incentivo à vida acadêmica e luta constante pela igualdade no SUS. Tenho orgulho de ser sua amiga e aluna. À Josi, minha amiga espiritual, pela presença marcante nos projetos de vida. À Louise, amiga de longa data, que me ensinou que distâncias são irrelevantes. Vocês foram fundamentais nesse projeto.

Aos eternos amigos, Cris, Evandro, Kathy, Nicole, Gustavo, Diana, Igor, Raissa, Rodrigo, Jéssica, Luiz, Deborah, Isa e Alane pela alegria do convívio e por demonstrar que as escolhas da vida são leves e merecem comemorações. Vocês fizeram meus dias serem únicos em Brasília.

Às amigas, Gabriela, Luciana e Aninha pelo cuidado, carinho e companheirismo, principalmente nos dias de ausência e, especialmente à Flavinha, pelo apoio tecnológico na condução desse trabalho.

Por fim, agradeço ao João André pela demonstração da arte através da vida, que me impulsionou a buscar a melhor versão de mim mesma.

EPÍGRAFE

“Enquanto eu caminhava em direção ao palco, eu me senti flutuando, meu coração batia tão rápido... Eu nem sabia por que estava ganhando aquela medalha. Eu nem tinha destruído a estrela da morte. O que eu fiz, foi só terminar o 5º ano, como todos os outros aqui.

Por outro lado, talvez esse seja o segredo:

Talvez a verdade seja, que eu não sou tão comum assim.

Talvez se soubéssemos o que as outras pessoas pensam, saberíamos que ninguém é comum, e que todos merecem ser aplaudidos de pé pelo menos uma vez na vida.

Seja gentil, porque todo mundo enfrenta uma batalha. E se realmente quiser ver como as pessoas são, só o que precisa fazer, é olhar.”

(Filme Wonder, Steve Conrad, 2017)

“The dark shadow of the drug thalidomide is still with us. The original catastrophe maimed thousands of babies and killed far more: it remains one of the greatest man-made global disasters.” (Harold Evans, Reuters, 13/11/2014)

RESUMO

JESUS, Soraya Machado de. **TALIDOMIDA NO SUS: ORGANIZAÇÃO DO CONTROLE DO USO E A EVOLUÇÃO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA A REGULAÇÃO**. Brasília, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

A partir dos fatos gerados com a tragédia da talidomida, muitos países mudaram os padrões de regulação dos medicamentos. No Brasil, a talidomida está autorizada para uso desde 1965. Apesar das condições restritivas impostas pelo governo federal ao longo da história, é possível afirmar que todas as lições foram aprendidas e a população está protegida de tal tipo de tragédia? Este trabalho se propôs a analisar o controle do uso da talidomida no Brasil, na perspectiva da organização do acesso no Sistema Único de Saúde e das políticas públicas para a regulação. O estudo possui duas etapas: na primeira foi realizada uma revisão da literatura, na forma de revisão de escopo, que abordou o controle do uso na perspectiva da organização do acesso e do perfil de utilização desse medicamento no Sistema Único de Saúde, quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional, casos de embriopatia e ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida, bem como seus contextos e consequências; na segunda, por meio de uma revisão da literatura, realizou-se uma análise comparativa do monitoramento do uso de talidomida entre o Brasil e demais países que comercializam esse medicamento, com base em parâmetros específicos definidos a partir da Resolução da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária nº 11/2011. Em países como Estados Unidos da América, Japão, Canadá e alguns membros da União Europeia (Alemanha, Reino Unido, Espanha e França) as agências reguladoras monitoram o controle do uso por meio de sistemas informatizados, fornecidos por laboratórios privados, para atendimento de pessoas acometidas principalmente com Mieloma Múltiplo em ambientes especializados. Na Índia, país endêmico para hanseníase e que utiliza a talidomida para Eritema Nodoso Hansênico, não há qualquer informação sobre o controle do uso. No Brasil não há informações sobre os usuários de talidomida; há inconsistência no credenciamento das unidades públicas que dispensam esse medicamento; existe um elevado consumo de talidomida para o tratamento de Eritema Nodoso Hansênico em regiões endêmicas para hanseníase; e não há Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Eritema Nodoso Hansênico. Há falhas históricas de regulamentação e que, atualmente, estão vinculadas à organização e estrutura da atenção primária no País, bem como à falta de protagonismo do Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância sanitária em atuar no gerenciamento do processo de controle desse uso. Dentre os países analisados, o Brasil é o único que registra

casos de mulheres grávidas em uso de talidomida e que proíbe o aborto em casos de malformação congênita. Avaliou-se que o Brasil tem capacidade de monitorar o uso da talidomida, considerando os parâmetros já desenvolvidos ao longo dos anos. No entanto, é fundamental vontade política para priorizar mudanças imediatas no processo, bem como organização e alocação de recursos que viabilizem um plano de minimização de risco e aperfeiçoamento da vigilância de defeitos congênitos.

Palavras-Chave: Talidomida; hanseníase; fatores socioeconômicos; socioeconômico; atenção primária à Saúde; eritema nodoso; anormalidades congênitas; diretrizes; legislação de medicamentos, controle de medicamentos e entorpecentes; farmacovigilância; agentes contraceptivos; aprovação de medicamentos; gerenciamento de risco.

ABSTRACT

JESUS, Soraya Machado de. **TALIDOMIDA NO SUS: ORGANIZAÇÃO DO CONTROLE DO USO E A EVOLUÇÃO DAS POLÍTICAS PÚBLICAS PARA A REGULAÇÃO.** Brasília, 2019. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2019.

From the facts generated by the thalidomide tragedy, many countries have changed the regulatory patterns of medicines. In Brazil, thalidomide has been authorized for use since 1965. Despite the restrictive conditions imposed by the federal government throughout history it can be said that all the lessons have been learned and the population is protected from such tragedy? This paper aimed to analyze the thalidomide control use in Brazil from the perspective of the organization of access in the Unified Health System and public policies for the regulation. The study has two stages: in the first, a literature review was performed in a review scope form, which addressed the control use from the perspective of access organization and the use profile of this drug in the Unified Health System, leprosy epidemiological picture and population characteristics, cases of embryopathy and pregnancy occurrence during thalidomide use, as well as their contexts and consequences; In the second, by means of a literature review, a comparative analysis of the thalidomide use monitoring was carried out between Brazil and other countries that commercialize this drug based on specific parameters defined by the Collegiate Board Resolution of the National Health Surveillance Agency No. 11/2011. In countries such as United States, Japan, Canada, and some members of the European Union (Germany, United Kingdom, Spain and France) regulatory agencies monitor usage control through computerized systems provided by private laboratories for the care of people mainly affected with Multiple Myeloma in specialized environments. In India, an endemic leprosy country that uses thalidomide for Erythema Nodosum Leprosum, there is no information about usage control. In Brazil, there is no information about thalidomide users; there is inconsistency in the accreditation of public units that dispense this drug; there is a high consumption of thalidomide for the treatment of Erythema Nodosum Leprosum in leprosy endemic regions; and there are no Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Erythema Nodosum Leprosum. There are historical regulatory failures that are currently linked to the organization and structure of primary care in the country, as well as protagonism lack of the Ministry of Health and National Health Surveillance Agency in managing the control process of this use. Among the analyzed countries, Brazil is the only one that records cases of pregnant women using thalidomide and prohibits abortion in cases of congenital malformation. It was evaluated that Brazil has the ability to monitor the thalidomide use

considering the parameters already developed over the years. However, political will is essential to prioritize immediate changes in the process, as well as the organization and resources allocation that enable a risk minimization plan and improved monitoring of birth defects.

Keywords: Thalidomide; leprosy; socioeconomics factors; socioeconomics; primary health care; erythema nodosum; congenital abnormalities; guidelines; legislation, drug; drug and narcotic control; pharmacovigilance; contraceptive agents; drug approval; risk management.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 - Indicações clínicas aprovadas para uso da talidomida no Brasil.....	43
Quadro 2 - Casos relatados de embriopatia registrados no Brasil, no período de 1965 a 2010.....	50
Quadro 3 - Comparação dos regulamentos de controle do uso da talidomida entre os países.....	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Histórico da talidomida no Brasil.....	33
Figura 2 - Fluxograma para o tratamento de estudos durante o processo de revisão.....	40
Figura 3 - Número de unidades públicas dispensadoras de talidomida no Brasil entre 2014 e 2016.....	42
Figura 4 - Unidades de talidomida 100mg comprimido adquiridas pelo Ministério da Saúde brasileiro para o tratamento de hanseníase e outras condições clínicas, entre os anos 1998 e 2018.....	44
Figura 5 - Taxa média de distribuição de unidade de talidomida 100 mg comprimido/10 mil habitantes entre as regiões brasileiras, nos anos de 2011 a 2018.....	46
Figura 6 - Taxas de detecção geral de casos novos, taxas de detecção em menores de 15 anos e taxa de prevalência, por 10 mil habitantes, entre as regiões brasileiras, em 2017.....	47
Figura 7 - 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.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABPST	Associação Brasileira de Portadores da Síndrome de Talidomida
ABVT	Associação Brasileira das Vítimas da Talidomida
AF	Assistência Farmacêutica
Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APS	Atenção Primária à Saúde
AVITE	<i>Association of Victims of thalidomide in Spain</i>
BDMP	<i>Pregnancy Prevention Programme</i>
CCASS	<i>Canadian Congenital Anomalies Surveillance System</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CDSCO	<i>Central Drugs Standard Control Organization</i>
CEME	Central de Medicamentos
Cesaf	Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica
CID	Classificação Internacional de Doenças
Conass	Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS
DAF	Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos
DCB	Denominação Comum Brasileira
DCI	Denominação Comum Internacional
DECH	Doença do Enxerto Contra Hospedeiro
DEVEP	Departamento de Vigilância Epidemiológica
ECEMC	<i>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénita</i>
ECLAMC	Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformação Congênita
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
ESF	Estratégia de Saúde da Família

EUROCAT	<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
Funed	Fundação Ezequiel Dias
GEIFAR	Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutica
ICH	<i>International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use</i>
IG2	Incapacidade Grau 2
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
IPC	<i>Indian Pharmacopoeia Commission</i>
JAOG	<i>Japan Association of Obstetricians and Gynecologists</i>
MACDP	<i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programme</i>
MHLW	<i>Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan</i>
MORHAN	Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase
MM	Mieloma Múltiplo
MS	Ministério da Saúde
NCC	<i>National Coordinating Center</i>
NCM	Nomenclatura Comum do Mercosul
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
PCDT	Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
PEGASUS	<i>Prospective survey of medication during pregnancy and for the child's safety</i>
PMAQ	Programa para Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica
PMDA	<i>Pharmaceuticals and Medical Device Agency</i>
PNAUM	Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil
PPP	<i>Pregnancy Prevention Programme</i>

Qualifar-SUS	Qualificação da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde
RDC	Resolução da Diretoria Colegiada
REMS	<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>
Rename	Relação Nacional de Medicamentos Essenciais
RMP	<i>Risk Minimization Plan</i>
SAP	<i>Evaluation by the Special Access Programme</i>
SAS	Secretaria de Assistência à Saúde
SCTIE	Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos
SE	Secretaria Executiva
SES	Secretarias Estaduais de Saúde
SIAT	Serviços de Informações sobre Agentes Teratogênicos
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SMUD	<i>Safety Management System for Unapproved Drugs</i>
SNFMP	Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia
STEPS	<i>System for Thalidomide Education and Prescribing Safety</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
TE	<i>Thalidomide Embryopathy</i>
TEP	<i>Thalidomide Embryopathy Phenotype</i>
TERMS	<i>Thalidomide Education and Risk Management System</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Histórico da Talidomida	19
1.2	Características bioquímicas da Talidomida	20
1.3	O ressurgimento da talidomida no sistema de saúde brasileiro	21
1.4	Teratogênese e o direito das pessoas acometidas com ‘Síndrome de Talidomida’	30
2	OBJETIVO	34
2.1	Objetivo geral	34
2.2	Objetivos específicos	34
3	METODOLOGIA	35
4	CAPÍTULO I - O CONTROLE DA TALIDOMIDA NO BRASIL: ORGANIZAÇÃO, FRAGILIDADES E DESAFIOS PARA O ACESSO COM SEGURANÇA	37
	Resumo	37
	Palavras-Chave	37
	Introdução	37
	Método	38
	Resultados	39
	<u>Organização do acesso à talidomida no sistema de saúde</u>	40
	<u>Perfil da aquisição e distribuição da Talidomida no Brasil</u>	43
	<u>Quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional</u>	46
	<u>Casos de embriopatia e ocorrência de gravidez em uso de talidomida</u>	48
	Discussão	52
	Considerações Finais	58
5	CAPÍTULO II - ANÁLISE COMPARATIVA SOBRE A UTILIZAÇÃO E CONTROLE DO USO DE TALIDOMIDA EM DIFERENTES PAÍSES	59
	Resumo	59
	Palavras-Chave	59
	Introdução	60
	Método	61

	Resultados.....	62
	Discussão.....	72
	Considerações Finais.....	79
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	81
	REFERÊNCIAS.....	82
	APÊNDICE.....	101
	APÊNDICE A - Legislações brasileiras relacionadas, direta ou indiretamente, ao controle do uso da talidomida no Brasil.....	101

1 INTRODUÇÃO

1.1 Histórico da Talidomida

A talidomida foi descoberta em 1953 na Alemanha, por Wilhelm Kunz, sintetizada pelo laboratório *Chemie Grünenthal* em 1954. Os estudos em animais demonstraram o seu efeito sedativo e hipnótico sem provocar efeitos indesejáveis no dia seguinte, bem como ausência de taxa de letalidade significativa, mesmo usando altas doses (STIRLING et al., 1997 apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; FRANKS et al., 2004 apud PAPASEIT; GARCIA-ALGAR; FARRE, 2013).

Em 1956 o laboratório extrapolou os resultados para humanos e produziu inúmeros folhetos informativos discriminando uma série de indicações terapêuticas da talidomida: irritabilidade, baixa concentração, estado de pânico, ejaculação precoce, tensão pré-menstrual, medo de ser examinado, desordens funcionais do estômago e vesícula biliar, doenças infecciosas febris, depressão leve, ansiedade, hipertireoidismo, tuberculose, além do uso permitido em mulheres grávidas (D'ARCY & GRIFFIN, 1994 apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

Em 1957 o medicamento foi lançado no mercado alemão com o nome *Contergan* com o slogan: “inteiramente atóxico” e sem a necessidade de prescrição médica. Posteriormente, outras associações medicamentosas também foram comercializadas pelo laboratório, o qual foi indicado para tratamento de infecções respiratórias, cefaleias e resfriados (STIRLING et al., 1997 apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). A *Chemie Grünenthal* promoveu então diversas campanhas e publicidade para médicos e farmacêuticos em todo o mundo. Rapidamente o medicamento alcançou o mercado em mais de 46 países, inclusive no Brasil, sob diversos nomes comerciais (MOKHIBER, 1995a apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

O sucesso de vendas foi tão exorbitante que, em 1958, uma empresa de bebidas *Distillers Biochemicals Ltd (DBCL)* tornou-se também distribuidora do medicamento. Com início de sua comercialização na Grã-Bretanha, utilizava como propaganda a substituição dos barbitúricos pela talidomida, em função de sua ausência de toxicidade, principalmente em gestantes (MOKHIBER, 1995a apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). Naquela ocasião, conhecida como “anos dourados”, o mundo, em particular o capitalismo, passara por uma fase excepcional de sua história, em que a ciência e a indústria tornaram-se capazes de produzir novas tecnologias e produtos. As principais inovações que começaram a transformar o mundo, talvez tenham sido no setor químico e farmacêutico (HOBSBAWM, 1995).

Em 1959, no entanto, surgiram relatos de casos sobre recém-nascidos com malformações, caracterizando-se por defeitos nos ossos longos dos braços e pernas. No entanto, somente em 1961 durante um evento na Alemanha, o pesquisador Lenz citou duas pesquisas que associavam 34 casos de recém-nascidos com malformações ao uso de talidomida por mulheres grávidas. De forma semelhante, na Austrália, McBride apresentou outros dois estudos que identificaram anomalias em diversos órgãos, chamadas teratogenia (MELLIN & KATZENSTEIN, 1962b apud OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MCBRIDE, 1961; LENZ, 1962 apud VARGESSON, 2015).

A *Chemie Grünenthal* retirou o medicamento do mercado entre os anos de 1961 e 1963 em diversos países, após a divulgação das pesquisas. Entretanto, estima-se que cerca de dez mil crianças tenham nascido com defeitos congênitos em todo o mundo, e um número desconhecido de abortos (YANG et al., 1997; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; EMANUEL et al., 2012 apud PAPASEIT; GARCIA-ALGAR; FARRE, 2013; VARGESSON, 2009, 2015).

1.2 Características bioquímicas da Talidomida

A talidomida é um derivado sintético do ácido glutâmico, um aminoácido envolvido em processos fisiológicos como neurotransmissão e metabolismo cerebral, constituída por dois anéis ligados (α -N-ftalimida e glutarimida). A alternância entre as duas formas ativas de enantiômeros caracteriza suas propriedades sedativas (enantiômero R), bem como imunomoduladoras e teratogênicas (enantiômero S). Em condições fisiológicas, a molécula se interconverte rapidamente formando concentrações iguais de cada forma, não sendo possível isolar tais formas para aplicações clínicas (VARGESSON, 2009, 2015).

Em função dos benefícios decorrentes de propriedades antiinflamatórias, imunomoduladoras e antiangiogênicas, a talidomida foi testada em vários ensaios clínicos com resultados promissores, principalmente em condições dermatológicas, crônico-degenerativas, relacionadas ao HIV-Aids e em doenças oncológicas (VARGESSON, 2015).

A talidomida inibe a produção de vasos sanguíneos, através de bloqueio de fatores de crescimento (D'AMATO et al., 1994 apud VIANNA, 2013), bem como inibe a expressão do fator alfa de necrose tumoral (TNF- α), liberado por monócitos e macrófagos estimulados por endotoxinas através da degradação do seu RNA mensageiro (mRNA), fundamental para resposta inflamatória (SAMPAIO et al., 1991, MOREIRA et al., 1993 apud VIANNA, 2013; VARGESSON, 2015).

O TNF- α tem o papel de regular e controlar a resposta inflamatória através da indução de citocinas, como por exemplo, as interleucinas (IL) IL-1 e IL-6, em resposta à lesão ou estímulos (VARGESSON, 2013). A indução da produção dessas citocinas pela talidomida também ocorre através da estimulação das células T primárias em humanos (TEO et al., 2005 apud VIANNA, 2013). Outro estudo demonstrou ainda, que a talidomida diminui a expressão de moléculas de adesão celular, envolvidas no mecanismo de modulação imunológica, reduzindo os níveis de TNF- α (GEITZ et al., 1996 apud VIANNA, 2013). Assim, a manifestação de doenças como ENH, HIV, Lúpus e Mieloma Múltiplo resultam em superprodução de citocinas, o que torna a talidomida importante no tratamento dessas condições (VARGESSON, 2013).

A metabolização da talidomida ocorre no fígado pelas enzimas do citocromo P450 e possui meia-vida de 6 a 12 horas (FRANKS et al., 2004 apud VARGESSON, 2013), podendo se ligar às proteínas do plasma em cerca de 55% (enantiômero R) e 65% (enantiômero S) (TEO et al., 2004 apud VIANNA, 2013). Esse medicamento atravessa a barreira placentária e está presente no sêmen de pacientes que utilizam a talidomida (TEO et al., 2001; MEIRA et al., 2004 apud VIANNA, 2013).

Os efeitos adversos mais comuns, além da teratogenicidade, são neuropatia periférica, constipação, sonolência, erupção cutânea, fraqueza, neutropenia e xerostomia (GHOBRIAL; RAJKUMAR, 2003).

1.3 O ressurgimento da talidomida no sistema de saúde brasileiro

No Brasil, a talidomida foi comercializada entre os anos de 1958 e 1962 (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; MORO, 2017), sem prescrição médica, sob alguns nomes comerciais: *Sedalis* e *Sedalis 100*, lançados pelo Instituto Pinheiros Produtos Farmacêuticos S.A em parceria com a *Chemie Grünenthal*; *Sedin*, pelo Laboratório Americano de Farmacoterapia; *Slip* (às vezes escrito como *Sleep*), pelo laboratório Lafi; além de *Sedalin*, *Merrel-29*, *Tranquilex*, *Ondasil*, *Hypocal*, *Verdyl*, *Trig-G*, *Meranol*, *Colestex*, *Ateral*, *Sedaforin*, *Alterfur*, entre outros (LEANDRO; SANTOS, 2015).

A partir dos fatos gerados com a tragédia mundial, divulgada pela imprensa no final de 1961 e nos jornais brasileiros em março de 1962, a talidomida foi retirada do mercado brasileiro pelo Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e da Farmácia (SNFMF) do Ministério da Saúde (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; LEANDRO; SANTOS, 2015; SANTOS, 2018). Instituído em 1957 pelo Decreto 41.904, o SNFMF possuía, dentre as diversas atribuições, o dever de fiscalizar o comércio e a produção de medicamentos,

apreendendo e inutilizando os produtos que estivessem em desacordo com a legislação em vigor (BRASIL, 1957).

Segundo Santos (2018), o SNFMMF intimou três produtores a retirar a talidomida do mercado, alertando que licenças seriam cassadas se houvesse continuidade da produção, bem como orientou a população a denunciar qualquer estabelecimento que ainda mantivesse a venda desse medicamento. O recolhimento de talidomida foi veiculado pela mídia impressa e se encerrou em agosto de 1962. Cerca de 4 milhões de comprimidos foram apreendidos em São Paulo, além de 100 toneladas de insumo farmacêutico ativo, com apoio de 549 órgãos da Secretaria de Saúde e 15 equipes de médicos e farmacêuticos.

Nesse período entrou em vigor o Código Nacional de Saúde, publicado em 1961, pelo Decreto nº 49.474-A, que designou normas para defesa e proteção da saúde a serem cumpridas em todo território nacional, atribuindo inclusive ao Ministério da Saúde à atuação na regulação de medicamentos, alimentos e estabelecimentos (BRASIL, 1961).

Em 1963 foi criado o Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutica (GEIFAR) constituído de representantes do Ministério da Saúde, do Ministério da Indústria e Comércio, além de atores do setor financeiro, com o propósito de promover a regulação da indústria químico-farmacêutica, de incentivar o desenvolvimento de pesquisas e de indústrias nacionais, priorizando a produção de medicamentos necessários ao tratamento das doenças mais frequentes, inseridos na relação de medicamentos essenciais (BRASIL, 1963).

Embora houvesse proibição de produção, venda e uso, a talidomida continuou sendo comercializada em diversas farmácias e drogarias do País (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; LEANDRO; SANTOS, 2015; SANTOS, 2018).

Em função dos benefícios clínicos no Eritema Nodoso Hansênico (ENH), demonstrados em vários estudos realizados a partir de 1963, inclusive no Brasil, o uso da talidomida passou a ser recomendado, em 1965, pelo Ministério da Saúde, exclusivamente para o tratamento de ENH (MARQUES; OPROMOLLA, 1966; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; PENNA et al., 2005). A Sociedade Farmacêutica Brasifa passou a produzir o medicamento no Brasil e chegou a exportar o produto para 38 países, através da Interbrás (ROZENFELD, 1998).

Por meio do Decreto-Lei nº 200, de 25/02/1967, atribuiu-se ao Ministério da Saúde a responsabilidade pela Política Nacional de Saúde, coordenando as atividades de assistência médico-social, de modo a ambientar às desempenhadas pelos entes federativos e pelas entidades do setor privado; pelas atividades médicas e paramédicas; ações preventivas em

geral; vigilância sanitária de fronteiras e de portos marítimos, fluviais e aéreos; pelo controle de drogas, medicamentos e alimentos; e pesquisas médicas-sanitárias (BRASIL, 1967).

No ano de 1969, houve a promulgação do Decreto-Lei nº 753, o qual instituiu que laboratórios produtores e distribuidores de substâncias entorpecentes também fossem fiscalizados pela polícia federal, sem prejuízo das atividades exercidas pelo SNFMMF, prestando informações sobre o número de unidades produzidas e amostras entregues aos profissionais de saúde (BRASIL, 1969).

Na década de 1970 mudanças importantes ocorreram na regulação sanitária de medicamentos. Em 1971 foi criada a Central de Medicamentos (CEME), destinada a promover e organizar a produção e distribuição de medicamentos dos laboratórios farmacêuticos oficiais e nacionais, bem como o fornecimento, por preços acessíveis, de medicamentos, direcionados a estratos da população de reduzido poder aquisitivo (BRASIL, 1971); em 1973 foi promulgada a primeira Lei, nº 5.991, sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos e insumos farmacêuticos, que incluiu responsabilidades técnicas e de assistência ao farmacêutico; e, três anos depois, a Lei nº 6.360, que dispôs sobre a vigilância sanitária de medicamentos, insumos e outros produtos (BRASIL, 1973, 1976).

Somente em 1986 a talidomida foi inserida na lista de substâncias entorpecentes, por meio da Portaria nº 27 da Divisão Nacional de Vigilância Sanitária de Medicamentos do Ministério da Saúde, na qual baixou instruções sobre a produção, comercialização, prescrição e uso dessas substâncias. À época, dois laboratórios eram produtores desse medicamento: a Brasifa e a Fundação Ezequiel Dias (Funed) que, desde 1973, estava atendendo as demandas da CEME (BRASIL, 1986; FUNED, 2019). No entanto, segundo Rozenfeld (1998), em 1985 o Ministério da Saúde publicou no Diário Oficial da União que a talidomida também era sintetizada pela Tortuga Companhia Zootécnica Agrária.

Com a criação do SUS a partir da Constituição de 1988, coube ao Estado garantir à população, por meio de políticas sociais e econômicas, o acesso universal e igualitário às ações e serviços de saúde (BRASIL, 1988) os quais foram estabelecidos através da Lei nº 8.080, de 19/09/1990. A regulamentação do Sistema Único de Saúde (SUS) orientou a organização, direção e gestão das ações e serviços, estabelecendo competências e atribuições aos entes federativos, incluindo a assistência terapêutica e farmacêutica no campo de atuação do SUS (BRASIL, 1990a).

Após a Constituição de 1988, as normativas relativas às ações de acompanhamento e execução do Programa de Controle da Hanseníase do Ministério da Saúde recomendaram a talidomida para ENH, no entanto, em função dos efeitos teratogênicos, não poderia ser

utilizada por mulheres em idade fértil (BRASIL, 1990b, 1991, 1992, 1993a, 2000b, 2000c, 2009a, 2010b). A primeira legislação que tratou especificamente dessa restrição do uso foi a Portaria nº 63 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde em 1994, na qual proibiu a prescrição de talidomida para mulheres em idade fértil em todo território nacional (BRASIL, 1994).

Na década de 1990 o Brasil ampliou o uso da talidomida para Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença do Enxerto Contra Hospedeiro e para Úlceras Aftoides em pacientes portadores de HIV-Aids (BRASIL, 1997a). A primeira legislação que tratou da regulação sanitária da talidomida foi a Portaria nº 65 da Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde, de 10/05/1996, que regulamentou o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida (BRASIL, 1996). No ano seguinte essa normativa foi revogada pela Portaria nº 354, de 18/08/1997 (BRASIL, 1997a).

Determinou-se que a produção do medicamento seria destinada ao atendimento dos programas oficiais do governo e à exportação, autorizada tanto para laboratórios oficiais quanto para os privados, desde que cumprissem as regras sanitárias. A dispensação somente estava autorizada mediante apresentação e retenção da notificação de receita (BRASIL, 1997a). Em meados dos anos 1990, os laboratórios produtores da talidomida eram a Brasifa, Tortuga, Ecadil Indústria Química S.A. (ROZENFELD, 1998), Microbiológica Química Farmacêutica (ROZENFELD, 1998; BRASIL, 2019b), Funed (VIDOTTI; HOEFLER, 1996; BRASIL, 2019b; FUNED, 2019), Fundação para o Remédio Popular (VIDOTTI; HOEFLER, 1996; BRASIL, 2019b) e Biossintética Farmacêutica Ltda (BRASIL, 2019b).

Ao longo dos anos em que a CEME esteve atuando, os inúmeros problemas relacionados a sua gestão culminaram na sua desativação em 1997, por meio do Decreto nº 2.283. Um ano antes, o Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan) havia pautado no Conselho Nacional de Saúde um possível investimento da CEME em laboratórios privados para a produção da talidomida, o que foi qualificado como retrocesso, defendendo a produção nacional do medicamento e por laboratório público, no intuito de diminuir o custo da produção e aumentar o controle sobre o processo de fabricação e distribuição (MORO, 2017).

Em maio de 1998 o Ministério da Saúde publicou a Portaria nº 344, que aprovou o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, revogando alguns artigos da Portaria nº 354/1997, no que se refere à produção, notificação de receita, registro de controle, emissão de nota fiscal, importação/exportação, transporte e fiscalização.

Essa normativa classifica as substâncias sob controle especial em listas, as quais se aplicam regras específicas para sua prescrição e dispensação. A talidomida faz parte da lista C3, de substâncias imunossupressoras, sob notificação de receita especial (BRASIL, 1998b).

Nesse mesmo ano, em outubro, foi publicada a Política Nacional de Medicamentos (PNM), através da Portaria GM/MS nº 3.916, em consonância com o Art. 6º da Lei nº 8.080/1990, a qual atribuiu aos gestores do SUS, nas três esferas de Governo, a responsabilidade de promoção do uso racional de medicamentos, incentivando o desenvolvimento científico e tecnológico e concentrando esforços na promoção da produção de medicamentos, principalmente naqueles com impacto sobre a saúde pública; e a garantia de medicamentos de qualidade, com segurança e eficácia comprovadas. A normativa destacou ainda a adoção de uma relação de medicamentos essenciais como fundamental para orientar a prescrição e o abastecimento, com vistas à redução de custos; a necessidade de regulamentação sanitária dos produtos e descentralização das ações de vigilância sanitária; e, reorientação da assistência farmacêutica, no intuito de não restringir as ações somente na aquisição e distribuição de medicamentos, mas na promoção do uso racional (BRASIL, 1998a).

No ano seguinte, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) foi criada por meio da Lei nº 9.782, de 26/01/1999, compreendendo as ações definidas pelo § 1º do Art. 6º e pelos Art. 15º ao 18º da Lei nº 8.080/1990, no que se refere às atividades de regulação, normatização, controle e fiscalização na área de vigilância sanitária (BRASIL, 1999c). Três dias depois da criação da Anvisa, a Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde publicou uma Instrução Normativa, a Portaria nº 6, para estabelecer documentos, formulários e procedimentos na aplicação da Portaria nº 344/1998 (BRASIL, 1999b).

O abusivo preço dos medicamentos no mercado brasileiro, o não reconhecimento de patentes e a existência de medicamentos similares sem qualidade comprovada, levaram à adoção dos medicamentos genéricos, em 1993, como política do setor de saúde e de economia do governo brasileiro. Tornou-se obrigatório o uso da Denominação Comum Brasileira (DCB) para todos os medicamentos e da Nomenclatura Comum do Mercosul (NCM) no caso da importação de produtos e insumos farmacêuticos (BRASIL, 2002a; ARAUJO et al., 2010).

Em 1999, foi publicada a ‘Lei dos Genéricos’, na qual foram criados critérios e condições para o registro e controle de qualidade dos medicamentos genéricos, em que sua aquisição e prescrição no âmbito do SUS, deveriam ser através da DCB ou, na sua falta, da Denominação Comum Internacional (DCI), em consonância com normas adotadas pela Organização Mundial de Saúde e também em alguns países da Europa, além dos Estados

Unidos e Canadá (BRASIL, 1999a, 2019e). Tal política objetivou maior racionalidade e padrão do registro de medicamentos, bem como estimular a concorrência do mercado.

No início da década de 2000, a Anvisa aprovou no Brasil o uso da talidomida para Mieloma Múltiplo, e exigiu protocolo terapêutico específico e prescrição conforme as determinações previstas nas Portarias nº 354/1997 e nº 344/1998. Estava vedado o uso do medicamento em outras patologias não aprovadas, até que fosse comprovada cientificamente sua nova utilização e autorizada pela Agência (BRASIL, 2000d).

Visando o cumprimento das normativas vigentes, o Ministério da Saúde criou um grupo de trabalho em dezembro/2000 com atribuições para avaliar e definir mecanismos de operacionalização das portarias e instrumentos normativos quanto aos aspectos relacionados à indicação clínica, aquisição, distribuição e controle do uso da talidomida; além da necessidade de estabelecer consenso científico quanto às novas indicações terapêuticas do uso da talidomida, resguardados os procedimentos de controle e fiscalização sanitária (BRASIL, 2000a).

O grupo de trabalho foi constituído por representantes do Ministério da Saúde - Secretaria de Assistência à Saúde e Secretaria Executiva; do Instituto Nacional do Câncer; do Conselho Nacional de Secretários Estaduais de Saúde (Conass); da Sociedade Brasileira de Dermatologia e de Pediatria; da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; da Universidade de Brasília/Hospital Universitário de Brasília; e por entidades representativas dos portadores da ‘Síndrome da Talidomida’, indicada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2000a).

Após Consulta Pública realizada outubro/2001, para instituir Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Mieloma Múltiplo, Lúpus Eritematoso e Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) (BRASIL, 2001a), foram publicados os PCDT para essas condições clínicas, através da Portaria Conjunta nº 25, em 30/01/2002, entre a Secretaria de Políticas Públicas e a Secretaria de Assistência à Saúde (BRASIL, 2002d).

Em julho/2002, nova consulta pública foi realizada pelo Ministério da Saúde, para definir critérios de uso da talidomida para tratamento da Doença de Crohn, o que culminou na publicação da Portaria nº 858, de 04/11/2002, da Secretaria de Atenção à Saúde, aprovando o PCDT da Doença de Crohn, em que a talidomida foi um dos medicamentos recomendados para o tratamento dessa condição clínica (BRASIL, 2002b).

Nessa década, os laboratórios que possuíam registro do medicamento talidomida junto à Anvisa eram a Fundação para o Remédio Popular, Biossintética Farmacêutica Ltda,

Microbiológica Química Farmacêutica, Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A e Funed (BRASIL, 2019b).

No ano de 2003 foi publicada a Lei nº 10.651, de 16/04/2003, que dispôs sobre o controle do uso da talidomida no Brasil, determinando normas especiais de controle e fiscalização a serem emitidas pela autoridade sanitária federal. Ficou expressamente proibida a venda do medicamento em farmácias e drogarias, cabendo ao governo federal a responsabilidade exclusiva pela distribuição em todo país, em atendimento aos programas do Ministério da Saúde. Competia ainda ao poder público promover campanhas permanentes de educação sobre as consequências do uso da talidomida por gestantes, prestar informações sobre a concessão de pensão especial aos portadores da síndrome, incentivar o desenvolvimento científico de droga mais segura para substituir a talidomida, prover todos os métodos contraceptivos às mulheres em idade fértil e, por fim, orientar todos os usuários da talidomida sobre os efeitos teratogênicos prováveis (BRASIL, 2003b).

Nesse mesmo ano o Ministério da Saúde atualizou a estrutura regimental e criou o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), inserido na Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE), e o Departamento de Vigilância Epidemiológica (DEVEP), sob responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), através do Decreto nº 4.726, de 09/06/2003 (BRASIL, 2003a).

Dentre as diversas competências do DAF, coube a participação na formulação, implementação e coordenação da gestão de políticas nacionais de Assistência Farmacêutica (AF) e de Medicamentos, enquanto parte integrante da Política Nacional de Saúde; formulação e coordenação de ações de fomento à produção estatal de medicamentos e de insumos para a saúde de interesse nacional; bem como a coordenação da aquisição e distribuição de insumos estratégicos para a saúde, em particular para a AF. Ao DEVEP destaca-se dentre as competências, a adoção de medidas de prevenção e controle dos fatores de riscos e das doenças ou agravos à saúde pertinentes ao seu campo de atuação; a investigação e vigilância epidemiológica; ações de prevenção e controle das doenças transmissíveis e a notificação compulsória dessas doenças (BRASIL, 2003a).

Já em 2004 foi aprovada a Política Nacional de Assistência Farmacêutica (Pnaf), pela Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 338, de 06/05/2004, que efetivou a AF como política de saúde, com ações voltadas à promoção, proteção e recuperação da saúde e garantindo os princípios da universalidade, integralidade e equidade, tendo o medicamento como o insumo essencial, visando o seu uso racional (BRASIL, 2004b).

Em detrimento da exigência de regulamento de controle e fiscalização do uso da talidomida, publicada pela Lei nº 10.651/2003, a Anvisa abriu uma consulta pública em setembro/2005, para que houvesse contribuições à proposta de ‘regulamento técnico sobre o uso da talidomida’ (BRASIL, 2005b). Em novembro, o CNS resolveu, por meio da Resolução nº 356, de 10/11/2005, que os resultados da consulta pública deveriam ser primeiramente avaliados por um grupo de trabalho constituído por representações do Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan), da Associação Brasileira de Portadores da Síndrome de Talidomida (ABPST), bem como das áreas técnicas do Ministério da Saúde que trabalhavam com o tema, para posteriormente serem apreciados pelo CNS (BRASIL, 2005a).

O resultado desse trabalho refletiu na publicação da Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Anvisa nº 11, de 22/03/2011, responsabilizando de forma compartilhada os gestores das três esferas de governo, profissionais de saúde e usuários do medicamento, cabendo destaque para as seguintes determinações (BRASIL, 2011g):

- a) A talidomida passou a ser produzida exclusivamente por laboratório oficial, mediante Autorização Especial de Funcionamento emitida pela Anvisa, sendo a produção, distribuição e venda destinadas somente ao atendimento dos programas do Ministério da Saúde, e a dispensação realizada apenas no âmbito do SUS;
- b) Tornou-se obrigatório o credenciamento das unidades públicas dispensadoras de talidomida, pela autoridade sanitária local, bem como cadastramento do médico prescritor e presença do farmacêutico nas unidades dispensadoras, como responsável técnico por todas as atividades relacionadas a esse medicamento;
- c) Para que o paciente tenha acesso à talidomida é imprescindível a apresentação da Notificação de Receita e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento nos modelos e regras dispostos na normativa, a cada 30 dias;
- d) A talidomida somente poderá ser prescrita para as condições clínicas e Classificação Internacional de Doenças (CID) aprovadas e descritas nessa legislação: Eritema Nodoso Hansênico (A30), Úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV-Aids (B23.8), Lúpus Eritematoso Sistêmico (M32), Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (Y83.0) e Mieloma Múltiplo (C90). Para prescrição destinada ao atendimento de outras condições clínicas, a solicitação deverá ser

endereçada à Anvisa a qual, representada por um grupo de profissionais de saúde, irá avaliar o pedido e decidir sobre o uso¹;

- e) Mulheres em idade fértil poderão utilizar o medicamento talidomida, desde que na avaliação médica seja excluída a gravidez e, no decorrer do tratamento, utilize dois métodos contraceptivos, um de barreira e um hormonal, sendo permanentemente acompanhada;
- f) O *layout* das embalagens primária, secundária e terciária, e folheto explicativo, tiveram alterações na escrita e com destaque para as informações de cuidado;
- g) Todo e qualquer evento adverso relacionado à talidomida passa a ser de notificação compulsória;
- h) Por fim, cabe ao poder público promover campanhas permanentes de educação sobre as consequências do uso indevido da talidomida, ficando revogadas as Portarias SVS/MS nº 63/1994, nº 354/1997, a RDC nº 34/2000, e alguns artigos da Portaria SVS/MS nº 344/1998.

Em 2011, mudanças importantes ocorreram com a promulgação da Lei nº 12.401, de 28/04/2011, que altera a Lei 8.080/1990, a qual dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito SUS. Determinou-se que a assistência terapêutica integral consiste na dispensação de medicamentos e produtos para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para doença ou agravo ou, na sua falta, com base na relação de medicamentos instituída pelo gestor federal, estadual ou municipal do SUS; e que a incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec) (BRASIL, 2011f). Através do Decreto nº 7.508, de 28/06/2011, que regulamentou a Lei nº 8.080/1990, a responsabilidade do Ministério da Saúde quanto à constituição de PCDT foi reafirmada (BRASIL, 2011e).

Por meio da RDC Anvisa nº 24, de 12/04/2012, os CID das condições clínicas para as quais a talidomida estava indicada, foram atualizados: Eritema Nodoso Hansênico (A30), Úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV-Aids (B23.8), Lúpus Eritematoso Sistêmico (M32), Lúpus Eritematoso Discoide (L93.0), Lúpus Eritematoso Cutâneo Subagudo (L93.1), Doença do Enxerto Contra Hospedeiro (T86.0) e Mieloma Múltiplo (C90) (BRASIL, 2012b).

¹Na atualização do PCDT para a doença de Crohn em 2010, a talidomida foi retirada do protocolo, por não haver evidências à época para sua indicação nessa condição clínica (BRASIL, 2010a).

Em 2013, o PCDT para lúpus eritematoso sistêmico, doença do enxerto contra hospedeiro e mieloma múltiplo foram atualizados, por meio de duas portarias da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde, a Portaria nº 100, de 07/02/2013 e a Portaria nº 298, de 21/03/2013 (BRASIL, 2013a, 2013b). Já em 2014 houve a ampliação do uso da talidomida para Síndrome Mielodisplásica, após avaliação e recomendação da Conitec, com publicação da Portaria SCTIE nº 45, de 16/12/2014 (BRASIL, 2014a). O PCDT para esta condição clínica foi publicado em 2015, pela Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 493, de 11/06/2015 (BRASIL, 2015b).

A Anvisa então inseriu a Síndrome Mielodisplásica na lista de indicações previstas para tratamento com a talidomida, por meio da RDC Anvisa nº 50, de 11/11/2015, considerando os seguintes CID: anemia refratária sem sideroblastos em anel (D46.0), anemia refratária com sideroblastos em anel (D46.1) e anemia refratária não especificada (D46.4) (BRASIL, 2015a).

A recomendação de uso da talidomida foi novamente inserida no Manual técnico-operacional da hanseníase, que dispõe sobre as ações de vigilância e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública, expedida por meio da Portaria nº 149, de 03/02/2016, republicada pela Portaria de Consolidação nº 2, de 28/09/2017 (BRASIL, 2016c, 2017c).

Em 2018 importante mudança ocorreu com a promulgação da Lei nº 13.732, de 08/11/2018, a qual determina que o receituário médico de medicamentos tem validade em todo o território nacional, independentemente da unidade federada em que tenha sido emitida, incluindo as notificações de receita de talidomida.

1.4 Teratogênese e o direito das pessoas acometidas com ‘Síndrome de Talidomida’

A teratogenicidade decorrente do uso da talidomida por mulheres grávidas ocorre entre o 34º ao 50º dia após a última menstruação, ou entre o 20º ao 36º dia após a fertilização, sendo possível estabelecer relação causal entre os dias de ingestão do medicamento e as malformações ocorridas (GOLLOP; EIGIER; GUIDUGLI NETO, 1987; VARGESSON, 2015).

Os defeitos congênitos se caracterizam por malformações nos membros, predominantemente bilateral, mas não necessariamente simétricos, em que membros opostos são afetados desigualmente, classificados em quatro grupos (NEWMAN, 1986; SHARDEIN, 1993; PERGAMENT et al., 1997; BERWANGER et al., 2001; apud VIANNA, 2013):

- I. Focomelia (membros curtos ou rudimentares) nos quatro membros;

- II. Focomelia ou amelia (ausência total) de membros superiores com outros defeitos de membros inferiores;
- III. Focomelia ou amelia de membros superiores com membros inferiores normais;
- IV. Defeitos de membros inferiores predominantes (hipoplasia femoral ou focomelia de extremidades inferiores), geralmente associados com membros superiores encurvados ou com outros defeitos;

Foi demonstrado por diversos estudos que recém-nascidos com defeitos de redução de membros intercalar pré-axial e bilateral já são bem estabelecidos como fenótipo de embriopatia decorrente do uso da talidomida. As extremidades superiores são acometidas por perda de dígitos e, as inferiores por polidactilia e sindactilia, podendo estar associadas à anomalia de órgãos, muito frequentemente relacionadas às alterações oculares, neurológicas, de face, cardíaca, pulmonares, de traqueia e laringe. Estima-se que a taxa de mortalidade das vítimas de talidomida seja em torno de 40 e 45%, com destaque para as anomalias cardíacas, renais e gastrointestinais (CASTILLA et al., 1996; VIANNA et al., 2011, 2013, 2015; VARGESSON, 2015).

A luta pelos direitos das vítimas da talidomida teve início na década de 1970. Nessa época, vários jornais impressos noticiaram em grande volume, tanto a ocorrência de casos e defeitos decorrentes do uso da talidomida, quanto de processos judiciais instaurados em várias partes do mundo contra os laboratórios produtores para o recebimento de indenizações pelas vítimas (MORO, 2017).

Diversas famílias se organizaram e iniciaram a busca por pessoas com malformações em todos os estados, veiculando a mídia impressa como meio de comunicação (SANTOS, 2018). Em 1973 foi criada na cidade de Porto Alegre, a Associação Brasileira das Vítimas da Talidomida (ABVT), formada por pais das vítimas, para dar suporte jurídico, médico, odontológico e psicológico às crianças (MORO, 2017; SANTOS, 2018; ABVT, 2019).

Em 1976 foi instaurado um processo judicial contra a União e três laboratórios produtores do medicamento, a Syntex do Brasil S.A., sucessor do Instituto Pinheiros; Laboratório Lafi Ltda; e Laboratório Americano de Farmacoterapia (Farmasa); no qual contemplou 146 crianças nascidas entre junho de 1956 e janeiro de 1966, e 106 crianças inseridas no decorrer a ação. As acusações decorreram da negligência e imprudência dos laboratórios, indicando falha técnica na retirada imediata dos medicamentos, bem como a falta de competência, inoperância de o governo promover a defesa e a proteção da saúde pública. Em 1983 o processo foi concluído, sob um acordo entre as partes, cabendo aos

laboratórios o pagamento de indenização e, por parte da União Federal, uma pensão vitalícia seguindo os critérios de natureza dos danos (SANTOS, 2018).

Antes desse acordo, entre os acusados e as vítimas, o governo federal sancionou em 20/12/1982, a Lei nº 7.070, que dispõe sobre a pensão especial vitalícia aos portadores de ‘Síndrome de Talidomida’, a ser concedida a todas as pessoas que requererem o benefício, o qual será pago mediante avaliação de perícia médica oficial (BRASIL, 1982).

A luta pela reforma do setor de saúde e redemocratização do País fez surgir amplo movimento social que buscava a reforma sanitária, defendendo a saúde como uma questão social e política a ser estabelecida no setor público. “A Constituição de 1988 deu ao SUS a responsabilidade de ordenar a formação dos recursos humanos em saúde” (PAIM et al., 2011). Nesse contexto, em 1992 foi criada a Associação Brasileira de Portadores da Síndrome de Talidomida (ABPST), com a premissa de resgatar os direitos das vítimas e obter condições mínimas para a convivência do cidadão com deficiência na sociedade (VIANNA, 2013; SANTOS, 2018; ABPST, 2019).

Segundo Santos (2018) houve demora no pagamento dos benefícios que, no contexto da crise econômica da época, contribuiu pouco para prover às pessoas com a síndrome. Em 1993 então, após protagonismo da ABPST na luta pelo reconhecimento, na mídia e junto ao governo, foi promulgada a Lei nº 8.686, de 20/07/1993, reajustando a pensão especial dos deficientes físicos portadores de ‘Síndrome de Talidomida’. A lei ainda determinou que tais pessoas tivessem prioridade no fornecimento de aparelhos de órtese, prótese e demais instrumentos de auxílio, bem como nas intervenções cirúrgicas e na assistência médica fornecidas pelo Ministério da Saúde, através do SUS (BRASIL, 1993b; SANTOS, 2018). Tal determinação foi reforçada através da Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde do Ministério da Saúde nº 97, de 30/07/1997 (BRASIL, 1997b).

Ao longo dos anos, alterações nos critérios a serem observados na concessão da pensão especial foram realizadas e normativas determinando o reajuste da pensão especial foram publicadas (BRASIL, 1982; 2001b, 2001c, 2004a, 2008).

Em 2002, o Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) publicou um Manual técnico com orientações e procedimentos a serem adotados nas perícias médicas, dentre as quais continham instruções sobre os casos de ‘Síndrome de Talidomida’, o qual passou por alterações em 2006, 2009 e em 2015 (BRASIL, 2002c, 2006, 2009 b, 2015c, 2015d).

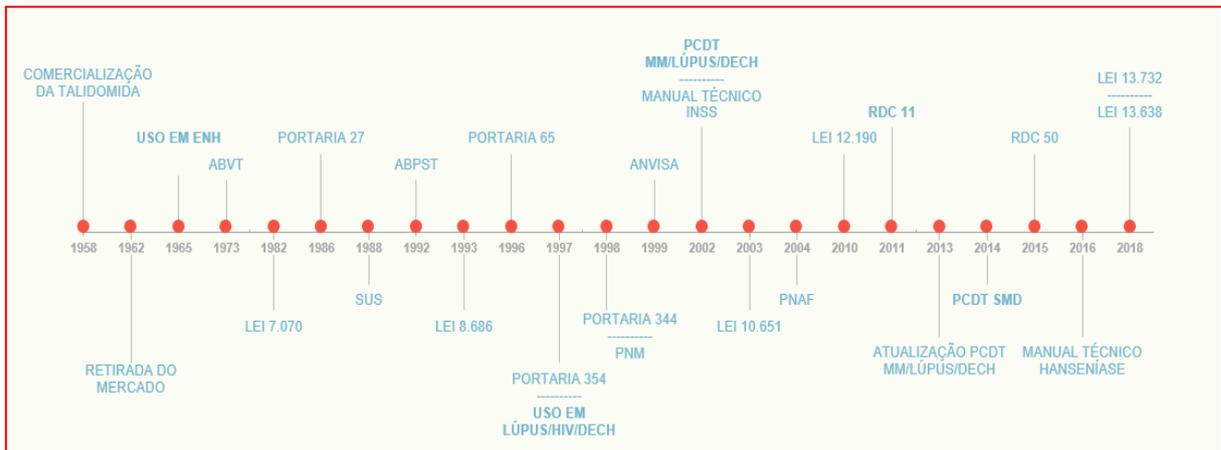
Já em 2010, foi promulgada a Lei nº 12.190, de 13/01/2010, que concede indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida, que

consiste no pagamento de valor único, multiplicado pelo número dos pontos indicadores da natureza e do grau da dependência resultante da deformidade física (BRASIL, 2010c, 2010d).

Mais recentemente, em 22/03/2018, após a necessidade por aumento da pensão ter sido levada ao senado pelo Projeto de Lei nº 504/2015 (SANTOS, 2018), foi sancionada a Lei nº 13.638, alterando a Lei nº 8.686/1993, que estabelece novo valor para a pensão especial devida à pessoa com deficiência física decorrente da ‘Síndrome de Talidomida’ (BRASIL, 2018c).

Dentre as legislações que contribuíram para a regulação da talidomida no SUS, a Figura 1 traz os principais marcos históricos que demonstram o importante avanço das políticas públicas para instituição da talidomida no setor público.

Figura 1 - Histórico da talidomida no Brasil



Fonte: O Autor.

Dado que o controle do uso da talidomida no Brasil é realizado exclusivamente pelo SUS, considerando a ocorrência de casos de embriopatia relacionados à talidomida e o alto consumo desse medicamento, torna-se importante estudar o controle e monitoramento do uso da talidomida no Brasil.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o controle do uso da talidomida no Brasil, na perspectiva da organização do acesso no Sistema Único de Saúde e das políticas públicas para a regulação.

2.2 Objetivos específicos

- Discutir o controle do uso da talidomida no Brasil, a partir da análise dos seguintes subtemas, bem como seus contextos e consequências:
 - Da organização do acesso e do perfil de utilização desse medicamento no SUS;
 - Do quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional;
 - Dos casos de embriopatia e da ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida.
- Identificar e comparar a estrutura e organização do monitoramento do uso no Brasil, em relação aos demais países que comercializam o medicamento.

3 METODOLOGIA

O estudo foi delineado como uma revisão de literatura, em que foram utilizados como base primária de buscas, estudos publicados na literatura e o histórico das legislações brasileiras relacionadas, direta ou indiretamente, à talidomida.

A busca na literatura foi realizada nas bases de dados do Pubmed, Web of Science, Catálogo de Teses & Dissertações da Capes até o dia 14 de outubro de 2018, da Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) até o dia 16 de fevereiro de 2019, com uso do descritor indexado “thalidomide”, disponível na base *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS).

A legislação brasileira foi consultada nas bases de dados do Sistema de Legislação da Saúde (SLegis), Sistema de Cadastro e Consulta de Legislações do SUS (LegiSUS), Portal da Legislação e Portal da Imprensa Nacional. Foram levantados registros entre Decreto, Decreto-Lei, Instrução Normativa, Lei, Medida Provisória, Orientação Interna, Portaria, Portaria Conjunta, Portaria Interministerial, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e Resolução (Apêndice A).

Dados de consumo de talidomida foram coletados por meio de solicitação direta ao Ministério da Saúde, através da Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011).

A estratégia para a análise do controle do uso da talidomida no Brasil está estruturada de duas formas:

Na **primeira etapa** foi realizada uma revisão da literatura, descrito na forma de revisão de escopo, com o objetivo de discutir o controle do uso da talidomida na perspectiva da organização do acesso e do perfil de utilização desse medicamento no SUS, do quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional, dos casos de embriopatia e da ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida, bem como seus contextos e consequências.

Adicionalmente à pesquisa primária na literatura, foram selecionados estudos utilizando os seguintes descritores disponíveis na base *Medical Subject Headings* (MeSH) e *Descritores em Ciências da Saúde* (DeCS): “hanseníase”, na versão inglês e português, combinado com “fatores socioeconômicos”, “socioeconômico”, “atenção primária à saúde”, e “eritema nodoso”. As buscas foram realizadas nas bases de dados do Scielo até 30 de março de 2019. Como critério de exclusão estava estudos de farmacocinética, estudos que tratavam de políticas internacionais, duplicados, não acessíveis, anais de congresso e resenhas.

Foram consultadas ainda algumas legislações brasileiras que tratavam ou estavam relacionadas à regulação da talidomida; dados epidemiológicos provenientes do Sistema de

Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde (OMS); protocolos, manuais e livros publicados pelo Ministério da Saúde (MS) e OMS, referentes às políticas públicas de acesso à atenção básica, do cuidado ao portador de hanseníase, à assistência farmacêutica, e ao tratamento com talidomida.

A seleção dos estudos foi realizada pelos títulos dos trabalhos, resumos e conteúdos completos, considerando a permissão de acesso, detalhados no Capítulo I desse documento.

Na **segunda etapa**, contemplada no Capítulo II desse documento, foi realizada uma revisão de literatura, com o objetivo de comparar o controle do uso da talidomida entre o Brasil e países que comercializam o medicamento, na perspectiva de identificar a estrutura e organização do monitoramento do uso. Para tanto, considerou-se como base da análise, parâmetros específicos da RDC Anvisa nº 11/2011.

De forma complementar à pesquisa primária na literatura, uma nova busca foi realizada na base de dados Pubmed, utilizando os descritores indexados “thalidomide” combinado com “leprosy”, “congenital abnormalities”, “guidelines”, “legislation, drug”, “drug and narcotic control”, “pharmacovigilance”, “contraceptive agents”, “drug approval” e “risk management”. Durante a análise, informações não encontradas na literatura foram pesquisadas em sites com domínio “org.”, “gov.” dos países.

4 CAPÍTULO I - O CONTROLE DA TALIDOMIDA NO BRASIL: ORGANIZAÇÃO, FRAGILIDADES E DESAFIOS PARA O ACESSO COM SEGURANÇA

Resumo

O medicamento talidomida retornou ao mercado mundial sob condições restritivas de comercialização e uso. No Brasil, mesmo após a instituição da Lei nº 10.651/2003 e da RDC nº 11/2011, ainda há ocorrência de casos de mulheres grávidas em uso de talidomida. O objetivo do estudo foi discutir o controle do uso da talidomida no Brasil, com base em uma revisão de escopo da literatura científica. Ao final, 51 estudos foram selecionados, relacionados aos seguintes subtemas: i) organização do acesso e uso da talidomida no sistema de saúde; ii) quadro epidemiológico e característica populacional das pessoas acometidas com hanseníase; iii) casos de embriopatia e ocorrência de gravidez em uso de talidomida. Os resultados demonstraram que o Brasil não possui informações sobre os usuários de talidomida, e que há inconsistência no credenciamento das unidades públicas que dispõem esse medicamento, em um País que possui um elevado consumo de unidades no SUS. Grande parte desse quantitativo é destinada ao tratamento de Eritema Nodoso Hanseníaco, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste, endêmicas para hanseníase. Essa doença é a única dentre as indicações clínicas aprovadas no Brasil que não possui Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas. O controle do uso da talidomida no Brasil apresenta falhas históricas de regulamentação e que, atualmente, estão vinculadas à organização e estrutura da atenção primária no País, bem como à falta de protagonismo do Ministério da Saúde e Anvisa em atuar no gerenciamento do processo de controle desse uso.

Palavras-Chave:

Talidomida; hanseníase; fatores socioeconômicos; socioeconômico; atenção primária à saúde; eritema nodoso.

Introdução

Desde o final da década de 1950, quando milhares de bebês foram vítimas da teratogenia, o controle do uso do medicamento talidomida é tema de relevância internacional. Tal fato desencadeou investimentos no setor público e na indústria farmacêutica, no intuito de promover maior segurança e monitoramento da produção, comercialização e uso, tendo em vista às novas indicações clínicas publicadas na literatura (MORO, 2017).

Setenta anos depois, é possível afirmar que todas as lições foram aprendidas e a população está protegida de tal tipo de tragédia? Os casos de mulheres grávidas em uso de talidomida, ocorridos nos últimos anos no Brasil, indica que ainda há motivos para que o tema do controle do uso de talidomida esteja em pauta.

A partir de 1998, países como os EUA passaram a realizar o controle dos pacientes em uso desse medicamento através de sistema informatizado de monitoramento, criado pelo laboratório produtor e, apesar de o medicamento ter sido aprovado para Eritema Nodoso Hansênico (ENH), o maior volume de distribuição registrado foi para Mieloma Múltiplo (MM) (BRANDENBURG et al., 2017; UHL et al., 2006). De forma semelhante, alguns países da Europa e o Japão também registraram como principal uso o MM (CRIJNS et al., 2014; OOBA; SATO; KUBOTA, 2010).

No Brasil, a talidomida é destinada ao tratamento de ENH, úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV-Aids, Doença do Enxerto Contra Hospedeiro, Lúpus Eritematoso, MM e Síndrome Mielodisplásica (BRASIL, 2015a). O atendimento das pessoas acometidas com essas doenças é realizado no âmbito do SUS (BRASIL, 2011g), o qual deve estar organizado e estruturado em conformidade com as normativas de regulação vigentes no País, bem como dispor de capacidade técnica para atender ao previsto nos protocolos clínicos e manuais técnico-operacionais.

Esse artigo se propôs a discutir o controle do uso da talidomida no Brasil, a partir da análise da organização do acesso e do perfil de utilização desse medicamento no SUS, do quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional, dos casos de embriopatia e da ocorrência de gravidez durante o uso da talidomida, bem como seus contextos e consequências.

Método

O estudo foi delineado como uma revisão de escopo. Essa técnica compreende “mapear” os estudos relevantes em determinada área de interesse, identificando os principais conceitos, teorias, fontes de evidências e lacunas na pesquisa. Visa a uma compreensão mais ampla do fenômeno em análise e são ideais para questões que utilizam várias metodologias de pesquisa, por meio de seleção sistemática, coleta, sumarização do conhecimento e interpretação analítica (LEVAC; COLQUHOUN; O'BRIEN, 2010).

Foram previamente selecionados todos os artigos publicados nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Catálogo de Teses & Dissertações da Capes até o dia 14 de outubro de 2018; e na base da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

(Lilacs) até o dia 16 de fevereiro de 2019, utilizando o descritor indexado “thalidomide”. Na base Scielo, até 30 de março de 2019, utilizou-se o descritor indexado e sua versão em inglês, “hanseníase”, combinado com: “fatores socioeconômicos”, “socioeconômico”, “atenção primária à saúde”, e “eritema nodoso”.

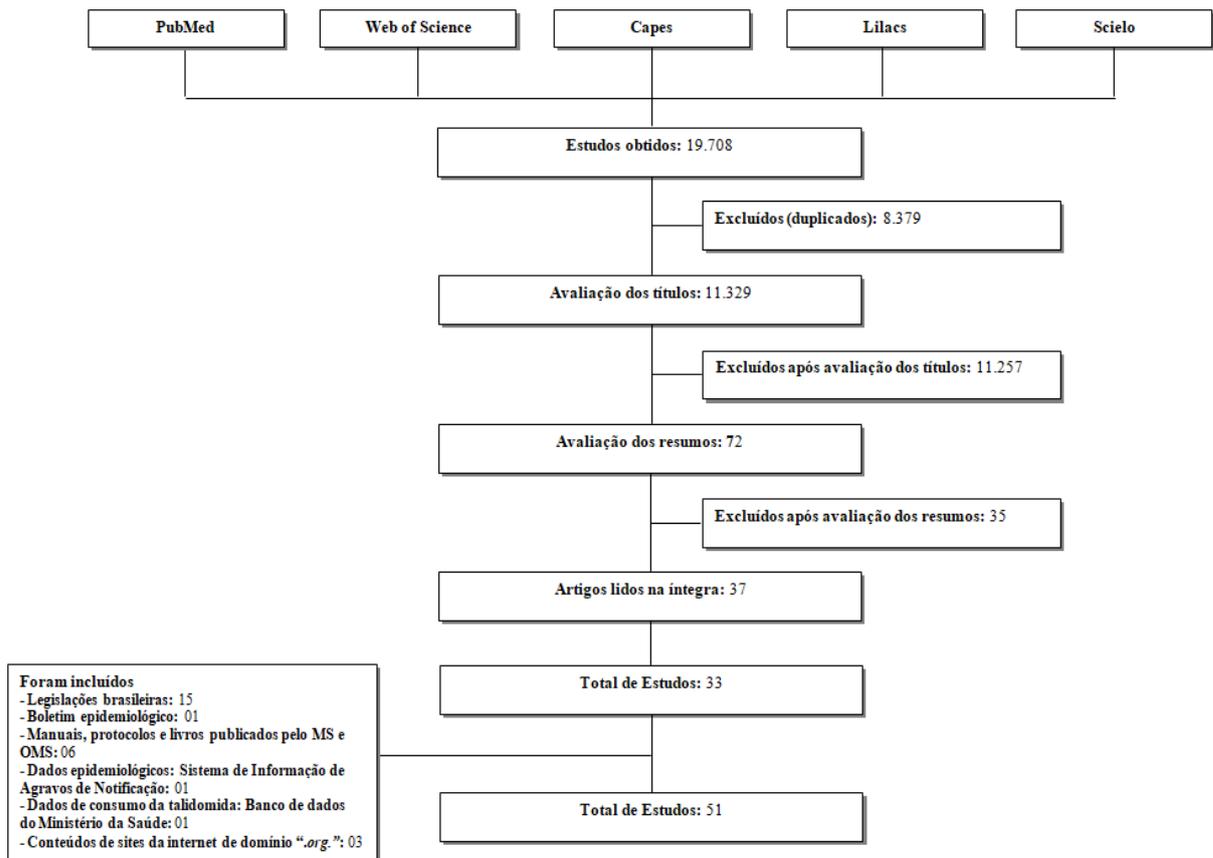
Os critérios de inclusão definidos na seleção foram estudos que tratavam de assuntos relacionados aos seguintes subtemas, no contexto brasileiro: i) organização do acesso e uso da talidomida no sistema de saúde; ii) quadro epidemiológico e a característica populacional das pessoas acometidas com hanseníase; iii) casos de embriopatia e ocorrência de gravidez em uso de talidomida. Os critérios de exclusão foram ensaios clínicos, estudos de farmacocinética, estudos que tratavam de políticas internacionais, duplicados, não acessíveis, anais de congresso e resenhas.

Foram consultados também: legislações brasileiras que estavam relacionadas à regulação da talidomida; dados epidemiológicos provenientes do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), do Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde e da Organização Mundial de Saúde (OMS); protocolos, manuais e livros publicados pelo Ministério da Saúde (MS) e OMS, referentes às políticas públicas de acesso à atenção básica, do cuidado às pessoas acometidas com a hanseníase, à assistência farmacêutica, e ao tratamento com talidomida. Adicionalmente, dados de consumo de talidomida foram coletados por meio de solicitação direta ao Ministério da Saúde, através da Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011).

Resultados

Nas bases de dados consultadas foram encontrados 19.708 estudos, dos quais foram incluídos 23 artigos publicados em periódicos científicos e três trabalhos de pós-graduação *strictu sensu*. Foram incluídos ainda seis protocolos, manuais e livros publicados pelo Ministério da Saúde e Organização Mundial da Saúde, um boletim epidemiológico, treze legislações, dados provenientes de dois bancos de dados do Ministério da Saúde, três conteúdos de sites da internet de domínio “.org”, os quais direcionaram as discussões sobre a talidomida no contexto brasileiro, totalizando 51 documentos que atenderam aos critérios de inclusão (Figura 2).

Figura 2 - Fluxograma para o tratamento dos estudos durante o processo de revisão



Fonte: O Autor.

Organização do acesso à talidomida no sistema de saúde

No ano de 1958 a talidomida adentrou o mercado brasileiro para o tratamento de diversas condições clínicas, e permaneceu até 1962, quando sua comercialização foi suspensa em função dos casos de teratogenia (MORO, 2017).

Em 1965, o uso de talidomida no Brasil foi autorizado para o tratamento de ENH (PENNA et al., 2005). No entanto, normativas que esboçaram o controle da talidomida no País só foram publicadas décadas depois, tais como a Portaria nº 354, de 15/08/1997, que regulamentou o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida, e a Portaria nº 344, de 12/05/1998, que aprovou o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, dentre eles a talidomida (BRASIL, 1997a, 1998b).

Foi com a promulgação da Lei nº 10.651, de 16/04/2003 que se tornou obrigatório o controle e fiscalização da talidomida no Brasil, o que possibilitou a reformulação da Portaria nº 354/1997 para a atual Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) da Agência Nacional de

Vigilância Sanitária (Anvisa) nº 11, de 22/03/2011. A publicação dessa normativa foi reflexo da articulação da sociedade, que teve como base os processos regulatórios de outros países e que, ao final, resultou em responsabilidade compartilhada entre o laboratório produtor, gestor em saúde, profissional de saúde e usuário do medicamento (BRASIL, 2003b, 2011g).

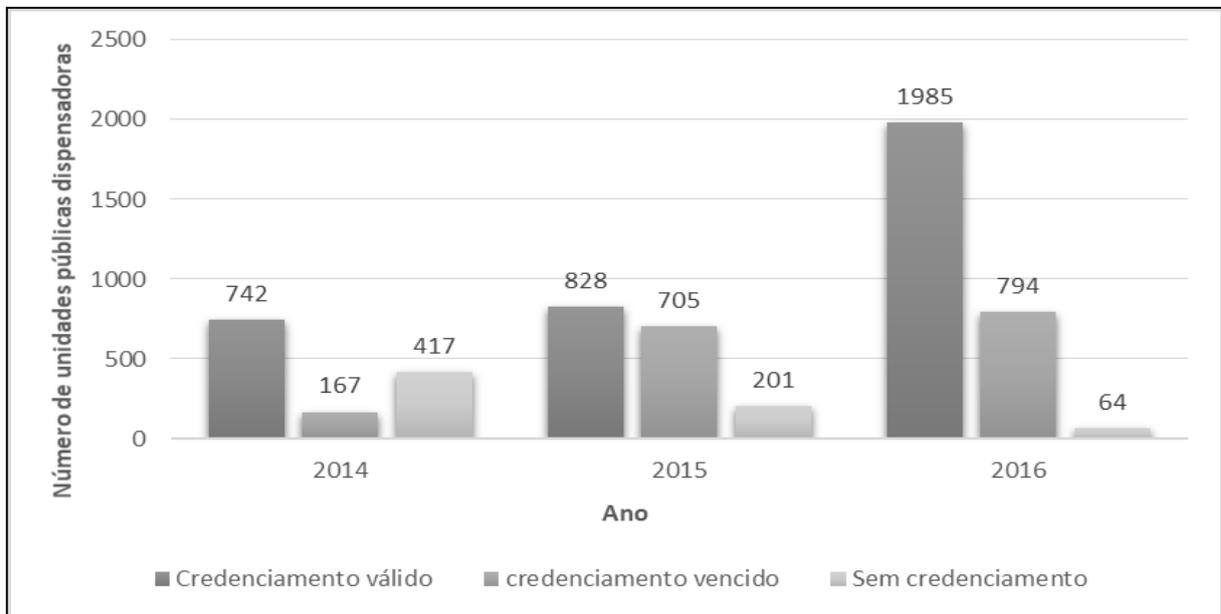
Após a instituição dessas normativas, a organização do acesso à talidomida no SUS se deu da seguinte forma: i) o medicamento passou a ser produzido exclusivamente por laboratório oficial e adquirido de forma centralizada pelo MS, em atendimento somente aos programas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS); ii) o MS passou a distribuir o medicamento para as Secretarias Estaduais de Saúde (SES), conforme consumo da rede pública; iii) a Assistência Farmacêutica (AF) estadual ficou responsável pela distribuição do medicamento para as unidades públicas que possuíssem credenciamento válido; iv) a autoridade sanitária local deveria obrigatoriamente cadastrar os médicos prescritores e credenciar as unidades públicas de saúde, considerando o cumprimento de requisitos como: possuir documentos necessários ao seu funcionamento, licença sanitária atualizada, instalações adequadas às legislações vigentes, além de farmacêutico responsável, e profissionais treinados sobre atividades de controle, devendo esse credenciamento ser revalidado com periodicidade anual; v) adicionalmente, a talidomida passou a ser dispensada somente por farmacêutico, o qual ficou responsável por todas as atividades referentes ao serviço farmacêutico dentro da unidade pública credenciada; e, por fim, vi) para que o usuário do SUS tivesse acesso à talidomida, deveria apresentar no momento da dispensação a ‘notificação de receita de talidomida’ e o ‘termo de responsabilidade e esclarecimento’ preenchidos e assinados pelo médico cadastrado e usuário (BRASIL, 2011g).

No intuito de capacitar profissionais quanto ao cumprimento da RDC nº 11/2011, a Anvisa iniciou, ainda em 2011, um treinamento nacional (BRASIL, 2011b) que teve continuidade até o ano de 2014, atingindo todos os estados da federação (BRASIL, 2011c). A partir desse ano, realizou as ações juntamente com o MS, promovendo em 2015 o I Encontro Nacional sobre o controle da talidomida; a publicação de materiais de educação para profissionais de saúde e usuários; a realização em 2016 de visitas técnicas a vários estados para auxiliar na organização do serviço; e o mapeamento, entre os anos de 2014 e 2016, de todas as unidades públicas dispensadoras de talidomida no país, junto às autoridades sanitárias locais, no intuito de compreender a organização do acesso (BRASIL, 2016a).

Em referência ao mapeamento das unidades públicas nos estados, os dados reportados compreenderam unidades inseridas na atenção primária e na atenção especializada. Observou-se que havia unidades que tinham credenciamento válido, credenciamento vencido,

depois de expirada a validade de um ano, e as que dispensavam a talidomida, mas que não possuíam credenciamento (Figura 3).

Figura 3 - Número de unidades públicas dispensadoras de talidomida no Brasil entre 2014 e 2016



Fonte: Brasil, 2019d.

Em 2014, 1.326 unidades foram identificadas, distribuídas em 22 estados da federação. No ano seguinte houve um aumento para 1.734 unidades em 26 estados e, em 2016, 2.843 unidades em 22 estados. Não houve retorno de todas as unidades federativas, algumas justificadas pela inexistência de registros por parte da autoridade sanitária local (BRASIL, 2019d).

Observou-se que houve um aumento de unidades públicas com credenciamento válido, expressivamente em 2016. As unidades com credenciamento vencido também aumentaram nos três anos avaliados. Houve ainda uma diminuição considerável, mas não por completo, daquelas que dispensavam o medicamento sem autorização da autoridade sanitária local.

Perfil da aquisição e distribuição da talidomida no Brasil

Desde a década de 1960 se busca conhecer os benefícios da talidomida em diferentes condições clínicas (LARY et al., 1999; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). Em 1965, após descoberta da eficácia da talidomida no tratamento de ENH (PENNA et al., 2005), o Brasil destinou o uso exclusivamente para hanseníase (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). Na década de 1990, ampliou-se o tratamento para lúpus eritematoso, úlceras aftoides

em pacientes portadores de HIV-Aids e doença do enxerto contra hospedeiro; na década de 2000 para mieloma múltiplo e, em 2015, para síndrome mielodisplásica (MORO, 2017; VIANNA, 2013).

A talidomida consta do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename), a qual faz parte do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica (Cesaf).

O Cesaf destina-se à garantia do acesso equitativo a medicamentos e insumos para prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de doenças, agravos ou condições de perfil endêmico, com importância epidemiológica, impacto socioeconômico ou que acometem populações vulneráveis, contemplados em programas estratégicos de saúde do SUS (BRASIL, 2018a).

As recomendações sobre o uso da talidomida foram publicadas pelo MS, por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) ou Manuais Técnicos e, as questões de controle e fiscalização, pela Anvisa. As indicações clínicas foram atualizadas pela RDC nº 50, em 11/11/2015 (Quadro 1).

Quadro 1 - Indicações clínicas aprovadas para uso da talidomida no Brasil

Indicação clínica	Informações técnicas	Descrição do Manual ou PCDT	Normativa vigente
Eritema Nodoso Hansênico	A talidomida é o medicamento de primeira escolha no tratamento. Alternativas terapêuticas: prednisona e pentoxifilina.	Manual técnico-operacional que dispõe sobre as Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública.	Portaria de Consolidação nº 2, 28/09/2017
Úlceras aftoides em pacientes com HIV/Aids	-	Protocolo de Assistência Farmacêutica em pacientes com HIV/Aids.	Portaria de Consolidação nº 6, 28/09/2017
Lúpus Eritematoso	A talidomida não é um dos medicamentos de primeira escolha no tratamento. Alternativas terapêuticas: cloroquina, hidroxicloroquina, metilprednisolona, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, metotrexato.	Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.	Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde/MS nº 100, 07/02/2013
Doença do Enxerto Contra Hospedeiro	Uso em pacientes refratários ao tratamento de primeira linha com corticoides.	Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença do Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo.	Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde/MS nº 298, 21/03/2013
Mieloma Múltiplo	Uso como tratamento de primeira linha ou em pacientes refratários.		
Síndrome Mielodisplásica	Uso em pacientes refratários à eritropoietina.	Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de uso da talidomida para Síndrome Mielodisplásica.	Portaria da Secretaria de Atenção à Saúde nº 493, 11/06/2015

Fonte: O Autor.

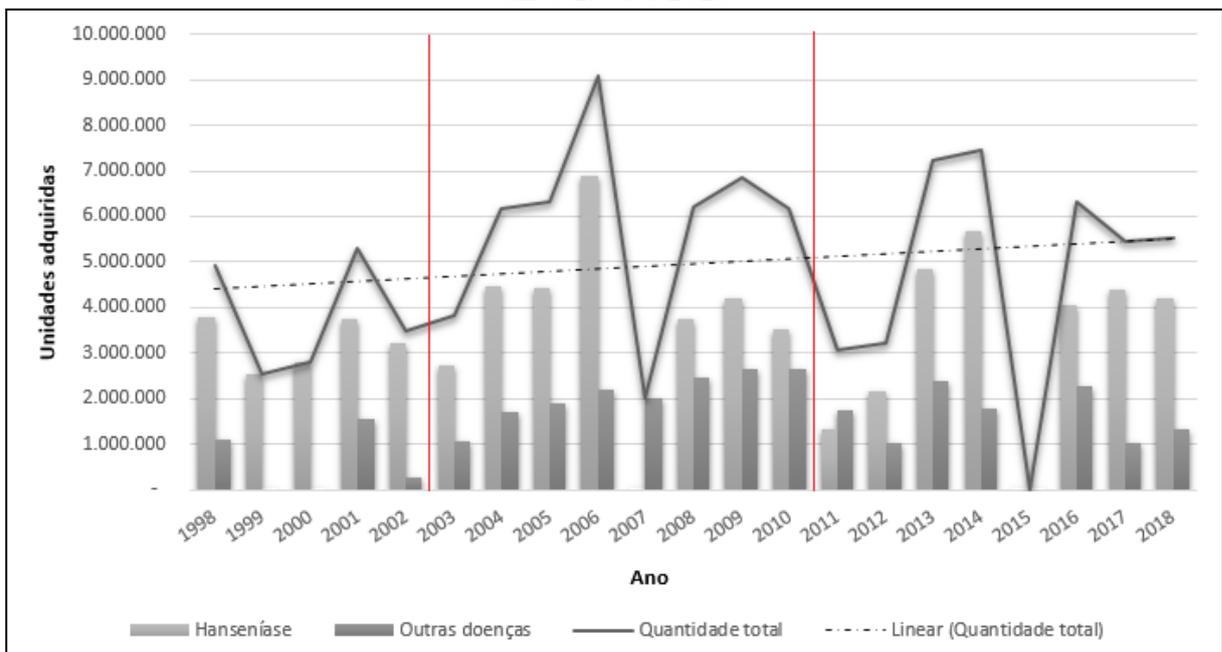
Nesse âmbito, ambos os órgãos federais (MS e Anvisa) seguem as prerrogativas das legislações vigentes com recomendações para atendimento dos usuários na rede pública e estruturação dos serviços, com destaque para a Lei nº 10.651/2003, RDC nº 11/2011, Lei nº

12.401, de 28/04/2011, que altera a Lei nº 8.080, de 19/09/1990, a qual dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do SUS, e o Decreto nº 7.508, de 28/06/2011, que regulamentou a Lei nº 8.080, o qual dispõe sobre a organização do SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências (BRASIL, 2003b, 2011e 2011f, 2011g).

Segundo o Art. 15 da RDC nº 11/2011 cabe ao MS a criação e manutenção do “Cadastro Nacional de Usuários do Medicamento à Base de Talidomida”, que dispõe de informações detalhadas do usuário, do prescritor e dispensador, além do tratamento. Entretanto, o MS ainda não possui esse banco de dados (BRASIL, 2019d). Ou seja, não há informações disponíveis no MS sobre o registro dos pacientes na rede pública, bem como do processo de controle da dispensação.

A informação que revela o consumo de talidomida na rede pública são os registros de compra desse medicamento (BRASIL 2019d). Entre os anos de 1998 e 2018 o MS adquiriu junto à Fundação Ezequiel Dias (Funed), único laboratório público produtor do medicamento no Brasil, 103.889.280 comprimidos, dos quais 70% foram destinados ao programa de hanseníase (Figura 4).

Figura 4 - Unidades de talidomida 100mg comprimido adquiridas pelo Ministério da Saúde brasileiro para o tratamento de hanseníase e outras condições clínicas, entre os anos 1998 e 2018



Fonte: Brasil, 2019d. (Hanseníase - Eritema Nodoso Hansênico; Outras condições clínicas - lúpus, mieloma múltiplo, úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV-AIDS, doença do enxerto contra hospedeiro e síndrome mielodisplásica).

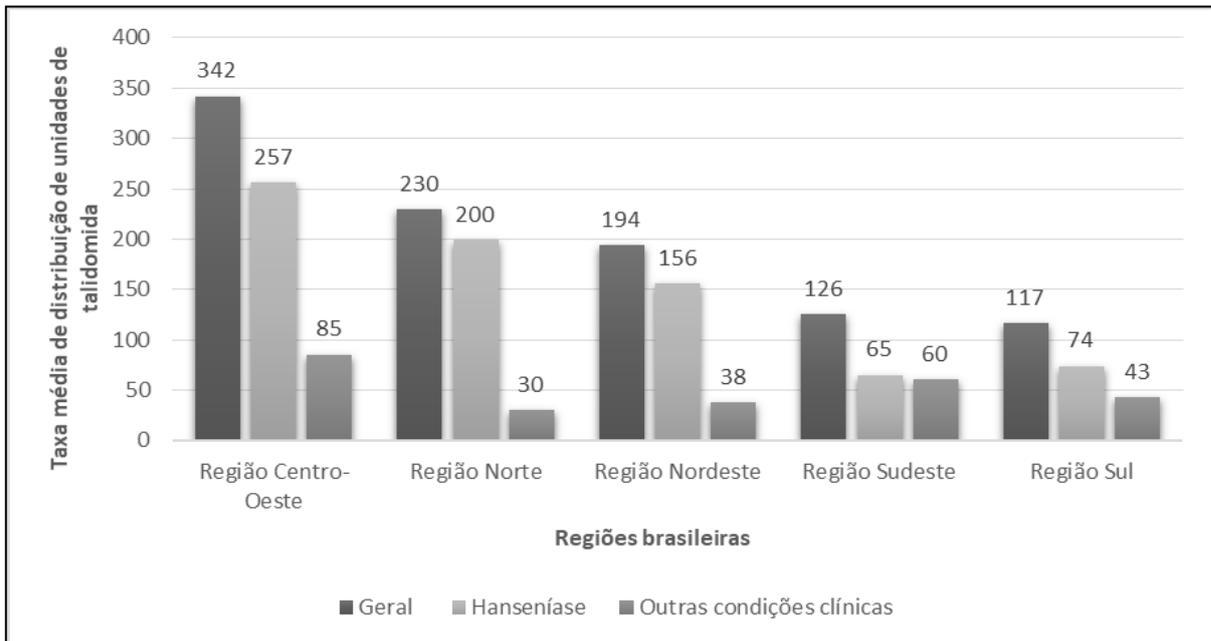
Entre os anos de 1998 e 2002, em que estavam vigentes a Portaria nº 354/1997 e a Portaria nº 344/1998, foram adquiridos 19.031.520 de comprimidos de talidomida, uma média de 3,8 milhões de comprimidos consumidos anualmente. Desse total, cerca de 85% foram destinados ao tratamento de pacientes com ENH (16.092.960 comprimidos).

No período, compreendido entre 2003 e 2010, houve um aumento no quantitativo adquirido para 46.591.680 de comprimidos, o que representou cerca de 5,8 milhões de comprimidos/ano, 53% a mais que no período anterior. Apesar de o ENH ser a indicação clínica que mais consumiu a talidomida (64% desse montante), houve um aumento expressivo para as outras condições clínicas (lúpus, mieloma, úlceras aftoides em pacientes com HIV-Aids e doença do enxerto contra hospedeiro) em 253,5% no consumo médio anual. Esses anos foram marcados pela promulgação da Lei nº 10.651/2003, que tornou obrigatório o controle do uso da talidomida.

De 2011 a 2018, houve uma diminuição do quantitativo adquirido, quando comparado aos últimos oito anos, apesar de em 2015 ter sido ampliado o uso para síndrome mielodisplásica: foram 38.266.080 de comprimidos, numa média anual de 4,7 milhões de comprimidos, ou seja, cerca de 18% a menos. Novamente observa-se que o programa de hanseníase manteve a maior carga de consumo, em torno de 70% do total adquirido (26.691.840 comprimidos).

Segundo o MS, de 2011 a 2018 foram distribuídos 27.230.440 de comprimidos de talidomida, dos quais 19.004.080 de comprimidos destinaram ao atendimento dos pacientes com ENH. A taxa média de distribuição de talidomida entre as regiões brasileiras está demonstrada na Figura 5. As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste foram as que apresentaram as maiores taxas. A taxa média de distribuição de talidomida para ENH em relação às demais condições clínicas foi predominante em todas as regiões.

Figura 5 - Taxa média de distribuição de unidade de talidomida 100 mg comprimido/10 mil habitantes entre as regiões brasileiras, nos anos de 2011 a 2018



Fonte: Brasil, 2019d. Número médio de talidomida 100 mg comprimido no estado entre 2011 e 2018/população total média no estado entre 2011 e 2018 por 10.000 habitantes. (Hanseníase - Eritema nodoso hansênico; Outras condições clínicas - lúpus, mieloma múltiplo, úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV-AIDS, doença do enxerto contra o hospedeiro e síndrome mielodisplásica).

Quadro epidemiológico da hanseníase e característica populacional

A relação do consumo de talidomida com o tratamento para ENH indica a necessidade de analisar o quadro epidemiológico e demográfico da hanseníase no Brasil.

A hanseníase é uma doença infectocontagiosa e de evolução crônica, em que os casos diagnosticados são classificados conforme a forma clínica (indeterminada, tuberculoide, dimorfa ou virchowiana) e no número de lesões cutâneas (multibacilar ou paucibacilar) (BRASIL, 2016d; COSTA et al., 2018).

A eliminação da hanseníase como problema de saúde pública foi conquistada ao nível mundial em 2000 e, em muitos países, até 2005, baseado nas Estratégias Globais da OMS, implementadas desde a introdução da poliquimioterapia na década de 1990. O Brasil, no entanto, não atingiu a meta global de menos de um caso por 10.000 habitantes até o ano de 2015 (OMS, 2016).

A mais recente estratégia da OMS (2016-2020) visa à detecção precoce da hanseníase e tratamento imediato, para evitar a incapacidade de grau 2 (IG2) e reduzir a transmissão da doença, com promoção da inclusão social e combate à discriminação. Assim, a meta é não ter incapacidades em crianças diagnosticadas com hanseníase, uma taxa de IG2 de menos de um caso por milhão de habitantes, e que nenhum país permita a discriminação por

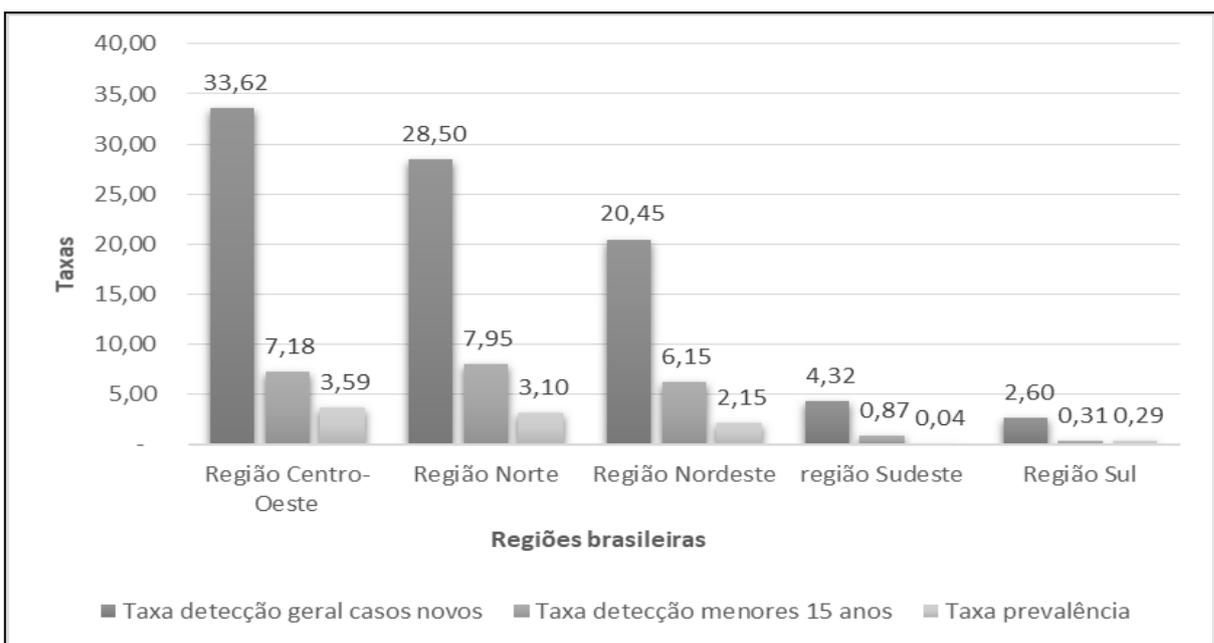
hanseníase. Para isso, nos países em que a hanseníase é endêmica, é fundamental o fortalecimento das parcerias do governo (OMS, 2016).

Segundo a OMS, só em 2017, o Brasil juntamente com a Índia e Indonésia, contribuíram com 80,2% da carga global de novos casos de hanseníase. Do total de 210.671 casos novos reportados por 150 países naquele ano, a uma taxa de detecção geral de 2,77 casos por 100 mil habitantes, 26.875 casos novos eram brasileiros. Isso representou uma taxa de detecção geral de casos novos de 12,94/100 mil habitantes, considerada alta. Em menores de 15 anos foram 1.718 casos novos registrados, a uma taxa de detecção de 3,72/100 mil habitantes, também considerada alta (BRASIL, 2017a; WHO, 2018).

Outro dado relevante de se pontuar, baseado na meta da OMS é que, em 2017, a taxa de IG2 no Brasil foi de 8,30/1 milhão de habitantes, sinalizando o diagnóstico tardio na população. Apesar de cerca de 80% dos casos alcançarem a cura, a taxa de prevalência registrada foi de 1,35/10 mil habitantes (BRASIL, 2017a; WHO, 2018).

No Brasil, todos os estados possuem casos de pessoas acometidas com a hanseníase. No entanto, as regiões do Centro-Oeste, Norte e Nordeste se destacam por serem áreas de maior risco e, conseqüentemente, com elevadas taxas de detecção geral de casos novos, em menores de 15 anos e taxa de prevalência, conforme apresentado na Figura 6 (BRASIL, 2017a).

Figura 6 - Taxas de detecção geral de casos novos, taxas de detecção em menores de 15 anos e taxa de prevalência, por 10 mil habitantes, entre as regiões brasileiras, em 2017



Fonte: Brasil, 2017a. Taxa de detecção geral de casos novos: Número de novos casos de hanseníase na região em 2017/população total da região em 2017 por 100.000 habitantes; Taxa de detecção em menores de 15 anos:

Número de novos casos de hanseníase em crianças menores de 15 anos na região em 2017/população total de crianças menores de 15 anos na região em 2017 por 100.000 habitantes; Taxa de prevalência: Número de casos de hanseníase em tratamento na região em 2017/população total da região em 2017 por 10.000 habitantes.

O atendimento das pessoas acometidas com hanseníase é realizado no âmbito do SUS e o tratamento básico é fornecido a adultos e crianças de acordo com a classificação operacional. Em decorrência da presença do bacilo, algumas pessoas podem ter alterações no sistema imunológico e desenvolver episódios reacionais, os quais surgem antes, durante ou depois do tratamento básico. As reações podem ser do tipo 1, caracterizadas por lesões avermelhadas e descamativas, ou tipo 2, com a presença de nódulos subcutâneos dolorosos (BRASIL, 2016d, 2017b).

O ENH, uma manifestação frequente da reação tipo 2, ocorre somente em pacientes multibacilares e que apresentam hanseníase do tipo virchowiana ou dimorfa. Estima-se que 37% dos casos com hanseníase multibacilar apresentem ENH (COSTA et al., 2018). Em números absolutos, isso representou em 2017, por exemplo, 8.993 pessoas em todo país, do total de 24.306 casos diagnosticados com hanseníase multibacilar (BRASIL, 2017a).

Casos de embriopatia e ocorrência de gravidez em uso de talidomida

Sintetizado no final da década de 1950, pela Chemie Grünenthal, a talidomida teve uma rápida ascensão no mercado mundial como um sedativo seguro. A ausência de efeitos colaterais e a diversidade de condições clínicas para as quais esse medicamento estava indicado fizeram com que o laboratório produtor alcançasse vendas em 46 países (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999; SANTOS, 2018; SOUZA; VANDERLEI; FRIAS, 2017).

No entanto, uma vez estabelecida à associação entre as malformações congênitas e o uso da talidomida, o medicamento foi retirado do mercado, entre 1961 e 1963, e cerca de 10 mil bebês foram vítimas em todo o mundo. Os principais defeitos identificados foram nos membros, no coração, ouvidos e olhos (BOSCH, 2012; KOWALSKI et al., 2015; OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999).

A identificação de crianças com embriopatia, decorrente dos efeitos da talidomida, segue alguns padrões essenciais, que a diferencia de outras doenças congênitas. O fenótipo pode ser definido como qualquer efeito bilateral de redução de membros superiores e/ou inferiores do pré-axial e/ou focomelia (CASTILLA et al., 1996; KOWALSKI et al., 2015; VIANNA, 2013).

Uma descoberta importante foi que o tipo de anomalia presente está relacionado com o dia em que a talidomida foi utilizada na gravidez sendo que qualquer dose pode causar defeitos congênitos (KOWALSKI et al., 2015).

No Brasil, foram identificados até 1965, cerca de 300 casos de malformações causadas pela talidomida (OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999). Gollop, Eigier e Guidugli Neto (1987) relataram o caso de uma mulher que apresentou hanseníase e necessitou fazer uso da talidomida, a qual utilizou até o 35º dia de gestação. Depois de identificada a focomelia grave, o casal decidiu interromper a gestação (GOLLOP; EIGIER; GUIDUGLI NETO, 1987; JONES, 1994).

Entre os anos de 1969 e 1995 foram relatados 34 casos na América do Sul, dos quais 33 casos eram brasileiros. Em 10 casos, reportados ao Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformação Congênita (ECLAMC), todas as mulheres tiveram hanseníase e usaram a talidomida durante a gravidez (CASTILLA et al., 1996).

Em 2005 e 2006 três casos foram registrados no Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre, ocorridos em Rondônia, Rio Grande do Sul e Maranhão. Em dois casos as mulheres utilizaram a talidomida prescrita para outra pessoa (SCHULER-FACCINI et al., 2007).

O ressurgimento de embriopatia levou um grupo de pesquisadores a realizar uma vigilância proativa, entre 2000 e 2008, em alguns hospitais do País para identificar defeitos no nascimento compatíveis com fenótipo de embriopatia da talidomida (*thalidomide embryopathy phenotype - TEP*). Observou-se que o método foi sensível e viável, já que a investigação clínica permitiu identificar dois casos de recém-nascidos com TEP, no mesmo hospital no nordeste brasileiro. Apesar de não ter sido comprovado o uso de talidomida pelas mães, os investigadores associaram o aumento de TEP com a disponibilidade de talidomida e a frequência de casos de hanseníase (VIANNA et al., 2011).

Esse mesmo estudo foi replicado para todos os nascimentos no país entre 2005 e 2010, utilizando dados de prevalência da hanseníase e de distribuição de talidomida no mesmo período. Houve correlação direta entre a quantidade distribuída e número de crianças nascidas com TEP, sugerindo a necessidade de medidas educativas de emergência para o uso seguro do medicamento (VIANNA et al., 2015).

Em 2013, mais dois casos foram identificados. Em ambos, a exposição à talidomida foi em decorrência do tratamento para ENH (VIANNA, 2013; VIANNA et al., 2013). O quadro 2 abaixo apresenta um panorama dos casos registrados no Brasil.

Quadro 2 - Casos relatados de embriopatia registrados no Brasil, no período de 1965 a 2010

Ano	Estado/Região	Casos relatados	Referências
Até 1965	-	Cerca de 300 casos em todo o Brasil. O medicamento retirado do mercado em 1962.	OLIVEIRA; BERMUDEZ; SOUZA, 1999
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.	GOLLOP; EIGIER; GUIDUGLI NETO, 1987
1988	São Paulo	Um caso identificado pelo Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan)	BRASIL, 2014
1992	-	21 casos identificados pelo Morhan e por uma Televisão Inglesa (<i>Yorkshire Television</i>) e 26 casos identificados após a transmissão do documentário " <i>Thalidomide: the drug that came back</i> ".	BRASIL, 2014; CUTLER, 1994; JONES, 1994
1993	-	65 casos identificados pelo Morhan e pela Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida (ABPST).	BRASIL, 2014
1996	-	33 casos identificados nos estados de SP, RJ, MG, PE, BA, AM, PA, PR e RS. 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.	CASTILLA et al., 1996
1998	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo masculino, com malformações nos membros superiores e inferiores. A mulher fez tratamento para hanseníase em 1995 e apresentou ENH. No entanto, não se lembrava da dose exata e por quanto tempo usou a talidomida durante a gravidez.	VIANNA, 2013; VIANNA et al., 2013
2005	Rondônia	Nascimento de uma criança do sexo masculino com malformações 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.	BRASIL, 2014; SCHULER-FACCINI et al., 2007
2006	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo feminino com malformações nos membros superiores e inferiores. Morreu em função de cardiopatia congênita grave. A mulher fazia uso de talidomida para tratamento de ENH desde 2003. O caso foi notificado ao DEVEP do MS. Foram realizadas visitas técnicas para investigar o caso.	BRASIL, 2014; SCHULER-FACCINI et al., 2007
2006	Rio Grande do Sul	Nascimento de gêmeos do sexo masculino com malformações. O primeiro morreu em função de defeitos no trato urinário e hipoplasia pulmonar. O segundo apresentou defeitos 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 do MS. Foram realizadas visitas técnicas para investigar o caso.	BRASIL, 2014; SCHULER-FACCINI et al., 2007
2007	Nordeste	Dois casos identificados com TEP, apesar de não ter sido comprovado o uso de talidomida pelas mulheres.	VIANNA et al., 2011

2010	Maranhão	Nascimento de uma criança do sexo feminino com malformações nos membros superiores e inferiores. A mulher fazia uso de talidomida para tratamento de ENH há um ano. Como não fazia uso de contraceptivos, a talidomida foi suspensa. Entretanto, usou alguns comprimidos que tinha em casa antes de saber que estava grávida.	VIANNA, 2013; VIANNA et al., 2013
------	----------	---	-----------------------------------

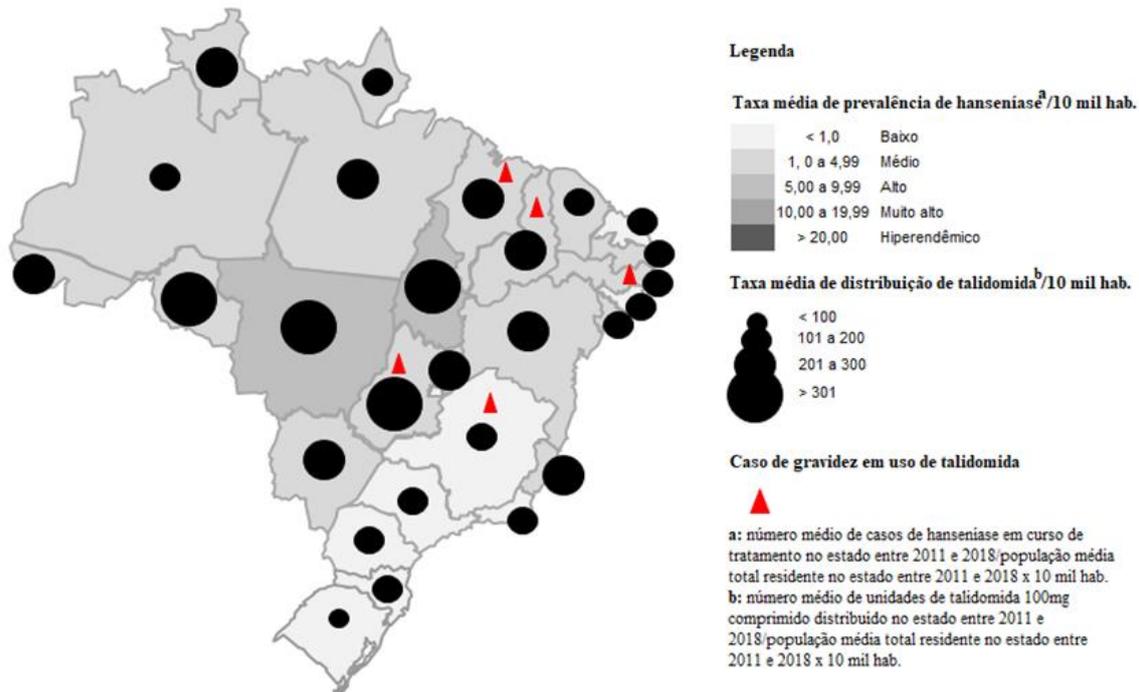
Fonte: O Autor.

Em cumprimento à Lei nº 7.070, de 20/12/1982, e à Lei nº 12.190, de 13/01/2010, o Brasil deve, respectivamente, conceder pensão especial vitalícia e indenizar por dano moral as pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida (BRASIL, 1982, 2010d). Entretanto, observou-se que desde a comercialização do medicamento no Brasil, a literatura pouco relatou os casos identificados com malformação congênita e sua correlação com o uso de talidomida, quando se compara aos benefícios concedidos pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS). Santos (2018) apontou que foram identificadas 1.073 vítimas de talidomida referentes aos casos ocorridos até 2010, indenizadas pelo governo federal, que se distribuem por todas as regiões do país: 27 no Norte, 143 no Nordeste, 150 no Centro-Oeste, 533 no Sudeste e 220 no Sul.

No entanto, a literatura tem dado pouca atenção aos casos de malformação congênita e sua correlação com o uso da talidomida. Entre os anos de 2015 e 2018 cinco novos casos de ocorrência de gravidez em uso de talidomida foram notificados ao MS e à Anvisa, os quais estão sob investigação. Em 2015, no estado do Piauí, em 2017 nos estados do Maranhão e de Pernambuco e, em 2018, em Goiás e Minas Gerais (BRASIL, 2019d).

Ou seja, desde a publicação da RDC nº 11/2011 até os dias atuais, cinco casos foram identificados no Brasil, dos quais quatro ocorrências pertencem a duas regiões endêmicas para casos de hanseníase, e com altas taxas de consumo de talidomida, a região Nordeste e a região Centro-Oeste (Figura 7).

Figura 7 - 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: a: Brasil, 2017a; b: Brasil, 2019d.

Discussão

A análise de documentos e da literatura referente ao uso de talidomida no Brasil nos últimos anos indica que há duas questões extremamente preocupantes e importantes que emergem dos dados: por um lado, o controle da distribuição e uso da talidomida propriamente dito e, por outro, o controle da hanseníase como um fator desencadeante do uso da talidomida.

O presente estudo revela que o Brasil demorou quase meio século para regulamentar o uso da talidomida. A análise do perfil do uso desse medicamento demonstra que, embora a talidomida seja indicada para o tratamento de diversas condições clínicas no País, apenas a hanseníase é considerada uma doença negligenciada.

As orientações quanto ao cuidado adequado aos pacientes com hanseníase estão estruturadas na forma de Manual Técnico-Operacional publicado pelo MS. Nesses documentos, fica a critério do prescritor a escolha da dose de talidomida que será utilizada no tratamento do ENH (100 a 400mg). Nesse contexto, ressalta-se que a hanseníase é a única condição clínica que não dispõe de PCDT com critérios de diagnóstico, monitoramento e interrupção de tratamento com talidomida bem definidos para gestores e profissionais de saúde, bem como pacientes.

Essa percepção corrobora os achados de Santana et al. (2018), em seu estudo sobre avaliação da qualidade metodológica de documentos publicados pelo MS, quando apontaram que todas as diretrizes das doenças relacionadas à pobreza foram consideradas “não recomendadas”, já que não traziam informações que “*demonstrassem ao leitor se o documento foi ou não elaborado pela ótica da saúde baseada em evidências*”, ou seja, nos moldes dos PCDT legitimados pela publicação da Lei nº 12.401/2011 e Decreto nº 7.508/2011.

A despeito de não haver PCDT para a hanseníase, observa-se que há um elevado consumo do medicamento no SUS decorrente principalmente dos casos de ENH, tendo como base os quantitativos adquiridos pelo MS e a taxa de distribuição de talidomida. Apesar do extenso uso, a OMS não recomenda a talidomida para o ENH (WHO, 2003; PENNA et al., 2005; WHO, 2019).

Apesar de o MS ser o ente responsável pela compra e distribuição do medicamento às SES, não é ele que alimenta os Sistemas de Gestão da AF, e também não possui um banco de dados de usuários de talidomida. Dessa forma, fica evidente que o domínio central do MS é realizar a compra e a macrodistribuição do medicamento para as unidades federativas. Assim, infere-se que não há como rastrear o usuário e traçar perfis de uso do medicamento, das condições clínicas e demográficas, do processo de dispensação, uma vez que não há informações registradas em base nacional, de modo que, sem sistemas informação não é possível que gestores monitorem e avaliem os serviços ofertados e que tomem decisões acerca do seu funcionamento efetivo, assim como de todo o sistema (COELI; RAMOS; BOKEHI, 2014; ESHER; SANTOS; LUIZA, 2014). Uma consequência indireta desse quadro é a possibilidade de as unidades não realizarem o registro de usuários de talidomida, uma vez que a RDC nº 11/2011 permite que o cadastro seja manual. Considerando que a base nacional deve ser alimentada por informações advindas dessas unidades, há possibilidade de não haver dados registrados (BRASIL, 2011g).

No que se refere ao credenciamento das unidades públicas, os dados demonstram que houve um número maior de unidades regularizadas junto a autoridade sanitária local. Apesar de ter havido uma diminuição de unidades sem credenciamento, no final do terceiro ano do mapeamento, ainda existia irregularidade, situação essa não permitida pela legislação vigente, a qual foi informada pela própria autoridade sanitária.

É preocupante o descompasso nesse credenciamento, já que demonstra a deficiente atuação da vigilância sanitária local em credenciar, fiscalizar e autorizar as unidades públicas

a dispensar a talidomida. E, uma vez que há falhas no processo de credenciamento, questões sanitárias poderão apresentar lacunas, as quais colocarão em risco a segurança do paciente.

Isso pode ser agravado quando identificamos precariedade da própria gestão do serviço de saúde em organizar, operacionalizar e manter a atividade de assistência farmacêutica (COSTA et al., 2017), por exemplo, primordial para o desenvolvimento das políticas públicas de controle do uso da talidomida. Os resultados são a oferta de serviços sem qualidade e, muitas vezes, sem participação do farmacêutico.

Alguns dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM) de 2015 - a qual avaliou o acesso, a utilização e o uso racional de medicamentos, por parte da população brasileira, e sua efetivação na atenção primária do SUS - representam essa condição, quando apontaram que apenas 40% das unidades básicas avaliadas no país tinham licença sanitária para funcionar e que apenas 43% das unidades possuíam farmacêutico como responsável. Essa pesquisa assinalou ainda que 60% das farmácias nas unidades não possuíam ambientes propícios ao atendimento e sem ferramentas fundamentais para execução das atividades farmacêuticas (53% sem computador, 44% sem internet e 58% dos registros eram feitos de forma manual). As regiões Norte e Nordeste foram as menos desenvolvidas e as que mais receberam recursos do Programa Nacional de Qualificação da Assistência Farmacêutica no Sistema Único de Saúde (Qualifar-SUS), para aprimoramento, implementação e integração sistêmica das atividades da Assistência Farmacêutica (BERMUDEZ; BARROS, 2016; COSTA et al., 2017; LEITE et al., 2017).

Outro aspecto que chama atenção nos resultados é o uso de talidomida sem prescrição. Dos casos relatados na literatura, de mulheres que engravidaram durante o uso de talidomida, em três deles, o medicamento estava prescrito para outra pessoa. Essa atitude pode ser explicada pelo contexto sociocultural do indivíduo, baseado em seus saberes e experiências no processo saúde-doença-atenção, o qual influencia na prática da automedicação (DIEHL; LANGDON, 2016).

A automedicação é uma das práticas mais difundidas pela sociedade, que merece uma compreensão, pelo profissional de saúde, da relação entre a cultura e os processos de saúde-doença-atenção e o uso de medicamentos (DIEHL; LANGDON, 2016). Arrais et al. (2016) identificou em seu estudo de prevalência de automedicação no Brasil, entre 2013 e 2014, que a população brasileira é adepta a essa prática, influenciada pelo sexo feminino, pela presença de doenças ou condições crônicas, com maior proporção nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte.

No tocante ao controle da hanseníase, os dados epidemiológicos demonstram elevadas taxas gerais de detecção, de prevalência e de IG2 no Brasil, sendo este o único País das Américas em que a doença é endêmica (WHO, 2018).

Tais resultados podem estar atribuídos aos esforços do Ministério da Saúde em diagnosticar a doença. Um exemplo disso foi a criação do projeto (2017-2019) “*Abordagens Inovadoras para intensificar esforços para um Brasil livre da Hanseníase*”, em parceria a Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS/OMS), que teve como objetivo treinar profissionais da atenção primária para torná-los aptos a diagnosticar e tratar os casos de hanseníase, com foco em 20 municípios prioritários das regiões mais endêmicas (Maranhão, Mato Grosso, Pará, Pernambuco, Piauí e Tocantins) para casos novos diagnosticados em menores de 15 anos (OPAS, 2017).

No entanto, o que se observa também é que as diversidades dos contextos regionais, e entre populações de uma mesma região, ocasionam a manutenção da carga da doença. A precariedade na saúde, o alto índice de ocupação nas moradias, as baixas condições econômicas e educacionais, a carência de alimentação e saneamento, interferem diretamente no risco de adoecer. Por isso, as áreas com essas características são que mais possuem casos de hanseníase, refletidas por meio da taxa de detecção geral de casos novos (AQUINO et al., 2003; CURY et al., 2012; DUARTE; AYRES; SIMONETTI, 2007; HACKER et al., 2012; LOPES; RANGEL, 2014; BRASIL, 2016d).

O indicador da taxa de IG2, por exemplo, aponta não só a capacidade da equipe na detecção precoce da hanseníase, mas demonstra o nível de conscientização sobre os sinais da hanseníase e acesso aos serviços. Uma vez que a redução dessa taxa não é alcançada, pode-se inferir que há falhas na busca ativa de casos, na capacitação de profissionais, e no acesso ao diagnóstico e tratamento. Por outro lado, o diagnóstico tardio sugere tanto uma prevalência oculta da doença e continuidade na transmissão, como também a permanência de casos não curados na rede (LANA; CARVALHO; DAVI, 2011; OMS, 2016; BRASIL, 2016d).

A atenção primária é porta de entrada das pessoas acometidas com hanseníase. E, por esse motivo, as ações de saúde individuais, familiares e coletivas, devem ser garantidas, conforme previsto na Política Nacional de Atenção Básica (BRASIL, 2012a). Tendo como estratégia principal a Saúde da Família, a atenção primária deve exercer, nas redes de atenção à saúde, maiores esforços na valorização do serviço, no aumento da resolutividade e na coordenação das ações, para que todo o sistema funcione de forma eficiente. Esse processo necessita de envolvimento dos gestores, equipes e profissionais de saúde, comprometidos em

produzir resultados que impactem sobre os principais indicadores de saúde e de qualidade de vida da população (BRASIL, 2011a).

Um dos grandes desafios para o Brasil é dispor de serviços de qualidade e infraestrutura adequada, em consonância com as políticas públicas. Alguns estudos que avaliaram o controle da hanseníase na atenção primária identificaram que os determinantes sociais da doença e a situação de endemidade não são os únicos fatores que interferem no risco de as pessoas adoecerem. A organização dos serviços tem correlação direta com o processo de cura e melhoria da qualidade de vida. Dentre os achados, destacaram-se a falta de estrutura adequada, recursos escassos, ausência de serviço de referência, baixa autonomia e resolutividade da gestão, fragilidade no sistema de informações, precariedade das ações da vigilância epidemiológica e de atividades educativas, e pouca articulação de parcerias com atores sociais e instituições (LANA; CARVALHO; DAVI, 2011; PEREIRA et al., 2008; SOUSA; SILVA; XAVIER, 2017; SOUZA; VANDERLEI; FRIAS, 2017).

Em 2012, o Programa para Melhoria do Acesso e da Qualidade da Atenção Básica (PMAQ) - o qual incentiva os gestores e as equipes a melhorar a qualidade dos serviços de saúde da população, por meio de um conjunto de estratégias de qualificação, acompanhamento e avaliação do trabalho das equipes de saúde, que inclui o repasse de recursos - revelou que 76,3% da população estavam cobertas com equipes de atenção primária e cerca de 60% por equipes de Estratégia de Saúde da Família (ESF), com destaque para a região Nordeste, o que contribuiu, segundo os autores, por diminuir as desigualdades em saúde. Apesar de coberturas promissoras, alguns estados, inclusive os pertencentes a regiões bem avaliadas, revelaram indicadores precários de estrutura (Mato Grosso do Sul, Rondônia, Pará, Distrito Federal, Rio de Janeiro e São Paulo) (POCAS; FREITAS; DUARTE, 2017).

Chama atenção que apenas 64% das unidades básicas visitadas possuíam computador, das quais 45% com acesso à internet. As regiões Norte e Nordeste tiveram os menores percentuais, 42% e 22%, respectivamente. Dos municípios dessa região, os de menor porte eram os que menos tinham acesso (56%) às fichas de acompanhamento domiciliar para hanseníase, disponível no Sistema de Informação da Atenção Básica (NEVES; MONTENEGRO; BITTENCOURT, 2014).

Por fim, o PMAQ apontou ainda que a disponibilidade de medicamentos nas unidades avaliadas (cerca de 38 mil) estava associada à prestação de serviços de assistência farmacêutica melhor organizados e presença de ESF (MENDES et al., 2014).

Esse quadro aponta que apesar de os determinantes sociais da doença influenciar na incidência dos casos, o Brasil tem fragilidades importantes na organização dos serviços, em

especial na atenção primária, que demonstram insuficiência na prevenção e diagnóstico da doença, bem como no controle de uso do medicamento. Fica evidente que, para a redução da carga da doença e para o efetivo controle da distribuição e uso de talidomida, há necessidade de padrões diferenciados de equipes de saúde, infraestrutura e gestão, que tenham uma visão ampliada das necessidades de saúde da população e da capacidade de gerenciar o serviço.

Há necessidade ainda, de priorizar melhorias da qualidade dos serviços nas regiões mais endêmicas para hanseníase (Norte, Nordeste e Centro-Oeste), detentoras de um cenário precário do serviço público de saúde, e que também consomem as maiores quantidades de talidomida no Brasil.

Em recente estudo realizado por pesquisadores no Brasil, com dados socioeconômicos da coorte de 100 milhões de brasileiros, identificou-se que na metade mais pobre da população brasileira, os indivíduos mais carentes têm o maior risco de hanseníase. Estratégias focadas na detecção e tratamento precoces nas populações mais pobres podem contribuir substancialmente para o controle global de doenças (NERY et al., 2019).

Outro aspecto importante de se pontuar é que os benefícios terapêuticos da talidomida, principalmente nos casos de ENH, justificaram o retorno desse medicamento ao mercado mundial, na condição de que o principal efeito adverso decorrente do uso fosse evitado. As mudanças regulatórias e a estruturação dos serviços foram os principais focos dos governos de vários países. Entretanto, essa essencialidade suprimiu a importância do desenvolvimento de novas tecnologias, que substituíssem a talidomida no tratamento de primeira linha do ENH.

Conforme já demonstrado por Santana, Lupatini e Leite (2017) há falta de investimentos na área de pesquisa de medicamentos para tratar doenças relacionadas à pobreza, reflexo das iniquidades em saúde, dentre as quais a hanseníase se constitui como um exemplo. O desinteresse da indústria farmacêutica por esse tipo de pesquisa gera menor número de inovações e transfere ao Estado a responsabilidade de prover o acesso às melhores terapias. Os autores apontaram que uma alternativa equitativa para análise de tecnologias pode ser centrada no desenvolvimento pelo SUS de atividades conhecidas como Monitoramento do Horizonte Tecnológico para doenças relacionadas à pobreza. Essa estratégia possibilitaria contribuir para a definição das tecnologias prioritárias para o SUS e para a orientação de investimentos em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos que atendam às necessidades nacionais.

Uma limitação do estudo é que os dados secundários estão sujeitos a subnotificação e falhas dos sistemas de registro.

Considerações Finais

Diante das evidências analisadas, observa-se que o controle do uso da talidomida no Brasil apresenta falhas históricas de regulamentação e que, atualmente, estão vinculadas à organização e estrutura da atenção primária no País, bem como à falta de protagonismo do MS e Anvisa em atuar no gerenciamento do processo de controle desse uso.

Verificou-se que o Brasil possui um alto consumo de talidomida e, uma vez que isso está atrelado a endemicidade da hanseníase, há necessidade de estabelecer diretrizes clínicas com critérios baseados nas melhores evidências publicadas.

Percebe-se ainda que a falta de um sistema informatizado para o controle do uso desse medicamento necessita ser superado pelas políticas de saúde, como uma ferramenta de monitoramento da qualidade dos serviços ofertados, dos seus eventos adversos e da garantia do cuidado farmacêutico para melhoria da qualidade de vida do usuário.

O reflexo desse quadro pôde ser percebido pela ainda ocorrência no Brasil dos casos de gravidez em uso de talidomida, os quais não representam de fato o número absoluto existente. Isso demonstra a necessidade imediata de mudanças na vigilância, organização e monitoramento dos serviços.

Por fim, identifica-se que o sistema de saúde brasileiro deve colocar na agenda de discussão o desenvolvimento de pesquisas que possibilite identificar alternativas terapêuticas seguras e eficazes à talidomida.

5 CAPÍTULO II - ANÁLISE COMPARATIVA SOBRE A UTILIZAÇÃO E CONTROLE DO USO DE TALIDOMIDA EM DIFERENTES PAÍSES

Resumo

O maior desastre com medicamento da história não impediu que atualmente a talidomida fosse utilizada com sucesso para tratar diversas condições clínicas. Reconhecidamente teratogênica, diversos países mudaram os padrões de regulação de medicamentos e restringiram o uso da talidomida, na esperança de os benefícios compensarem os riscos. Atualmente, no entanto, o Brasil possui um cenário preocupante: alto consumo do medicamento e casos de mulheres grávidas em uso de talidomida, mesmo após a instituição de legislações restritivas. Essa revisão da literatura buscou realizar uma análise comparativa do monitoramento do uso de talidomida, entre o Brasil e demais países que comercializam esse medicamento, com base em parâmetros específicos definidos a partir da RDC Anvisa nº 11/2011. Os resultados apontaram que em países como EUA, Japão, Canadá e alguns membros da União Europeia (Alemanha, Reino Unido, Espanha e França) as agências reguladoras monitoram o controle do uso por meio de sistemas informatizados, fornecidos por laboratórios privados, para atendimento de pessoas acometidas principalmente com Mieloma Múltiplo em ambientes especializados. Na Índia, país endêmico para hanseníase e que aprovou o uso da talidomida para Eritema Nodoso Hansênico (ENH), não há qualquer informação sobre o controle do uso. No Brasil, cabe exclusivamente ao setor público essa responsabilidade, sendo a maior utilização para os casos de ENH e no contexto da atenção primária. As fragilidades do sistema interferem diretamente na capacidade de operação dos serviços em monitorar o uso da talidomida. Dentre os países analisados, o Brasil é o único que registra casos de mulheres grávidas em uso de talidomida e que proíbe o aborto em casos de malformação congênita. Avaliou-se que o Brasil tem capacidade de monitorar o uso da talidomida, considerando os parâmetros já desenvolvidos ao longo dos anos. No entanto, é fundamental vontade política para priorizar mudanças imediatas no processo, bem como organização e alocação de recursos que viabilizem um plano de minimização de risco e aperfeiçoamento da vigilância de defeitos congênitos.

Palavras-Chave:

Talidomida; hanseníase; anormalidades congênitas; diretrizes; legislação de medicamentos; controle de medicamentos e entorpecentes; farmacovigilância; agentes contraceptivos; aprovação de medicamentos; gerenciamento de risco.

Introdução

A talidomida tem um histórico emblemático na mudança dos padrões de regulação no mundo desde a tragédia ocorrida no final da década de 1950.

O medicamento foi retirado do mercado em muitos países entre 1961 e 1963, com cerca de seis anos de comercialização, após alguns pesquisadores terem sugerido uma relação causal entre o uso da talidomida durante a gravidez e graves defeitos congênitos ocorridos em milhares de crianças (VARGESSON, 2015; MORO, 2017).

Essa tragédia impulsionou o interesse por desvendar o mecanismo de ação desse medicamento e caracterizar a embriopatia. Provou-se que os danos são causados em um período de tempo sensível que ocorre entre o 20º e 36º dia após a fertilização (34º e 50º dias após o último ciclo menstrual), que se relacionam ao desenvolvimento embrionário. Exposições anteriores a esse período indicaram ocorrência de aborto e, após, danos cerebrais, inferindo que não há um período seguro para usar a talidomida durante a gravidez (GOLLOP; EIGIER; GUIDUGLI NETO, 1987; VARGESSON, 2015).

As malformações decorrentes da talidomida foram amplamente descritas na literatura. Os defeitos mais comumente encontrados são nos membros. O fenótipo sentinela clássico definido são casos de recém-nascidos com qualquer defeito bilateral de redução do membro superior e/ou inferior do tipo pré-axial e/ou focomelia (CASTILLA et al., 1996; VIANNA et al., 2011, 2013, 2015). No entanto, ocorrem também danos nos olhos, ouvidos e face, além de malformações cardíacas, nos pulmões e laringe. A mortalidade ocorre em cerca de 40% dos casos com embriopatia grave devido a danos nos órgãos internos (VIANNA, 2013; VARGESSON, 2015). Numa avaliação de um caso suspeito de embriopatia decorrente da talidomida (TE), além da comprovação de causalidade do uso do medicamento, há necessidade de excluir outras doenças com fenótipos sugestivos de TE (VIANNA et al., 2011, 2013, 2015; VARGESSON, 2015).

A talidomida é um derivado sintético do ácido glutâmico, um aminoácido envolvido em processos fisiológicos como neurotransmissão e metabolismo cerebral, constituída por dois anéis ligados (α -N-ftalimida e glutarimida). A alternância entre as duas formas ativas de enantiômeros caracteriza suas propriedades sedativas (enantiômero R), bem como imunomoduladoras e teratogênicas (enantiômero S). Em condições fisiológicas, a molécula se interconverte rapidamente formando concentrações iguais de cada forma (VARGESSON, 2015).

Em função dos benefícios decorrentes de propriedades antiinflamatória, imunomoduladora e antiangiogênica, a talidomida foi testada em vários ensaios clínicos com resultados promissores, principalmente em condições dermatológicas, crônico-degenerativas, relacionadas ao HIV-Aids e em doenças oncológicas (VIANNA, 2013). Rapidamente esse medicamento retornou ao mercado mundial em alguns países sob condições restritas de uso. Ao longo dos anos, familiares e vítimas da talidomida exigiram dos laboratórios produtores e do governo medidas imediatas de reparação ao dano causado (MORO, 2017; SANTOS, 2018). Ao redor do mundo, diversas associações ainda lutam pelos direitos das vítimas.

Desde a ocorrência do desastre, os países instituíram regulamentos mais restritos para aprovação de medicamentos, garantindo que padrões de segurança e eficácia fossem cumpridos (MORO, 2017; HANS; GUPTA, 2018). Evoluíram em ferramentas para a vigilância de defeitos congênitos, rotulagem de produtos, farmacovigilância, diretrizes clínicas, além do desenvolvimento de sistemas de monitoramento do controle do uso, no intuito de minimizar o risco de exposição aos efeitos teratogênicos.

No Brasil, apesar dos esforços, a tragédia ainda está acontecendo. Após 2011 cinco novos casos estão sob investigação pelo Ministério da Saúde e Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (BRASIL, 2019d).

O elevado consumo do medicamento no país (cerca de cinco milhões de comprimidos anualmente) e a existência de casos de mulheres grávidas em uso da talidomida (BRASIL, 2019d), indicam a necessidade de identificar e comparar a estrutura e organização do monitoramento do uso no Brasil em relação aos demais países que comercializam o medicamento.

Método

Trata-se de uma revisão da literatura, com o propósito de comparar o uso e o controle do uso da talidomida entre o Brasil e países que comercializam o medicamento. Para tanto, foi realizada uma revisão inicial de toda legislação brasileira, direta ou indiretamente relacionada ao uso da talidomida no país, nas bases de dados do Sistema de Legislação da Saúde (SLegis), Sistema de Cadastro e Consulta de Legislações do SUS (LegiSUS), Portal da Legislação e Portal da Imprensa Nacional. Foram encontradas 138 normativas entre Decreto, Decreto-Lei, Instrução Normativa, Lei, Medida Provisória, Orientação Interna, Portaria, Portaria Conjunta, Portaria Interministerial, Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) e Resolução, das quais 58 foram “revogadas” e 80 estão “vigentes”, sendo 20 dessas normativas, “vigentes com

alterações”. A legislação mais relevante que trata do assunto é a RDC da Anvisa nº 11, de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle do uso da talidomida no Brasil.

Com base nessa legislação foi construído um roteiro para análise na literatura sobre a regulação do uso da talidomida, constituído dos seguintes itens: i) agência reguladora, ii) controle do processo do uso, iii) legislação sobre o controle de medicamentos e/ou talidomida, iv) ano de comercialização do medicamento, v) nome comercial do medicamento, vi) laboratório produtor, vii) regras de rotulagem do medicamento, viii) farmacovigilância, ix) indicação clínica aprovada, x) diretrizes clínicas aprovadas, xi) número de pacientes atendidos, xii) local de dispensação, xiii) monitoramento do uso, xiv) materiais informativos, xv) monitoramento de malformação congênita, xvi) casos reportados, xvii) sociedade de vítimas e xviii) lei de aborto.

Realizou-se uma busca nas bases de dados Pubmed, Web of Science e Catálogo de Teses & Dissertações da Capes até o dia 14 de outubro de 2018; e na base da Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs) até o dia 16 de fevereiro de 2019, utilizando o descritor indexado “thalidomide”. Uma nova busca foi realizada até 14 de setembro de 2019, na base de dados Pubmed, utilizando o descritor “thalidomide” combinado com “leprosy”, “congenital abnormalities”, “guidelines”, “legislation, drug”, “drug and narcotic control”, “pharmacovigilance”, “contraceptive agents”, “drug approval” e “risk management”.

As informações não encontradas na literatura foram pesquisadas em sites com domínio “*org.*”, “*gov.*” dos países. No Brasil, os dados de consumo de talidomida e casos notificados foram obtidos por meio de solicitação direta ao Ministério da Saúde, através da Lei de Acesso à Informação (Lei nº 12.527/2011).

Resultados

Foram selecionados 47 artigos que abordavam a utilização da talidomida no sistema de saúde. Tais estudos traziam informações sobre o Brasil, Estados Unidos, Japão, Canadá e Índia, além de alguns países da União Europeia como Alemanha, Reino Unido, Espanha e França, os quais são apresentados no Quadro 3.

Quadro 3 – Comparação dos regulamentos de controle do uso da talidomida entre os países

Parâmetro	Países					
	Brasil	Estados Unidos	Japão	Canadá	Índia	União Europeia
Agência Reguladora	Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) (1)	<i>Food and Drug Administration (FDA)</i> (36-42)	<i>Pharmaceuticals and Medical Device Agency (PMDA)</i> (52)	<i>Health Canada</i> (61)	<i>Central Drugs Standard Control Organization (CDSCO)</i> (68)	<i>European Medicines Agency (EMA)</i> (41, 74, 75)
Controle do processo do uso	Sistema Único de Saúde (2)	Celgene (36-43)	SMUD - <i>Ministry of Health, Labour and Welfare (MHLW)</i> (53) TERMS - Fujimoto Pharmaceutical Corporation (53-55)	Celgene (61)	Não mencionado	Celgene (41, 74)
Legislação sobre o controle de medicamentos e/ou talidomida	Lei 7070/1982; Lei 10651/2003; Lei 12190/2010; RDC 11/2011; Lei 13638/2018 (2-6)	Lei de Emenda Kefauver Harris de 1962 (<i>Amendment of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act – Kefauver Harris Amendment</i>) (38) Título IX da Lei de Emenda do FDA de 2007 (<i>Title IX, Food and Drug Administration Amendments Act</i>) (39, 41, 42, 44)	A Lei de Proteção da Qualidade, Eficácia e Segurança de Produtos, incluindo produtos farmacêuticos e dispositivos médicos, foi aprovada em 1960 (<i>Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices</i>) (56)	Lei sobre Drogas e Substâncias Controladas de 1996 (<i>Controlled Drugs and Substances Act c. 19</i>) (62)	Lei de Drogas e Cosméticos de 1945 (<i>Drugs and Cosmetics Act</i>) (68)	União Europeia - Volume 9A Diretrizes sobre farmacovigilância para medicamentos de uso humano (<i>Guidelines on Pharmacovigilance for Medicinal Products for Human Use</i>) (41)
Ano comercialização do medicamento	1965 (7)	1998 (36-43)	2000 - importação por médicos japoneses de forma individual para uso <i>off-label</i> (53) 2008 - aprovado pelo MHLW (53, 55)	2010 (63)	2002 (68)	2008 (75, 76)
Nome comercial do medicamento	Talidomida Funed (8)	Thalomid (38, 40-43)	TERMS - Thaled (55, 57)	Thalomid (61)	Thaangio, Thalix, Thaloda, Thycad (69)	Thalidomide Celgene (74)

Laboratório produtor	Funed (8)	Celgene (36-43)	Fujimoto Pharmaceutical Corporation (53, 54, 55, 57)	Celgene (61)	Dr. Reddy`s Laboratories Dabur Pharmaceuticals, Alkem Laboratrics Cadila (69)	Celgene (41, 74, 76)
Regras de rotulagem do medicamento	Para a talidomida, a RDC 11/2011 determina as regras de rotulagem (5)	Em 2008 o FDA propôs nova regra de rotulagem com descrição detalhada em categorias (<i>'pregancy', 'lactation' and 'females and males of reproductive potencial'</i>) sobre o potencial teratogênico do medicamento (44)	Lei de Proteção da Qualidade, Eficácia e Segurança de Produtos, incluindo produtos farmacêuticos e dispositivos médicos dispõe sobre a rotulagem (56)	Lei de Embalagem e Rotulagem para Consumidores (<i>Consumer Packaging and Labelling Act C.R.C, c. 417</i>) (64)	Lei de Drogas e Cosméticos de 1945 (<i>Drugs and Cosmetics Act</i>) (68)	Diretriz sobre avaliação de risco de medicamentos para reprodução e lactação em humanos: dos dados à rotulagem (75)
Farmacovigilância	Responsabilidade da Anvisa (9)	Responsabilidade da Celgene e FDA (36-38, 40, 41)	Responsabilidade da PMDA (52)	Responsabilidade da Health Canada (61)	Responsabilidade da Comissão da Farmacopeia Indiana (<i>Indian Pharmacopoeia Commission (IPC) as a National Coordinating Center (NCC)</i>) (70)	Responsabilidade da Celgene e EMA (41, 74)

<p>Indicação clínica aprovada</p>	<p>Eritema Nodoso Hansênico - 1965 (5, 7, 10)</p> <p>Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença do Enxerto contra hospedeiro, úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV/AIDS - 1997 (5, 11, 12)</p> <p>Mieloma Múltiplo - 2002 (5, 10, 12)</p> <p>Síndrome Mielodisplásica - 2014 (5, 10, 13, 14)</p> <p>A Anvisa avalia demais condições clínicas (5)</p>	<p>Eritema Nodoso Hansênico - 1998 (36-40, 43)</p> <p>Mieloma Múltiplo - 2006 (42)</p>	<p>SMUD - uso <i>off-label</i> de talidomida importada - 2009 (53)</p> <p>TERMS - Mieloma Múltiplo - 2008 (53, 55)</p> <p>Eritema Nodoso Hansênico - 2012 (55)</p>	<p>Antes de 2010: o uso de talidomida era realizado por meio do Programa Especial de Acesso da Health Canada - SAP (<i>Evaluation by the Special Access Programme</i>)</p> <p>Mieloma Múltiplo - 2010 (63)</p>	<p>Manifestação moderada a severa do Eritema Nodoso Hansênico, e Mieloma Múltiplo (68)</p>	<p>Mieloma Múltiplo (41, 74-77)</p>
<p>Diretrizes clínicas aprovadas</p>	<p>Lúpus Eritematoso Sistêmico, Doença do Enxerto contra hospedeiro, Mieloma Múltiplo e Síndrome Mielodisplásica publicados pelo Ministério da Saúde (15, 14, 16)</p>	<p>Eritema Nodoso Hansênico e Mieloma Múltiplo publicado pela Celgene no programa Thalomid REMS e registrado no FDA (42, 44)</p>	<p>A Sociedade Japonesa de Hematologia publicou diretrizes para uso apropriado de talidomida para Mieloma Múltiplo (53)</p> <p>Eritema Nodoso Hansênico - 2012 (55)</p>	<p>Mieloma Múltiplo publicado pela Celgene no programa Revaaid e registrado na Health Canada (61, 65)</p>	<p>Não mencionado</p>	<p>Primeira linha de tratamento para Mieloma Múltiplo publicada pelo NICE (<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>) (78)</p>

Número de pacientes atendidos	Não mencionado	<p>De outubro 1998 a maio 2000: 10.456 pacientes com diversas condições clínicas: 73% tinham câncer (34% mieloma múltiplo); eritema nodoso hansênico <1% (43);</p> <p>De setembro 1998 a dezembro 2004: 124.000 pacientes com diversas condições clínicas. O mieloma múltiplo foi a mais prevalente (48,76%); eritema nodoso hansênico foi 0,11% (40);</p> <p>De junho 2012 a junho 2013: 16.936 pacientes com diversas condições clínicas, mas o mieloma múltiplo foi a mais prevalente (82,9%); eritema nodoso hansênico foi 0,1% (42).</p>	<p>De 2001 a 2007 - cerca de 1.000 pacientes. O mieloma múltiplo foi a condição clínica mais prevalente (53)</p> <p>De 2005 a 2009 - 15 pacientes com eritema nodoso hansênico (55)</p>	Não mencionado	Não mencionado	Não mencionado
Local de dispensação	Unidades públicas dispensadoras em Unidades da atenção primária, especializada e hospitais públicos (2, 5)	Farmácias privadas e hospitais (36, 37)	Hospital (53, 55)	Não mencionado	<p>Mumbai - <i>Bombay Leprosy Project</i></p> <p>Chennai - <i>Central Leprosy Teaching and Research Institute</i> (71)</p>	Não mencionado
Monitoramento do uso	Ministério da Saúde (5). No entanto, não há constituído o Cadastro Nacional de Usuários de Talidomida (17)	<p>Até 2007: Programa STEPS (<i>System for Thalidomide Education and Prescribing Safety</i>) (36, 40, 41, 43)</p> <p>Após, Programa Thalomid REMS (<i>Risk Evaluation and Mitigation Strategy</i>)</p>	Há dois sistemas: SMUD (<i>Safety Management System for Unapproved Drugs</i>) e TERMS (<i>Thalidomide Education and Risk Management System</i>) (53)	Programa RevAid (63, 65)	Não mencionado	Programa de Prevenção de Gravidez - PPP (<i>Pregnancy Prevention Programme</i>) (74, 75)

		(43, 44)				
Materiais informativos	Um folheto informativo é fornecido pela Funed dentro da caixa do medicamento e um folheto para pacientes pelo site do Ministério da Saúde (5, 18)	Fornecido pelo programa "Thalomid REMS" (42)	Fornecido pelo programa "TERMS" (53)	Fornecido pelo programa "RevAid" (61, 63, 65)	Não mencionado	Fornecido pelo "PPP" (41, 74)
Monitoramento de malformação congênita	<p>Painel de Monitoramento de Malformações Congênicas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas é de responsabilidade do Ministério da Saúde (19)</p> <p>Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênicas (ECLAMC) (20)</p> <p>Sistema de Informações de Nascidos Vivos (Sinasc) (95)</p>	Há dois sistemas sob responsabilidade do CDC: Programa de Monitoramento de defeitos do nascimento - BDMP (<i>Birth Defects Monitoring Programme</i>) e Programa Metropolitano de defeitos congênicos de Atlanta - MACDP (<i>Metropolitan Atlanta Congenital Defects Programme</i>) (45-48)	Associação Japonesa de Obstetras e Ginecologistas - JAOG (<i>Japan Association of Obstetricians and Gynecologists</i>) apoiado pelo governo japonês (58)	Sistema Canadense de Anomalias Congênicas - CCASS (<i>Canadian Congenital Anomalies Surveillance System</i>) (66)	Realizado por meio de formulário, o qual é reportado ao governo da Índia (<i>Ministry of Health & Family Welfare</i>) (72)	<p>União Europeia - Vigilância Europeia de Anormalidades Congênicas - EUROCAT (<i>European Surveillance of Congenital Anomalies</i>) (79)</p> <p>Alemanha - Pesquisa prospectiva de medicamentos durante a gravidez para a segurança da criança – Projeto PEGASUS (<i>Prospective survey of medication during pregnancy and for the child's safety</i>) (80)</p> <p>Reino Unido - Serviço Nacional de Registro de Anomalias Congênicas e Doenças Raras (<i>National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service</i>) (81)</p>

						<p>Espanha - Estudo Colaborativo Espanhol de Malformações Congênicas - ECEMC (<i>Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénita</i>) (82)</p> <p>França - Atualmente há seis sistemas para registro de anomalias congênicas (83)</p>
Casos reportados	Até 2010 - 453 casos (21-30)	Após 1961 - 17 casos (37)				Alemanha - Após a década de 1960, 4.000 casos (84)
	2011 a 2018 - 5 casos (17)	Embora nunca seja conhecido o número exato de bebês com talidomida nascidos nos Estados Unidos, os registros da FDA indicam que o número provavelmente era muito maior (49)	Após 1961 - 309 casos (59)	Após 1963 - Mais de 100 casos (63)	Não mencionado	Reino Unido - Após 1961, 2.000 casos, dos quais somente 466 sobreviveram e 461 recebem benefícios do "Thalidomide Trust" (85-87)
	Mas até jul/2017 - 1.073 casos eram indenizados pelo governo federal (31)					Espanha - Após 1963, 184 casos (76)
						França - Não mencionado
Sociedade de vítimas	A "ABVT" foi constituída em 1973 por pais das crianças afetadas pela talidomida					Alemanha - " <i>Bundesverband Contergangeschädigter</i> " (Associação Federal de Vítimas do Contergan) foi criada em 1963 (88)
	A "ABPST" foi formada em 1992 por pessoas afetadas pela talidomida (24, 31-34)	O " <i>US Thalidomide Survivors</i> " foi criado em 2011 (49)	" <i>Ishizue Foundation</i> " foi criado em 1973. As vítimas recebem benefícios do MHLW e do laboratório produtor do medicamento Dainippon Pharmaceutical Co. (59)	O " <i>Thalidomide Victims Association of Canada</i> " foi criado em 1987 e existe para capacitar seus membros e melhorar sua qualidade de vida (36, 38, 63, 66, 67)	Não mencionado	Reino Unido - A " <i>Thalidomide Society</i> " foi criada em 1962 por pais das crianças afetadas pela talidomida
						O " <i>Thalidomide Trust</i> " foi criado em 1973 fornece apoio e compensação para os nascidos no Reino Unido (85, 87, 89)

						<p>Espanha - A "Association of Victims of thalidomide in Spain" (AVITE) foi criada em 2004 (76, 90)</p> <p>França - Não mencionado</p>
Lei de aborto	<p>É crime. É legal somente nos casos de risco de vida, gravidez resultante de estupro e anencefalia fetal. É proibida em todos os outros casos. O governo brasileiro oferece o 'aborto legal' e gratuito pelo Sistema Único de Saúde (35)</p>	<p>É legal desde 1973 após decisão da Suprema Corte dos EUA (<i>Roe v. Wade</i>, 410 U.S. 113). Em 1992 foi alterado o padrão para analisar restrições a esse direito. Os estados podem implementar restrições ao aborto que se aplicam durante o primeiro trimestre da gravidez, exceto quando a saúde da mãe está em risco (<i>Planned Parenthood v. Casey</i>, 505 U.S. 833) (50, 51)</p>	<p>A Lei de Proteção Eugênica (<i>Eugenic Protection Law</i>) de 1948 foi instituída inicialmente para impedir o nascimento de bebês anormais do ponto de vista eugênico e para proteger a saúde das mulheres. Esta lei foi revisada como a Lei de Proteção Corporal Materna em 1996 (<i>Maternal Body Protection Law</i>). As mulheres podem abortar antes de 22 semanas de gestação somente com consentimento delas (60)</p>	<p>A Lei de Emenda à Lei Penal (<i>Criminal Law Amendment Act</i>) (1968–9) fez o aborto no Canadá, permitido em casos de perigo à vida; perigo para a saúde (físico ou mental) (67)</p>	<p>A Lei de Término Médico da Gravidez de 1971 (<i>The Medical Termination of Pregnancy Act No. 34</i>, 1971) permitiu o aborto em várias condições até 20 semanas de gestação (73)</p>	<p>Alemanha - É ilegal sob a Seção 218 do Código Penal Alemão (<i>German Criminal Code</i>), mas permitido, na Seção 218a chamada Exceção à responsabilidade pelo aborto, sob certas condições até a 22ª semana de gestação, realizado por um médico, (<i>Exception to liability for abortion</i>) (92)</p>
						<p>Reino Unido - A Lei do Aborto (<i>Abortion Act</i>) de 1967 legalizou o aborto sob certas condições até a 24ª semana de gestação e por profissionais registrados (67, 92)</p>
						<p>Espanha - A Lei Orgânica da Saúde Sexual e Reprodutiva e Aborto (<i>Organic Law of sexual and reproductive health and abortion 2/2010</i>) regulamentou as condições do aborto e estabeleceu as obrigações correspondentes para as autoridades públicas (93)</p>

						França - A Lei 75-17 de Jan/1975 (<i>Law No. 75-17 of January 1975</i>) legalizou o aborto sob certas condições, sendo realizada por um médico (94)
--	--	--	--	--	--	---

Fonte: (1) Brasil, 1999c; (2) Brasil, 2003b; (3) Brasil, 1982; (4) Brasil, 2010d; (5) Brasil, 2011g; (6) Brasil, 20108c; (7) Penna et al., 2005; (8) Brasil, 2019b; (9) Brasil, 2019c; (10) Brasil, 2015a; (11) Brasil, 1997a; (12) Brasil, 2002d; (13) Brasil, 2014a; (14) Brasil, 2015b; (15) Brasil, 2013b; (16) Brasil, 2013a; (17) Brasil, 2019d; (18) Brasil, 2016b; (19) Brasil, 2019a; (20) ECLAMC, 2019; (21) Castilla et al., 1996; (22) Oliveira et al., 1999; (23) Vianna et al., 2011; (24) Vianna, 2013; (25) Schuler-Faccini et al., 2007; (26) Vianna et al., 2013; (27) Gollop;Eigier; Guidugli neto, 1987; (28) Jones, 1994; (29) Cutler, 1994; (30) Brasil, 2014b; (31) Santos, 2018; (32) ABVT, 2019; (33) ABPST, 2019; (34) Moro, 2017; (35) Brasil, 1940; (36) Zeldis et al., 1999; (37) Lary et al., 1999; (38) Timmermans; Leiter, 2000; (39) Andrews; Dombeck, 2004; (40) Uhl et al., 2006; (41) Bwire; Freeman; Houn, 2011; (42) Brandenburg et al., 2017; (43) Clark et al., 2001; (44) Freeman et al., 2014; (45) Edmonds et al., 1981; (46) Yang et al., 1997; (47) CDC, 2019a; (48) CDC, 2019b; (49) US Thalidomide Survivors, 2019; (50) Library of Congress, 2019a; (51) Library of Congress, 2019b; (52) PMDA, 2019; (53) Ooba; Sato; Kubota, 2010; (54) Fujimoto, 2019a; (55) Cabinet Secretariat, 1907; (56) Japanese Law Translation, 2015; (57) Fujimoto, 2019b; (58) Jaog, 2019; (59) Ishizue Foundation in Japan, 2019; (60) Baba;Tsuji; Morimoto, 2005; (61) Health Canada, 2019a; (62) Justice Laws, 2019b; (63) Thalidomide Victims Association of Canada, 2019; (64) Justice Laws, 2019a; (65) Revaud, 2019; (66) Health Canada, 2019b; (67) Chisholm, 2016; (68) CDSCO, 2019; (69) Medicine India, 2019; (70) Biswas, 2013; (71) Shanbhag; Viswanath; Torsekar, 2006; (72) NHM, 2016; (73) MOHFW, 1971; (74) EMA, 2019; (75) Crijns et al., 2014; (76) Papaseit; Garcia-Algar; Farre, 2013; (77) Olivier-Abbal, 2013; (78) NICE, 2019; (79) EUROCAT, 2019; (80) Irl; Kipferler; Hasford, 1997; (81) Government UK, 2019; (82) ECEMC, 2019; (83) Sante Publique France, 2019; (84) Daemmrch, 2002; (85) Johnson, 2007; (86) Lachmann, 2012; (87) Thalidomide Trust, 2019; (88) Contergan, 2019; (89) Thalidomide Society UK, 2019; (90) Avite, 2019; (91) BMJV, 2013; (92) UK Legislation, 1967; (93) Agencia Estatal Boletin Oficial del estado, 2010; (94) Library of Congress, 2019c; (95) Brasil, 2019f.

Os países da União Europeia (Alemanha, Reino Unido, Espanha e França), Brasil, Canadá e Índia apresentaram pelo menos um critério em que não havia informações descritas na literatura ou disponíveis em sítios governamentais. A Índia foi o país com menos informações publicadas e disponíveis, e os EUA e Japão preencheram todas as informações.

O Brasil foi o primeiro país a aprovar a comercialização da talidomida, em 1965. Os EUA autorizaram somente cerca de 30 anos mais tarde e, os demais países, na primeira década dos anos 2000. Nos países com maior desenvolvimento econômico e social, como EUA, Canadá, Japão e países da União Europeia, a indústria farmacêutica privada é a responsável por fornecer, gerenciar e monitorar o uso da talidomida por meio de um programa prevenção de gravidez (PPP), sendo que no Brasil a responsabilidade está atribuída ao Ministério da Saúde e a produção do medicamento aos laboratórios públicos.

A talidomida possui uso restrito para condições clínicas específicas nos países da União Europeia, Canadá, Brasil e Índia e, nos EUA e Japão, o uso vai além da aprovação da agência reguladora. A talidomida está autorizada para mieloma múltiplo em todos eles e, para eritema nodoso hansênico, no Brasil, EUA, Japão e Índia. O Brasil ainda autoriza o uso para outras quatro doenças e, nos demais agravos não constantes nas legislações, a Anvisa é responsável por avaliar a necessidade do uso.

Com exceção da Índia e em duas condições clínicas no Brasil (ENH e úlceras aftoides em portadores de HIV-Aids), os demais países possuem diretrizes terapêuticas para as doenças aprovadas. No entanto, somente os EUA e Japão têm dados publicados sobre o perfil dos pacientes atendidos.

Após a tragédia com a talidomida no final da década de 1950 e início da década de 1960 inúmeros casos de malformação congênita foram reportados na literatura. Atualmente os países analisados possuem sistemas de monitoramento de defeitos congênitos que permitem identificar tais casos com maior celeridade. No entanto, somente o Brasil ainda registra a ocorrência de casos de mulheres grávidas em uso de talidomida. Há uma divergência entre o número de casos que a literatura aponta e o número de indenizações pagas pelo governo federal brasileiro.

No Brasil, o aborto é considerado crime, com exceção dos casos de risco de vida da mãe, gravidez resultante de estupro e anencefalia fetal. Nos demais países, o aborto é permitido em diversas circunstâncias, inclusive nos casos de graves comprometimentos à saúde do feto.

Discussão

A ocorrência de casos de malformações congênitas decorrente da talidomida trouxe a necessidade de realizar estudos que comprovassem a eficácia dos medicamentos, de regulamentar diretrizes clínicas e o controle do uso, monitorar as ocorrências em saúde e prevenir as condições que colocam em risco a saúde da população, bem como desenvolver políticas públicas de educação permanente e cuidado aos portadores de síndrome (MORO, 2017; HANS; GUPTA, 2018).

Observa-se que a condução dessas emergências em saúde nos países analisados ocorreu de formas diferentes, o que impactou na regulamentação do uso.

Nos países com maior desenvolvimento econômico e social observa-se que houve dois cenários: os EUA e países da União Europeia aprovaram o uso da talidomida por meio de suas agências reguladoras, mediante estudos clínicos que comprovaram a eficácia para certas doenças e, em função da teratogenicidade, de elementos que garantissem a segurança do paciente e uso racional do medicamento; já o Canadá e Japão utilizaram primeiramente o medicamento *off-label* e, posteriormente suas agências reguladoras justificaram o uso por meio de estudos, instituindo também os elementos de segurança e uso racional.

Os EUA foi o país que relatou o menor número de casos de malformação congênita da história, em decorrência da proibição do comércio no final da década de 1950 (LARY et al., 1999), e o primeiro país, dentre os de maior desenvolvimento econômico e social, a aprovar o uso da talidomida para tratamento do eritema nodoso hansênico. Para tanto, a agência reguladora FDA (*Food and Drug Administration*) exigiu que a indústria farmacêutica desenvolvesse um sistema de controle do uso, baseado em uma série de critérios de educação, aconselhamento contraceptivo, consentimento informado e monitoramento, para médicos, farmacêuticos e pacientes, o qual foi denominado de STEPS (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*) (TIMMERMANS; LEITER, 2000).

O programa de prevenção de gravidez STEPS esteve vigente até 2007. A partir desse ano, a Lei de Emendas do FDA de 2007 concedeu à agência autoridade para exigir das indústrias farmacêuticas um programa de estratégia de avaliação e mitigação de riscos (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy* - REMS) a qualquer momento durante o ciclo de vida do medicamento (ZEDIS et al., 1999; CLARK et al., 2001; UHL et al., 2006; BWIRE; FREEMAN; HOUN, 2011; FDA, 2019).

Esse programa foi desenvolvido para auxiliar na redução de ocorrência de riscos graves conhecidos ou potenciais decorrentes do uso de medicamentos. Os componentes de um programa REMS variam conforme a gravidade de tais riscos, podendo incluir um guia de

medicamento, orientações em bula para paciente, exigência de dispensação em estabelecimentos certificados, etc. A tomada de decisão para exigir um REMS de um medicamento se baseia no tamanho estimado da população de pacientes, na gravidade de uma doença ou agravo, no benefício esperado do medicamento, na duração prevista do tratamento, no conhecimento que se tem acerca dos eventos adversos potenciais e se o medicamento é inovador (LIS et al., 2012; FDA, 2019).

Para reduzir o risco de malformações congênitas decorrentes da talidomida, o FDA exigiu da Celgene um programa REMS com o objetivo de informar os prescritores, pacientes e farmacêuticos sobre os graves riscos e condições de uso seguro da talidomida. Os critérios para o paciente ter acesso à talidomida tornaram-se mais rigorosos, uma vez que restringiu a dispensação para locais certificados, mediante treinamento obrigatório com certificação e monitoramento constante do paciente, inclusive com pesquisas sobre o entendimento dos alertas de segurança, através de questionários e ligações (LIS et al., 2012; FDA, 2019).

De modo semelhante, a agência na União Europeia, EMA (*European Medicines Agency*) também passou a exigir da indústria farmacêutica um plano de minimização de risco (*Risk Minimization Plan – RMP*), o qual teve início em 2005 e passou por mudanças em 2012. Considera-se o processo em duas partes: a primeira (*Safety Specification with a Pharmacovigilance Plan*) inclui informações sobre os riscos do medicamento e a população potencialmente em risco; a segunda (*Risk Minimization Plan*) inclui informações adicionais de farmacovigilância e minimização de risco, sendo fundamental a apresentação de materiais informativos ou programas educacionais para pacientes e profissionais de saúde (LIS et al., 2012; EMA, 2019; HEALTH CANADA, 2019c).

É interessante observar que apesar de alguns estudos de viabilidade do PPP para a talidomida, desenvolvidos nos EUA, terem apontado resultados satisfatórios, considerando a não ocorrência de gravidez durante o uso do medicamento por mulheres em idade fértil, estudos também apontaram que tais sistemas têm o potencial de afetar o acesso, em função da rigorosidade dos controles. Numa avaliação de pacientes em uso de isotretinoína nos EUA, os pesquisadores identificaram que as taxas de gravidezes não foram reduzidas durante os tratamentos, inferindo que PPP mais rigorosos não garantem melhores resultados nas taxas de exposição à gravidez (ZELDIS et al., 1999; CLARK et al., 2001; UHL et al., 2006; BWIRE; FREEMAN; HOUN, 2011; CRIJNS et al., 2014; FREEMAN et al., 2014; BRANDENBURG et al., 2017).

Na Europa, um estudo comparativo entre PPP identificou que embora não seja possível evitar a exposição por completo aos medicamentos teratogênicos, a necessidade de

um PPP deveria ser discutida nos casos em que o medicamento seja raramente prescrito para mulheres em idade fértil, como a talidomida para mieloma múltiplo (CRIJNS et al., 2014).

No Canadá, apesar do uso inicial da talidomida ter sido *off-label*, a agência reguladora também implementou o planejamento de gerenciamento de risco, a qual está vigente desde 2009. Tal programa exige da indústria especificação de segurança, atividades de farmacovigilância, atividades e avaliação da eficácia de medidas de minimização de risco. O país exige ainda que informações epidemiológicas das condições clínicas ou fatores de risco relacionados à população canadense sejam incluídos (HEALTH CANADA, 2019c).

Já no Japão, até 2010, o uso da talidomida permanecia *off-label* e autorizado oficialmente pelo governo, no entanto, somente o programa instituído pelo governo, com base no modelo americano, possuía ferramentas de minimização de risco. Um estudo revelou a necessidade de tornar o processo viável em diversas regiões do país e com ferramentas de monitoramento mais aplicáveis (OOBA; SATO; KUBOTA, 2010).

Nota-se que as agências reguladoras dos EUA, Canadá e União Europeia realizaram tais mudanças nas legislações de seus países, após o ICH (*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use*), no qual fazem parte, ter reconhecido que a minimização de riscos é parte integrante do planejamento de gerenciamento de riscos e ter publicado diretrizes de farmacovigilância (*Pharmacovigilance Planning E2E Guideline*) (BWIRE; FREEMAN; HOUN, 2011; HEALTH CANADA, 2019c).

Nesses países, a literatura é incipiente em retratar o perfil dos pacientes em uso da talidomida e seus locais de dispensação. Entretanto, considerando as diretrizes de aprovação para o mieloma múltiplo e a baixa prevalência do eritema nodoso hansênico (WHO, 2018), pode-se inferir que a existência de mulheres em idade fértil em tratamento seja muito pequena. Além disso, mesmo considerando as possíveis ocorrências de mulheres grávidas em uso de talidomida, a permissão ao aborto poderia suprimir os reais casos existentes.

Para exemplificar isso, resultados de uma pesquisa realizada nos EUA no período de cinco anos revelaram que de 402 gestações ocorridas em mulheres tratadas com isotretinoína, controlada por meio de um PPP, a maioria optou por realizar o aborto. No entanto, de 32 crianças nascidas, oito delas tiveram malformação congênita. O estudo indicou ainda que em alguns casos, as mulheres usaram o medicamento antes do resultado do teste de gravidez (MITCHELL et al., 1995 apud LARY et al., 1999).

No Reino Unido, também em um período de cinco anos, 76 mulheres optaram pelo aborto em função da exposição fetal à isotretinoína (HOLMES et al., 1998 apud LARY et al.,

1999). Já na Austrália, em um período de nove anos, foram relatados 18 abortos em consequência do uso de isotretinoína durante a gravidez (CHAN et al., 1995 apud LARY et al., 1999). No Canadá, em um período de três anos, uma pesquisa revelou que de 26 mulheres investigadas em uso de isotretinoína, 10 não usavam método contraceptivo, seis experimentaram falha no método e duas optaram pelo aborto (PASTUZAK et al., 1994 apud LARY et al., 1999).

Na Índia, o país com maior carga de hanseníase no mundo (WHO, 2019), o mínimo de informação disponível levanta maiores preocupações sobre o real cenário de uso do medicamento no país.

No Brasil, em contrapartida, observa-se que o retorno da talidomida ao mercado ocorreu ainda na década da tragédia, recomendado pelo Ministério da Saúde após a comprovação de sua eficácia no tratamento de eritema nodoso hansênico (SHESKIN, 1965; MARQUES; OPRMOLLA, 1966; PENNA et al., 2005). A agência reguladora brasileira, criada no final dos anos 1990, somente atuou no controle do uso após intensa mobilização social, que culminou na promulgação da Lei nº 10.651/2003. Determinou-se então que a autoridade sanitária federal expedisse normas especiais de controle e fiscalização, instituindo assim em 2011, uma normativa específica para esse medicamento (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2011g; MORO, 2017; SANTOS; 2018).

A Anvisa exigiu então, por meio da RDC nº 11/2011 a responsabilização pelo controle do uso da talidomida de forma compartilhada entre os gestores das três esferas de governo brasileiro, profissionais de saúde e usuários do medicamento, determinando que (BRASIL, 2011g):

- a) A produção de talidomida seja realizada exclusivamente por laboratório oficial, mediante Autorização Especial de Funcionamento emitida pela Anvisa, sendo a produção, distribuição e venda destinadas somente ao atendimento dos programas do Ministério da Saúde, e a dispensação realizada apenas no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS);
- b) Haja obrigatoriedade no credenciamento de unidades públicas dispensadoras de talidomida, pela autoridade sanitária local, bem como cadastramento do médico prescritor, e presença do farmacêutico nas unidades dispensadoras como responsável técnico por todas as atividades relacionadas a esse medicamento;
- c) Para que o acesso à talidomida é imprescindível que o paciente apresente a Notificação de Receita e Termo de Responsabilidade/Esclarecimento nos modelos e regras dispostos na normativa, a cada 30 dias;

- d) A talidomida seja somente prescrita para as condições clínicas e CID aprovados e descritos nessa legislação;
- e) Mulheres em idade fértil poderão utilizar o medicamento talidomida, desde que na avaliação médica seja excluída a gravidez e, no decorrer do tratamento, utilize dois métodos contraceptivos, um de barreira e um hormonal, sendo permanentemente acompanhada;
- f) O *layout* das embalagens primária, secundária e terciária, e folheto explicativo, apresentem, na escrita e com destaque, informações de cuidado;
- g) Todo e qualquer evento adverso relacionado à talidomida deve ser de notificação compulsória;
- h) Cabe ao poder público promover campanhas permanentes de educação sobre as consequências do uso indevido da talidomida.

Diferentemente dos demais países com maior desenvolvimento econômico e social, o uso da talidomida no Brasil tornou-se de grande importância para a saúde pública. Primeiro porque o país é endêmico para a hanseníase e as reações hansênicas constituem um grave problema que gera incapacidades físicas (IYER et al., 1971; WHO, 2012; COSTA et al., 2018; WHO, 2019). Segundo, porque a talidomida é o tratamento de primeira linha para os casos de ENH e, na atualidade, não há substituto terapêutico eficaz à talidomida (ANDREWS; DOMBECK, 2004; BRASIL, 2016d; COSTA et al., 2018). Depois, porque esse medicamento está sob responsabilidade exclusiva do sistema público de saúde, em diferentes níveis de atenção e organização dos serviços, na ampla dimensão territorial brasileira (BRASIL, 2003b; BRASIL, 2011g).

O atendimento das pessoas acometidas com hanseníase ocorre no âmbito da atenção primária à saúde (APS). Esse nível de atenção é a porta de entrada do paciente no SUS, o qual é responsável por fornecer acesso universal aos serviços, coordenando e integrando o paciente aos serviços mais complexos, na perspectiva de atender as necessidades de saúde da população. Ao longo dos anos, a APS se destacou pela abrangência de suas estratégias de promoção e prevenção de doenças, culminando em 2006 na Política Nacional de Atenção Básica (BRASIL, 2011a). Segundo Paim et al. (2011), em 2008, 57% dos brasileiros usavam habitualmente a APS como seu serviço de saúde. Em 2010, o SUS dispunha de aproximadamente 236.000 agentes comunitários de saúde e 30.000 equipes de saúde da família que atendiam 98 milhões de pessoas em 85% (4.737) dos municípios. Pesquisas ainda apontaram melhorias nas taxas de mortalidade infantil e pós-neonatal, e reduções em

internações hospitalares potencialmente evitáveis, tendo em vista a atuação das equipes de saúde.

A implementação dessa política pelos gestores, no entanto, tem atingido parcialmente seus objetivos centrais. A literatura tem apontado com frequência serviços com dificuldades estruturais e de organização que impedem a expansão da política de forma equitativa. Estudos revelaram, por exemplo, alta rotatividade de profissionais em função das diferenças salariais e contratos de emprego; investimentos insuficientes na integração da atenção básica com demais níveis assistenciais (PAIM et al., 2011); heterogeneidade na cobertura do serviço entre as regiões brasileiras (ABREU et al., 2018); ausência de articulação em redes integradas; excesso de demandas de atendimento; ausência de capacitação e de espaços democráticos e reflexivos para organização do processo de trabalho em saúde (LIMA et al., 2018).

Considerando que nesse contexto está inserida também a política de controle da hanseníase, torna-se um desafio para o Brasil dispor de serviços de qualidade e infraestrutura adequada em regiões vulneráveis aos determinantes socioeconômicos. Em revisão sistemática realizada por Pescarini et al. (2018), para investigação dos determinantes sociais da hanseníase em países com número de casos/ano acima de 1000 em pelo menos cinco anos entre 2006 e 2016, constatou-se que circunstâncias econômicas desfavoráveis estão relacionadas com maiores riscos de ter hanseníase. Nery et al. (2019) comprovou esse achado avaliando casos novos de hanseníase numa coorte de 100 milhões de brasileiros, inferindo que pessoas que residem em regiões com maior pobreza e com níveis reduzidos de renda e educação tem um risco maior na incidência de hanseníase.

Alguns estudos que analisaram o controle da hanseníase na APS identificaram que os determinantes sociais da doença e a situação de endemidade não são os únicos fatores que interferem no risco de as pessoas adoecerem. A organização dos serviços tem correlação direta com o processo de cura e melhoria da qualidade de vida. Dentre os achados, destacaram-se a falta de estrutura adequada, recursos escassos, ausência de serviço de referência, baixa autonomia e resolutividade da gestão, fragilidade no sistema de informações, precariedade das ações da vigilância epidemiológica e de atividades educativas, e pouca articulação de parcerias com atores sociais e instituições (PEREIRA et al., 2008; LANA; CARVALHO; DAVI, 2011; SOUSA; SILVA; XAVIER, 2017; SOUZA; VANDERLEI; FRIAS, 2017).

Esse contexto chama atenção ao fato de que a talidomida é dispensada aos pacientes com ENH nesse cenário da APS. Somado a isso, outras conjunturas são passíveis de análise e

que, na prática, não estão dissociadas: a atuação da assistência farmacêutica na APS e a organização do controle do uso da talidomida.

Dados da Pesquisa Nacional sobre Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil (PNAUM), que avaliou o acesso, a utilização e o uso racional de medicamentos, por parte da população brasileira, e sua efetivação na atenção primária do SUS, identificou que apenas 40% das unidades básicas avaliadas no país tinham licença sanitária para funcionar e que apenas 43% das unidades possuíam farmacêuticos como responsáveis técnicos (POCAS et al., 2017).

Essa pesquisa assinalou ainda que 60% das farmácias nas unidades não possuíam ambientes propícios ao atendimento e sem ferramentas fundamentais para execução das atividades farmacêuticas (53% sem computador, 44% sem internet e 58% dos registros eram feitos de forma manual) (POCAS et al., 2017). Outro estudo revela que apenas 64% das unidades básicas visitadas possuíam computador, das quais 45% com acesso à internet. As regiões Norte e Nordeste tiveram os menores percentuais, 42% e 22%, respectivamente. Dos municípios dessa região, os de menor porte eram os que menos tinham acesso (56%) às fichas de acompanhamento domiciliar para hanseníase, disponível no Sistema de Informação da Atenção Básica (NEVES; MONTENEGRO; BITTENCOURT, 2014).

Em outra pesquisa realizada pelo Ministério da Saúde entre 2014 a 2016, no intuito de identificar as unidades que possuíam credenciamento para dispensar a talidomida, identificou um número elevado de unidades de saúde dispensando a talidomida sem autorização (BRASIL, 2019d).

Aliado a isso, o fato de o Brasil não ter informações sobre o perfil dos pacientes atendidos é ainda mais preocupante, se considerarmos que não há monitoramento instituído com elementos mínimos obrigatórios ao controle, tampouco ‘protocolo clínico e diretriz terapêutica’ para o ENH.

Apesar de haver no Brasil um sistema de monitoramento de malformações congênitas, esse não foi capaz de alertar para a ocorrência dos casos de síndrome de talidomida identificados recentemente. A literatura apontou que os mesmos foram notificados diretamente ao Ministério da Saúde (SCHULER-FACCINI et al., 2007; VIANNA et al., 2011; VIANNA, 2013; VIANNA et al., 2013; BRASIL, 2014). Em estudo americano realizado por Penchaszadeh (2002), foi revelado que em países em desenvolvimento, as deficiências nas capacidades de diagnóstico e falta de registros médicos confiáveis, resulta em prevalência subestimada de defeitos congênitos, concentrando os registros em doenças agudas.

Outro estudo realizado pelo CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) nos EUA identificou que para um sistema ser capaz de revelar um aumento real na taxa de prevalência de defeitos congênitos raros, há necessidade de um monitoramento em amostras maiores ou um período mais longo, para que o sistema de vigilância detecte um aumento real na taxa de prevalência do defeito congênito, mesmo sendo a talidomida um potente teratogêno (YANG et al., 1997).

De forma semelhante, em estudo realizado no Brasil em 2011, que avaliou a ocorrência do fenótipo da embriopatia de talidomida (*Thalidomide Embryopathy Phenotype – TEP*) usando o sistema de monitoramento Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), revelou que é possível detectar aumentos imediatos de novos casos de embriopatia por talidomida, considerando o protocolo aplicado. Embora tenham realizado a vigilância em apenas alguns hospitais cobertos pelo ECLAMC, todos os casos de defeitos nos membros e compatíveis com TEP foram analisados (VIANNA et al., 2011). Numa análise desse método de vigilância ampliado a todos os nascimentos no Brasil, entre 2005 e 2010, o mesmo grupo de pesquisa mostrou uma correlação direta entre a quantidade de talidomida distribuída e o número de crianças nascidas com fenótipo típico decorrente de embriopatia da talidomida (VIANNA et al., 2015).

Os problemas enfrentados pela APS no SUS sugerem que o Brasil tem um sistema complexo e desafiador, pela sua organização e pelo seu financiamento.

Tal situação é mais preocupante nos dias atuais de austeridade do sistema de saúde, o que certamente impedirá as tentativas de constituição de um sistema universal, compatível com o modelo criado (CASTRO et al., 2019; MENDES et al., 2018). Esse panorama irá agravar os problemas de estrutura e qualificação da APS, refletindo diretamente na gestão do controle do uso da talidomida.

Uma limitação do estudo é que não foi possível identificar países em desenvolvimento, além da Índia, com informações disponíveis na literatura sobre o controle do uso da talidomida.

Considerações finais

A presente análise revela que a talidomida somente deixará de ser um problema de saúde pública no Brasil e alerta para demais países com maior desenvolvimento econômico e social, quando houver alternativa terapêutica eficaz que possibilite não utilizar mais esse medicamento. Enquanto os benefícios ainda superarem os riscos há necessidade de vigilância e monitoramento permanente.

Nos países com maior desenvolvimento econômico e social, o programa de minimização de risco é a ferramenta mais importante no controle do uso da talidomida. As preocupações estão além do acesso ao tratamento e caracterização dos riscos teratogênicos. O foco está em abordagens ideais para o monitoramento de risco adequado ao perfil populacional, para evitar a exposição fetal aos medicamentos teratogênicos.

Avalia-se que o Brasil tem capacidade de monitorar o uso da talidomida, considerando os parâmetros já desenvolvidos ao longo dos anos. No entanto, é fundamental vontade política para priorizar mudanças imediatas no processo, bem como organização e alocação de recursos que viabilizem um plano de minimização de risco e aperfeiçoamento da vigilância de defeitos congênitos.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho revela que a talidomida está inserida em um cenário brasileiro complexo, que dificulta a promoção do uso racional, apesar dos avanços nas políticas públicas para o controle do uso.

Por mais que o Ministério da Saúde e Anvisa tenham promovido iniciativas, como treinamentos, para assegurar a segurança do paciente e minimizar os riscos de exposição, observa-se que não têm sido suficientes. Primeiro porque a maior parcela dos pacientes que usam o medicamento está na linha da pobreza, sob condições socioeconômicas vulneráveis, que atrapalha a adesão ao tratamento. Em segundo lugar, em função da organização e estruturação precárias dos serviços de atenção primária à saúde, que impede o comprometimento dos profissionais de saúde e gestores com a linha de cuidado.

As ações de saúde devem perpassar as campanhas e educação permanente, inclusive com mobilização social, para assegurar padrões elevados de qualidade. No entanto, há necessidade, também, de alocar recursos para melhorar os sistemas informatizados de monitoramento, tanto do controle do uso do medicamento, quanto da vigilância de defeitos congênitos.

A identificação de casos de mulheres grávidas em uso da talidomida no Brasil e tardiamente de crianças com malformações sugere que o país necessita redesenhar o fluxo de acesso à talidomida, com atendimento em unidades especializadas, que tenham estrutura de qualidade e disponibilização permanente dos serviços farmacêuticos.

A atuação do governo no incentivo e desenvolvimento de tecnologias no SUS mostra-se fundamental para definir novas linhas de tratamento para o ENH. Em paralelo, podem-se minimizar, também, os riscos de exposição à teratogenicidade da talidomida, instituindo um protocolo clínico de tratamento para o ENH, que permita direcionar e unificar o uso da talidomida para essa condição clínica.

A comparação do controle do uso da talidomida entre o Brasil e demais países com maior desenvolvimento econômico e social apontou que limitações financeiras e falta de prioridade na agenda política influencia diretamente no acesso.

REFERÊNCIAS

- ABREU, D. M. X. et al. Análise espacial da qualidade da Atenção Básica em Saúde no Brasil. **Saúde Debate**, v. 42, n. spe1, p. 67-80, 2018.
- ABVT. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DAS VÍTIMAS DA TALIDOMIDA. Disponível em: <<https://abvt.wordpress.com/abvt/>>. Acesso em: 17 ago. 2019.
- ABPST. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PORTADORES DE SÍNDROME DE TALIDOMIDA. Disponível em: <<http://www.talidomida.org.br/institucional.asp>>. Acesso em: 17 ago. 2019.
- AGENCIA ESTATAL BOLETIN OFICIAL DEL ESTADO. **Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo**. 2010. Disponível em: <<https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-3514> >. Acesso em: 14 out. 2019.
- ANDREWS, E.; DOMBECK, M. The role of scientific evidence of risks and benefits in determining risk management policies for medications. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 13, n. 9, p. 599-608, 2004.
- AQUINO, D. M. C. et al. Perfil dos pacientes com hanseníase em área hiperendêmica da Amazônia do Maranhão, Brasil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 36, n. 1, p. 57-64, 2003.
- ARAUJO, L. U. et al. Medicamentos genéricos no Brasil: panorama, histórico e legislação. **Rev Panam Salud Publica**, v. 28, n. 6, 2010.
- ARRAIS, P. S. D. et al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. **Rev. Saúde Pública**, v. 50, supl. 2, 13s, 2016.
- AVITE. **Association of Victims of thalidomide in Spain**. Disponível em: <<https://www.avite.org/>>. Acesso em: 14 out. 2019.
- BABA, S.; TSUJITA, S.; MORIMOTO, K. The Analysis of Trends in Induced Abortion in Japan – An Increasing Consequence among Adolescents. **Environ Health Prev Med.**, v. 10, n. 1, p. 9-15, 2005.
- BERMUDEZ, J. A. Z.; BARROS, M. B. A. Perfil do acesso e da utilização de medicamentos da população brasileira – contribuições e desafios da PNAUM – Inquérito Domiciliar. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 50, supl. 2, 2s, 2016.
- BISWAS, P. Pharmacovigilance in Asia. **J Pharmacol Pharmacother.**, v. 4, suppl 1, p. S7-S19, 2013.
- BMJV. BUNDESMINISTERIUM DER JUSTIZ UND FÜR VERBRAUCHERSCHUTZ. FEDERAL MINISTRY OF JUSTICE AND CONSUMER PROTECTION. **German Criminal Code**. 2013. Disponível em: <http://www.gesetze-im-internet.de/englisch_stgb/englisch_stgb.html#StGB_000P218>. Acesso em: 14 out. 2019.

BOSCH, C. R. **Estudio sobre La utilización de la talidomida desde los trágicos años sesenta hasta La actualidad.** Análisis desde la perspectiva legal y ética. Trabajo Final (Curso de Farmacia) Universidad de Barcelona, Barcelona. 2012.

BRANDENBURG, N. A. et al. Effectiveness of Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS) for Lenalidomide and Thalidomide: Patient Comprehension and Knowledge Retention. **Drug Saf.**, v. 40, n. 4, p. 333-341, 2017.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Painel de Monitoramento de Malformações Congênitas, Deformidades e Anomalias Cromossômicas.** Disponível em: <<http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-de-monitoramento/natalidade/anomalias-congenitas/>>. Acesso em: 15 out. 2019a.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Consultas.** Disponível em: <<https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/>>. Acesso em: 15 out. 2019b.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacovigilância.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/farmacovigilancia?inheritRedirect=true>>. Acesso em: 15 out. 2019c.

BRASIL. CONTROLADORIA-GERAL DA UNIÃO. Sistema Eletrônico do Serviço de Informações ao Cidadão. **Informações sobre aquisição, distribuição e casos de talidomida no Brasil.** Disponível em: <<https://esic.cgu.gov.br/sistema/site/index.aspx>>. Acesso em: 07 mai. 2019d.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Medicamentos genéricos.** Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/genericos>>. Acesso em: 17 ago. 2019e.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Sistema de Informações de Nascidos Vivos.** Disponível em: <<http://datasus.saude.gov.br/sistemas-e-aplicativos/eventos-v/sinasc-sistema-de-informacoes-de-nascidos-vivos>>. Acesso em: 15 out. 2019f.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2018.** Brasil: Ministério da Saúde, 2018a. 218 p.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 13.732, de 08 de novembro de 2018. Altera a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, para definir que a receita tem validade em todo o território nacional, independentemente da unidade federada em que tenha sido emitida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 nov. 2018b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 23 mar. 2018c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SINAN: Sistema de Informação de Agravos de Notificação. Hanseníase. 2017a. Disponível em: http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/dhdat.exe?ETL_hanseniase/ETL_hantfbr17.def. Acesso em: 18 mai. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Guia Prático sobre a hanseníase**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2017b. 68 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas das políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 dez. 2017c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria de Consolidação nº 6, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas sobre o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 dez. 2017d.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **I Encontro Nacional sobre o Controle da Talidomida**. 2016a. Disponível em: <<http://portalms.saude.gov.br/assistencia-farmaceutica/medicamentos-rename/cesaf/43993-talidomida>>. Acesso em 14 abr. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Talidomida: Orientação para paciente**. 2016b. Disponível em: <<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2016/novembro/14/2016-0393-Folder-Talidomida.pdf>>. Acesso em: 15 out. 2019.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Portaria nº 149, de 03 de fevereiro de 2016. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, com a finalidade de orientar os gestores e os profissionais dos serviços de saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 04 fev. 2016c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2016d. 58 p.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 50, de 11 de novembro de 2015. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº 11, de 22 de março de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 nov. 2015a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 493, de 11 de junho de 2015. Aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 jun. 2015b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Resolução INSS/PRES nº 473, de 13 de março de 2015. Aprova o Manual Técnico de Procedimentos para Avaliação Médico-Pericial da Síndrome da Talidomida, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 mar. 2015c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA PREVIDÊNCIA SOCIAL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Instrução Normativa nº 77, de 21 de janeiro de 2015. Estabelece rotinas para agilizar e uniformizar o reconhecimento de direitos dos segurados e beneficiários da Previdência Social, com observância dos princípios estabelecidos no art. 37 da Constituição Federal de 1988. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 jan. 2015d.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS. Portaria nº 45 de 16 de dezembro de 2014. Torna pública a decisão de ampliar o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 dez. 2014a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **Talidomida: orientação para o uso controlado**. 1. ed. Brasil: Ministério da Saúde, 2014b. 100 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 298, de 21 de março de 2013. Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 mar. 2013a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 100, de 07 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. **Diário Oficial da União**, Brasília, 08 fev. 2013b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. **Política Nacional de Atenção Básica**. 1. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2012a. 110 p.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 24, de 12 de abril de 2012. Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de 22 de março de 2011. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 abr. 2012b.

BRASIL. CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. **Atenção Primária e Promoção da Saúde**. 20 ed. Brasília: CONASS, 2011a. 197 p.

BRASIL. **Anvisa realiza treinamento sobre uso da talidomida**. 2011b. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/noticias/saude/2011/05/anvisa-realiza-treinamento-sobre-uso-da-talidomida>>. Acesso em 14 abr. 2019.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Agenda de treinamentos**. 2011c. Disponível em: <<http://talidomida-anvisa.blogspot.com/p/agenda-de-treinamentos.html>>. Acesso em 14 abr. 2019.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011. Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 dez. 2011d.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 29 jun. 2011e.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011. Altera a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. **Diário Oficial da União**, Brasília, 29 abr. 2011f.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha. **Diário Oficial da União**, Brasília, 09 mai. 2011g.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 711, de 17 de dezembro de 2010. Aprova, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença De Crohn. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 dez. 2010a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Portaria nº 3.125, de 07 de outubro de 2010. Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 out. 2010b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 7.235, de 19 de julho de 2010. Regulamenta a Lei no 12.190, de 13 de janeiro de 2010, que concede indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 jul. 2010c.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 jan. 2010d.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria Conjunta nº 125, de 26 de março de 2009. Define ações de controle da hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 mar. 2009a.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 205, de 15 de janeiro de 2009. Estabelece procedimentos a serem adotados para a concessão e a manutenção da Pensão Especial aos deficientes portadores da síndrome da talidomida (Espécie 56) e dá outras providências. **Boletim de Serviço**, Brasília, 15 jan. 2009b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 11.727, de 23 de junho de 2008. Dispõe sobre medidas tributárias destinadas a estimular os investimentos e a modernização do setor de turismo, a reforçar o sistema de proteção tarifária brasileiro, a estabelecer a incidência de forma concentrada da Contribuição para o PIS/Pasep e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – Cofins na produção e comercialização de álcool; altera as Leis nos 10.865, de 30 de abril de 2004, 11.488, de 15 de junho de 2007, 9.718, de 27 de novembro de

1998, 11.196, de 21 de novembro de 2005, 10.637, de 30 de dezembro de 2002, 10.833, de 29 de dezembro de 2003, 7.689, de 15 de dezembro de 1988, 7.070, de 20 de dezembro de 1982, 9.250, de 26 de dezembro de 1995, 9.430, de 27 de dezembro de 1996, 9.249, de 26 de dezembro de 1995, 11.051, de 29 de dezembro de 2004, 9.393, de 19 de dezembro de 1996, 8.213, de 24 de julho de 1991, 7.856, de 24 de outubro de 1989, e a Medida Provisória no 2.158-35, de 24 de agosto de 2001; e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 jun. 2008.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 144, de 05 de julho de 2006. Estabelece procedimentos a serem adotados para a concessão e a manutenção da Pensão Especial aos deficientes portadores da síndrome da talidomida (Espécie 56) e dá outras providências.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 356, de 10 de novembro de 2005. O Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária encaminhará ao Conselho Nacional de Saúde as sugestões apresentadas à Consulta Pública nº 63, de 14 de setembro de 2005, para avaliação; Constituir grupo de trabalho, com representações do Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase-MORHAN, da Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome de Talidomida-ABPST, bem como das áreas técnicas do Ministério da Saúde que trabalham com o tema, para analisar o resultado da consulta pública a ser apreciada pelo CNS. Brasília, 2005a.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Consulta Pública nº 63, de 14 de setembro de 2005. Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de “REGULAMENTO TÉCNICO, sobre o uso de talidomida”. **Diário Oficial da União**, Brasília, 15 set. 2005b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 10.877, de 04 de junho de 2004. Altera a Lei no 7.070, de 20 de dezembro de 1982, que dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que especifica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 07 jun. 2004a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 338, de 06 de maio de 2004. Aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 mai. 2004b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 4.726, de 09 de junho de 2003. Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 jun. 2003a.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 10.651, de 16 de abril de 2003. Dispõe sobre o controle do uso da talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 abr. 2003b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Federal de Assistência Farmacêutica 1990 a 2002**. Brasília: Ministério da Saúde, 2002a. 44 p.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. Portaria nº 858, de 04 de novembro de 2002. Aprova o PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS - DOENÇA DE CROHN - Sulfassalzina, Mesalazina, Metronidazol,

Ciprofloxacina, Infiximab, Talidomida, Hdrocortisona, Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina, na forma do Anexo desta Portaria. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 nov. 2002b.

BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 73, de 31 de outubro de 2002. Aprova o Manual Técnico de Perícia Médica. **Boletim de Serviço**, Brasília, 2002c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Portaria Conjunta nº 25, de 30 de janeiro de 2002. Aprovar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas contidas nos seguintes ANEXOS, que dela são partes integrantes: I. ANEXO I - Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) - Talidomida; II. ANEXO II - Lúpus Eritematoso Sistêmico - Talidomida; III. ANEXO III - Mieloma Múltiplo - Talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 05 fev. 2002d.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE. SECRETARIA DE ASSISTÊNCIA À SAÚDE. Consulta Pública nº 1, de 19 de outubro de 2001. Aprovar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas contidas nos seguintes ANEXOS, que dela são partes integrantes: I. ANEXO I - Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) - Talidomida; II. ANEXO II - Lúpus Eritematoso Sistêmico - Talidomida; III. ANEXO III - Mieloma Múltiplo - Talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 22 out. 2001a.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Medida Provisória nº 2.187-13, de 24 de agosto de 2001. Dispõe sobre o reajuste dos benefícios mantidos pela Previdência Social, e altera dispositivos das Leis nos 6.015, de 31 de dezembro de 1973, 8.212 e 8.213, de 24 de julho de 1991, 8.742, de 7 de dezembro de 1993, 9.604, de 5 de fevereiro de 1998, 9.639, de 25 de maio de 1998, 9.717, de 27 de novembro de 1998, e 9.796, de 5 de maio de 1999, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 ago. 2001b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Medida Provisória nº 2.129-8, de 26 de abril de 2001. Dispõe sobre o reajuste dos benefícios mantidos pela Previdência Social, e altera dispositivos das Leis nos 6.015, de 31 de dezembro de 1973, 8.212 e 8.213, de 24 de julho de 1991, 8.742, de 7 de dezembro de 1993, 9.604, de 5 de fevereiro de 1998, 9.639, de 25 de maio de 1998, 9.717, de 27 de novembro de 1998, e 9.796, de 5 de maio de 1999, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 abr. 2001c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.377, de 15 de dezembro de 2000. Cria grupo de trabalho com as atribuições especificadas em anexo. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 dez. 2000a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.073, de 26 de setembro de 2000. Expede as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação de hanseníase em todo Território Nacional. **Diário Oficial da União**, Brasília, 28 set. 2000b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 817, de 26 de julho de 2000. Expede as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação da hanseníase em todo o território nacional, as quais regulamentam as diretrizes

estabelecidas pela Portaria nº 816/GM, de 26 de julho de 2000. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jul. 2000c.

BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 34, de 20 de abril de 2000. Dispõe sobre a utilização da Talidomida no tratamento da mieloma múltiplo refratário a quimioterapia. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 abr. 2000d.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 9.787, de 10 de fevereiro de 1999. Altera a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 11 fev. 1999a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Portaria nº 6, de 29 de janeiro de 1999. Aprova a Instrução Normativa (anexa) da PRT/SVS/MS Nº 344, DE 12/5/98, que institui o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. **Diário Oficial da União**, Brasília, 01 fev. 1999b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 jan. 1999c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 3.916, de 30 de outubro de 1998. Aprovar a Política Nacional de Medicamentos. **Diário Oficial da União**, Brasília, 10 nov. 1998a.

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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 15 mai. 1998b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 354, de 18 de agosto de 1997. Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 18 ago. 1997a.

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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 jul. 1997b.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 2.283, de 24 de julho de 1997. Dispõe sobre a extinção do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição - INAN e a desativação da Central de Medicamentos - CEME, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 jul. 1997c.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 65, de 10 de maio de 1996. Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a

comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida. **Diário Oficial da União**, Brasília, 13 mai. 1996.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Portaria nº 63, de 04 de julho de 1994. Proíbe a prescrição do medicamento talidomida para mulheres em idade fértil em todo o território nacional. **Diário Oficial da União**, Brasília, 06 jul. 1994.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 814, de 26 de agosto de 1993. Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 ago. 1993a.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. 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. **Diário Oficial da União**, Brasília, 21 jul. 1993b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 864, de 07 de agosto de 1992. Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 ago. 1992.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 1.401, de 14 de agosto de 1991. Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase. **Diário Oficial da União**, Brasília, 16 ago. 1991.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 20 set. 1990a.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIVISÃO NACIONAL DE DERMATOLOGIA SANITÁRIA. Portaria nº 1, de 07 de novembro de 1989. Expedir novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas à orientação e acompanhamento da execução do Programa de Controle da Hanseníase em todo o território nacional, de acordo com a Portaria nº 498, de 09 de outubro de 1987. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 jan. 1990b.

BRASIL. Constituição (1988). **Constituição da República Federativa do Brasil**. Brasília, DF: Senado Federal, 1988.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. DIVISÃO NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA DE MEDICAMENTOS. Portaria nº 27, de 24 de outubro de 1986. Baixa instruções sobre a produção, comercialização, importação, exportação, prescrição e uso de drogas e especialidades capazes de produzir modificações nas funções nervosas superiores ou por exigirem efetiva orientação médica continuada devido a possibilidade de induzirem efeitos colaterais indesejáveis. **Diário Oficial da União**, Brasília, 03 nov. 1986.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 7.070, de 20 de dezembro de 1982. Dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que especifica e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 21 dez. 1982.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 24 set. 1976.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973. Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 19 dez. 1973.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 68.806, de 25 de junho de 1971. Institui a Central de Medicamentos (CEME). **Diário Oficial da União**, Brasília, 25 jun. 1971.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto-Lei nº 753, de 11 de agosto de 1969. Dispõe sobre a fiscalização de laboratórios que produzam ou manipulem substâncias ou produtos entorpecentes e seus equiparados, de firmas distribuidoras ou depositárias das referidas substâncias, distribuição de amostras desses produtos e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 12 ago. 1969.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto-Lei nº 200, de 25 de fevereiro de 1967. Dispõe sobre a organização da Administração Federal, estabelece diretrizes para a Reforma Administrativa e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 27 fev. 1967.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 52.471, de 13 de setembro de 1963. Estabelece normas para o desenvolvimento da Indústria químico-farmacêutica nacional, e institui o Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutica - Geifar e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, 17 set. 1963.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 49.474-A, de 21 de janeiro de 1961. Regulamenta, sob a denominação de Código Nacional de Saúde, a Lei nº 2.312, de 3 de setembro de 1954, de normas gerais sobre defesa e proteção da saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 28 jan. 1961.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto nº 41.904, de 29 de julho de 1957. Aprova o Regimento de Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia, do Ministério da Saúde. **Diário Oficial da União**, Brasília, 07 ago. 1957.

BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. Decreto-Lei nº 2.848, de 07 de dezembro de 1940. Código Penal. **Diário Oficial da União**, Brasília, 31 dez. 1940.

BWIRE, R.; FREEMAN, J.; HOUN, F. Managing the teratogenic risk of thalidomide and lenalidomide: an industry perspective. **Expert Opin Drug Saf.**, v. 10, n. 1, p. 3-8, 2011.

CABINET SECRETARIAT. **Penal Code (Act N.45 of 1907)**. 1907. Disponível em: <<http://www.cas.go.jp/jp/seisaku/hourei/data/PC.pdf>>. Acesso em 14 out. 2019.

CASTILLA, E. E. et al. Thalidomide, a Current Teratogen in South America. **Teratology**, v. 54, p. 273-277, Dez 1996.

CASTRO, M. C. et al. Brazil's unified health system: the first 30 years and prospects for the future. **The Lancet**, v. 394, n. 10195, p. 345-356, 2019.

CDSCO. **Central Drugs Standard Control Organization**. Disponível em: <<https://cdsconline.gov.in/CDSCO/Drugs>>. Acesso em: 14 out. 2019.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Metropolitan Atlanta Congenital Defects Program (MACDP)**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/ncbddd/birthdefects/macdp.html>>. Acesso em: 14 out. 2019a.

CDC. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. **Birth Defects Monitoring Program (BDMP)**. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00014666.htm>>. Acesso em: 14 out. 2019b.

CHISHOLM, C. The Curious Case of Thalidomide and the Absent Eugenic Clause in Canada's Amended Abortion Law of 1969. **Can Bull Med Hist.**, v. 33, n. 2, p. 493-516, 2016.

CLARK, T. E. et al. Thalomid (Thalidomide) capsules: a review of the first 18 months of spontaneous post marketing adverse event surveillance, including off-label prescribing. **Drug Saf.**, v. 24, n 2, p. 87-117, 2001.

COELI, C. M.; RAMOS, M.; BOKEHI, J. R. Sistemas de Informação em Saúde. *In*: OSORIO-DE-CASTRO, NC. G. S. et al (org.). **Assistência Farmacêutica: Gestão e Prática para profissionais de saúde**. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. cap. 17, p. 253-266.

CONTERGAN. BUNDESVERBAND CONTERGANGESCHÄDIGTER. FEDERAL ASSOCIATION OF CONTERGAN VICTIMS. **Thalidomide**. Disponível em: <<https://contergan.de/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

COSTA, E. A. et al. Situação sanitária dos medicamentos na atenção básica no Sistema Único de Saúde. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo, v. 51, supl. 2, 12s, 2017.

COSTA, P. S. S. et al. Erythema Nodosum Leprosum: Update and challenges on the treatment of a neglected condition. **Acta Trop.**, v. 183, p. 134-141, 2018.

CRIJNS, I. et al. A comparison of pregnancy prevention programmes in Europe. **Expert Opin Drug Saf.**, v. 13, n. 4, p. 411-420, 2014.

CURY, M. R. C. O. et al. Spatial analysis of leprosy incidence and associated socioeconomic factors. **Rev. Saúde Pública**, v. 46, n. 1, p. 110-118, 2012.

CUTLER, J. Thalidomide revisited. **Lancet**, v. 343, n. 8900, p. 795-796, 1994.

DAEMMRICH, A. A tale of two experts: thalidomide and political engagement in the United States and West Germany. **Soc Hist Med.**, v. 15, n. 1, p. 137-158, 2002.

DAEMMRICH, A.; KRUCHEN, G. Risk versus risk: decision-making dilemmas of drug regulation in the United States and German. **Sci Cult (Lond)**, v. 9, n. 4, p. 505-534, 2000.

DIEHL, E. E.; LANGDON, E. J. Contexto Sociocultural do Uso de Medicamentos. *In*: SOARES, L. et al (org.). **Assistência Farmacêutica no Brasil: Política, Gestão e Clínica**. Florianópolis: UFSC, 2016. v. 5, cap. 4, p. 115-151.

DUARTE, M. T. C.; AYRES, J. A.; SIMONETTI, J. P. Perfil socioeconômico e demográfico de portadores de hanseníase atendidos em consulta de enfermagem. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, v. 15, n. spe, p. 774-779, 2007.

ECEMC. **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas**. Disponível em: <http://www.fundacion1000.es/ecemc>. Acesso em: 14 out 2019.

ECLAMC. **Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas**. Disponível em: <<http://www.eclamc.org/port/index.php>>. Acesso em: 15 out. 2019.

EDMONDS, L. D. Congenital Malformations Surveillance: Two American Systems. **Int J Epidemiol.**, v. 10, n. 3, p. 247-252, 1981.

ESHER, A.; SANTOS, E. M.; LUIZA, V. L. Monitoramento e Avaliação. *In*: OSORIO-DE-CASTRO, NC. G. S. et al (org.). **Assistência Farmacêutica: Gestão e Prática para profissionais de saúde**. 1. ed. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2014. cap. 10, p. 163-174.

EUROCAT. **European network of population-based registries for the epidemiological surveillance of congenital anomalies**. Disponível em: <<https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat>>. Acesso em: 14 out. 2019.

EMA. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. **Thalidomide Celgene**. Disponível em: <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/thalidomide-celgene>>. Acesso em: 14 out. 2019.

FDA. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. **Risk Evaluation and Mitigation Strategies (REMS)**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/risk-evaluation-and-mitigation-strategies-rems>>. Acesso em: 15 out. 2019.

FREEMAN, J. et al. Teratogenic Drugs and Risk Management: An Implementation Assessment. **Ther Innov Regul Sci.**, v. 48, n. 4, p. 420-427, 2014.

FUJIMOTO. **TERMS (Thalidomide Education and Risk Management System)**. Disponível em: <<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/iyakuhin/thalido/index.php>>. Acesso em: 14 out. 2019a.

FUJIMOTO. **Prescription Drugs Being Marketed by Fujimoto Pharmaceutical Corporation**. Disponível em: <<http://www.fujimoto-pharm.co.jp/jp/eng/eng.html>>. Acesso em: 14 out. 2019b.

FUNED. FUNDAÇÃO EZEQUIEL DIAS. **Talidomida**. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br/talidomida/>>. Acesso em: 17 ago. 2019.

GHOBRIAL, I. M.; RAJKUMAR, S V. Management of Thalidomide Toxicity. **J Support Oncol.**, v. 1, n. 3, p. 194-205, 2003.

GOLLOP, T. R.; EIGIER, A.; GUIDUGLI NETO, J. Prenatal diagnosis of thalidomide syndrome. **Prenat Diagn.**, v. 7, n. 4, p. 295-298, 1987.

GOVERNMENT UK. **National Congenital Anomaly and Rare Disease Registration Service**. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/the-national-congenital-anomaly-and-rare-disease-registration-service-ncardrs>>. Acesso em: 14 out. 2019.

HACKER, M. A. V. B. et al. Pacientes em centro de referência para Hanseníase: Rio de Janeiro e Duque de Caxias, 1986-2008. **Ciênc. Saúde Coletiva**, v. 17, n. 9, p. 2533-2541, 2012.

HANS, M.; GUPTA, S. K. Comparative evaluation of pharmacovigilance regulation of the United States, United Kingdom, Canada, India and the need for global harmonized practices. **Perspect Clin Res.**, v. 9, n. 4, p. 170-174, 2018.

HEALTH CANADA. **THALOMID authorization for sale in Canada**. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/fact-sheets/fact-sheet-thalomid-authorization-sale-canada.html>>. Acesso em: 14 out. 2019a.

HEALTH CANADA. **Canadian Thalidomide Survivors Support Program**. Disponível em: <<https://tsspcanada.ca/>>. Acesso em: 14 out. 2019b.

HEALTH CANADA. **Guidance Document - Submission of Risk Management Plans and Follow-up Commitments**. Disponível em: <<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/reports-publications/medeffect-canada/guidance-document-submission-risk-management-plans-follow-commitments.htm>>. Acesso em 14 out. 2019c.

HOBSBAWM, E. **Era dos Extremos: O breve século XX 1914-1991**. São Paulo: Companhia das Letras, 1995. p. 265.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. Estimativas da População. Rio de Janeiro: IBGE. 2018. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9103-estimativas-de-populacao.html?edicao=17283&t=downloads>>. Acesso em: 14 abr. 2019

IRL, C.; KIPFERLER, P.; HASFORD, J. Drug Use Assessment and Risk Evaluation in Pregnancy - The PEGASUS-Project. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v. 6, Suppl. 3, p. 37-42, 1997.

ISHII, N. et al. Guideline for clinical use of thalidomide for management of erythema nodosum leprosum in Japan. **Japanese Journal of Leprosy**, v. 86, n. 2, p. 91-100, 2017.

ISHIZUE FOUNDATION IN JAPAN. **Thalidomide Welfare Center**. Disponível em: <<http://www008.upp.so-net.ne.jp/ishizue/index.html>>. Acesso em: 14 out. 2019.

IYER, C. G. et al. WHO co-ordinated short-term double-blind trial with thalidomide in the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous patients. **Bull World Health Organ.**, v. 45, n. 6, p. 719-732, 1971.

JAOG. **Japan Society Obstetrics and Gynecology**. Disponível em: <http://www.jsog.or.jp/modules/en/index.php?content_id=1>. Acesso em: 14 out. 2019.

JAPANESE LAW TRANSLATION. **Act on Securing Quality, Efficacy and Safety of Products Including Pharmaceuticals and Medical Devices**. 2015. Disponível em: <<http://www.japaneselawtranslation.go.jp/law/list/?ft=1&re=2&dn=1&ky=pharmaceutical+afairs&x=52&y=17&co=01&ia=03>>. Acesso em: 15 out. 2019.

JOHNSON, M. Integrating health information: a case study of a health information service for thalidomide survivors. **Med Inform Internet Med**, v. 32, n. 1, p. 27-33, 2007.

JONES, G. R. N. Thalidomide: 35 years on and still deforming. **Lancet**, v. 343, n. 8904, p. 1041, 1994.

JUSTICE LAWS. **Consumer Packaging and Labelling Regulations (C.R.C., c. 417)**. Disponível em: <https://laws.justice.gc.ca/eng/regulations/C.R.C.,_c._417/index.html>. Acesso em: 14 out. 2019a.

JUSTICE LAWS. **Controlled Drugs and Substances Act (S.C. 1996, c. 19)**. Disponível em: <<https://laws-lois.justice.gc.ca/eng/acts/c-38.8/>>. Acesso em: 15 out. 2019b.

KOWALSKI, T. W. et al. Thalidomide Embryopathy: Follow-Up of Cases Born between 1959 and 2010. **Birth Defects Res A Clin Mol Terat.**, v. 103, n. 9, p. 794-803, 2015.

LACHMANN, P. J. The penumbra of thalidomide, the litigation culture and the licensing of pharmaceutical. **QJM.**, v. 105, n. 12, p. 1179-1189, 2012.

LANA, F. C. F.; CARVALHO, A. P. M.; DAVI, R. F. L.. Perfil epidemiológico da hanseníase na microrregião de Araçuaí e sua relação com ações de controle. **Esc. Anna Nery**, v. 15, n. 1, p. 62-67, 2011.

LARY, J. M. et al. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? **Drug Saf.**, v. 21, n. 3, p. 161-169, 1999.

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

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, 13s, 2017.

LEVAC, D.; COLQUHOUN, H.; O'BRIEN K. K. Scoping studies: advancing the methodology. **Implementation Science**, v. 5, n. 69, 2010.

LIBRARY OF CONGRESS. **U.S. Reports: Roe v. Wade, 410 U.S. 113 (1973)**. Disponível em: <<https://www.loc.gov/item/usrep410113/>>. Acesso em: 14 out. 2019a.

LIBRARY OF CONGRESS. **U.S. Reports: Planned Parenthood of Southeastern Pennsylvania v. Casey, 505 U.S. 833 (1992)**. Disponível em: <<https://www.loc.gov/item/usrep505833/>>. Acesso em: 14 out. 2019b.

LIBRARY OF CONGRESS. **Abortion Legislation in Europe**. Disponível em: <<https://www.loc.gov/law/help/abortion-legislation/europe.php#germany>>. Acesso em: 14 out. 2019c.

LIMA, J. G. et al. Atributos essenciais da Atenção Primária à Saúde: resultados nacionais do PMAQ-AB. **Saúde Debate**, v. 42, n. spe1, p. 52-66, 2018.

LIS, Y. et al. Comparisons of Food and Drug Administration and European Medicines Agency Risk Management Implementation for Recent Pharmaceutical Approvals: Report of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research Risk Benefit Management Working Group. **Value Health**, v. 15, n. 8, p. 1108-1118, 2012.

LOPES, V. A. S.; RANGEL, E. M. Hanseníase e vulnerabilidade social: uma análise do perfil socioeconômico de usuários em tratamento irregular. **Saúde Debate**, v. 38, n. 103, p. 817-829, 2014.

MARQUES, M. B.; OPROMOLLA, D. V. A. A talidomida no tratamento da reação leprótica. **Revista Brasileira de Leprologia**, v. 37, n. 1-4, p. 41-49, 1966.

MEDICINE INDIA. **Medicine Brands for Generic 'Thalidomide'**. Disponível em: <<https://www.medicineindia.org/brands-for-generic/455/thalidomide>>. Acesso em: 14 out. 2019.

MENDES, A.; CARNUT, L.; GUERRA, L. D. S. Reflexões acerca do financiamento federal da Atenção Básica no Sistema Único de Saúde. **Saúde Debate**, v. 42, n. spe1, p. 224-243, 2018.

MENDES, L. V. et al. Disponibilidade de medicamentos nas unidades básicas de saúde e fatores relacionados: uma abordagem transversal. **Saúde Debate**, Rio de Janeiro, v. 38, n. spe, p. 109-123, 2014.

MOHFW. MINISTRY OF HEALTH & FAMILY WELFARE. **The Medical Termination of Pregnancy Act, 1971**. 1971. Disponível em: <<https://mohfw.gov.in/acts-rules-and-standards-health-sector/acts/mtp-act-1971>>. Acesso em: 15 out. 2019.

MORO, A. **Participação Social e Regulação de Medicamentos: o Caso da Talidomida no Brasil**. 2017. 209 p. Tese (Doutorado em Políticas Públicas) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2017.

NERY, J. S. et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 9, p. 1226-1236, 2019.

NEVES, T. C. C. L.; MONTENEGRO, L. A. A.; BITTENCOURT, S. D. A. Produção e registro de informações em saúde no Brasil: panorama descritivo através do PMAQ-AB. **Saúde Debate**, v. 38, n. 103, p. 756-770, 2014.

NHM. NATIONAL HEALTH MISSION. **Comprehensive Newborn Screening (CNS) - Handbook for screening visible Birth Defects at all delivery points**. 2016. Disponível em:

<https://www.nhm.gov.in/images/pdf/programmes/RBSK/Resource_Documents/Birth_Defect_s_Handbook.pdf>. Acesso em: 15 out. 2019.

NICE. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Bortezomib and thalidomide for the first-line treatment of multiple myeloma**. Disponível em: <<https://www.nice.org.uk/guidance/ta228>>. Acesso em: 15 out. 2019.

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

OLIVIER-ABBAL, P. et al. Comparison of serious adverse reactions between thalidomide and lenalidomide: analysis in the French Pharmacovigilance database. **Med Oncol.**, v. 30, n. 4, p. 733, 2013.

OOBA, N.; SATO, T.; KUBOTA, K. Resolving a Double Standard for Risk Management of Thalidomide: An Evaluation of Two Different Risk Management Programmes in Japan. **Drug Saf.**, v. 33, n. 1, p. 35-45, 2010.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. **Estratégia Global para Hanseníase 2016-2020: Aceleração rumo a um mundo sem hanseníase**. Genebra: OMS/SEARO, 2016. 36 p.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. **OPAS/OMS apresenta estratégia global e projeto para livrar Brasil da hanseníase**. 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5531:opas-oms-apresenta-estrategia-global-e-projeto-para-livrar-brasil-da-hansenia&Itemid=812>. Acesso em: 14 abr. 2019.

PAIM, J. et al. The Brazilian health system: history, advances, and challenges. **The Lancet**, v. 377, n. 9779, p. 1778-1797, 2011.

PANNIKAR V. The Return of thalidomide: New cases and Renewed concerns. **Lepr Rev**, v. 74, n. 3, p. 286-288, 2003.

PAPASEIT, E; GARCIA-ALGAR, O.; FARRE, M. Thalidomide: an unfinished history. **Na Pediatr (Barc)**, v. 78, n. 5, p. 283-287, 2013.

PENCHASZADESH, V. B. Preventing Congenital Anomalies in Developing Countries. **Community Genet**, v. 5, n. 1, p. 61-69, 2002.

PENNA, G. O. et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **An. Bras. Dermatol.**, v. 80, n. 5, p. 511-522, 2005.

PEREIRA, A. J. et al. Atenção básica de saúde e a assistência em Hanseníase em serviços de saúde de um município do Estado de São Paulo. **Rev. Bras. Enferm.**, v. 61, n. spe, p. 716-725, 2008.

PESCARINI, J. M. et al. Socioeconomic risk markers of leprosy in high-burden countries: A systematic review and meta-analysis. **PLoS Negl Trop Dis.**, v. 9, n. 12, 2018.

POCAS, K. C.; FREITAS, L. R. S.; DUARTE, E. C. Censo de estrutura da Atenção Primária à Saúde no Brasil (2012): estimativas de coberturas potenciais. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 26, n. 2, p. 275-284, 2017.

PMDA. **Pharmaceuticals and Medical Devices Agency**. Disponível em: <<https://www.pmda.go.jp/english/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

REVAID PROGRAM. **Thalomid**. Disponível em: <<https://www.revaid.ca/revaid/?AspxAutoDetectCookieSupport=1>>. Acesso em: 14 out. 2019.

ROZENFELD, S. Farmacovigilância: elementos para a discussão e perspectivas. *Cad. Saúde Pública*, V. 14, n. 2, p. 237-263, 1998.

SANTANA, R. S. et al. The different clinical guideline standards in Brazil: High cost treatment diseases versus poverty-related diseases. **PLoS One**, v. 13, n. 10, e0204723, 2018.

SANTANA R. S.; LUPATINI E. O.; LEITE, S. N. Registro e incorporação de tecnologias no SUS: barreiras de acesso a medicamentos para doenças da pobreza? **Ciênc. Saúde Coletiva**. v. 22, n. 5, p. 1417-1428, 2017.

SANTE PUBLIQUE FRANCE. **Les registres des malformations congénitales**. Disponível em: <<https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-de-la-mere-et-de-l-enfant/anomalies-et-malformations-congenitales/articles/les-registres-des-malformations-congenitales>>. Acesso em: 14 out. 2019.

SANTOS, F. L. **A História da Talidomida no Brasil e a trajetória para conquista de direitos das pessoas com a Síndrome Teratogênica**. 2018. 227 p. Tese (Doutorado em Ciências Sociais Aplicadas) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa, 2018.

SCHULER-FACCINI, L. et al. New Cases of Thalidomide Embryopathy in Brazil. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v. 79, n. 9, p. 671-672, 2007.

SHANBHAG, P. S.; VISWANATH, V.; TORSEKAR, R. G. Thalidomide: Current status. **Indian J Dermatol Venereol Leprol.**, v. 72, n. 1, p. 75-80, 2006.

SHESKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. **Clin Pharmacol Ther.**, v. 6, n. 3, p. 303-306, 1965.

SHIGA, T.; SHIMBO, T.; YOSHIZAWA A. Multicenter investigation of lifestyle-related diseases and visceral disorders in thalidomide embryopathy at around 50 years of age. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v. 103, n. 9, p. 787-793, 2015.

SMITHELLS, R. W.; NEWMAN, C.G. Recognition of thalidomide defects. **J Med Genet.**, v. 29, n. 10, p. 716-723, 1992.

SOUSA, G. S.; SILVA, R. L. F.; XAVIER, M. B. Hanseníase e Atenção Primária à Saúde: uma avaliação de estrutura do programa. **Saúde Debate**, v. 41, n. 112, p. 230-242, 2017.

SOUZA, M. F.; VANDERLEI, L. C. M.; FRIAS, P. G. Avaliação da implantação do Programa de Controle da Hanseníase em Camaragibe, Pernambuco. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v. 26, n. 4, p. 817-834, 2017.

THALIDOMIDE SOCIETY UK. **Thalidomide**. Disponível em: <<https://www.thalidomidesociety.org/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

THALIDOMIDE VICTIMS ASSOCIATION OF CANADA. **The Canadian Tragedy**. Disponível em: <<https://thalidomide.ca/en/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

THALIDOMIDE TRUST. **Thalidomide**. Disponível em: <<https://www.thalidomidetrust.org/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

TIMMERMANS, S.; LEITER, V. The Redemption of Thalidomide: Standardizing the Risk of Birth Defects. **Soc Stud Sci.**, v. 30, n. 1, p. 41-71, 2000.

UHL, K. et al. Thalidomide use in the US: experience with pregnancy testing in the S.T.E.P.S. programme. *Drug Saf.*, v. 29, n. 4, p. 321-329, 2006.

UK LEGISLATION. **Abortion Act 1967**. 1967. Disponível em: <<http://www.legislation.gov.uk/ukpga/1967/87/section/1>>. Acesso em: 14 out. 2019.

US THALIDOMIDE SURVIVORS. Thalidomide Survivors in the US. Disponível em: <<https://usthalidomide.org/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced limb defects: resolving 50-year-old puzzle. **BioEssays**, v. 31, p. 1327-1336, 2009.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Birth Defects Res C Embryo Today**, v. 105, n. 2, p. 140-156, 2015.

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.

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

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.

VIANNA, F. S. L. **Talidomida no Brasil: Vigilância Epidemiológica, Teratogênese e Farmacogenética**. 2013. Tese (Doutorado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2013.

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

VIANNA, F. S. L. **Uso atual de Talidomida e defeitos congênitos no Brasil**. 2008. 135 p. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

VIDOTTI, C. C. F; HOEFLER, R. Talidomida: alerta. **Infarma**, v. 5, n. 1/4, 1996.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Use of Thalidomide in Leprosy**. Disponível em: <<https://www.who.int/lep/research/thalidomide/en/>>. Acesso em: 14 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2018: moving towards a leprosy free world. **Weekly Epidemiological Record**, v. 94, n. 35/36, p. 389-412, 2019. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326775/WER9435-36-en-fr.pdf?ua=1>>. Acesso em: 14 out. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global leprosy update, 2017: reducing the disease burden due to leprosy. **Weekly Epidemiological Record**, v. 93, n. 35, p. 445-456, 2018. Disponível em: <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/274289/WER9335.pdf?ua=1>>. Acesso em: 14 abr. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO Expert Committee on Leprosy: eighth report**. Geneva: WHO, 2012. 72 p.

YANG, Q. et al. The Return of Thalidomide: Are Birth Defects Surveillance Systems Ready? **Am J Med Genet.**, v. 73, n. 3, p. 251-258, 1997.

ZELDIS, J. B. et al. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. **Clin Ther.**, v. 21, n. 2, p. 319-330, 1999.

APÊNDICE

APÊNDICE A - Legislações brasileiras relacionadas, direta ou indiretamente, ao controle do uso da talidomida no Brasil

Tipo da normativa	Número	Data da normativa	Origem	Vigência	Se Revogada, pela(o)	Descrição
Decreto	3.987	02/01/1920	Presidência da República	Vigente	-	Reorganiza os serviços da Saúde Pública
Decreto	5.565	05/11/1928	Presidência dos Estados Unidos do Brasil	Vigente	-	Autoriza o Poder Executivo a aposentar, com todos os vencimentos, o funcionário que, no exercício de suas funções, for acometido de lepra
Lei	3.820	11/11/1930	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Cria o Conselho Federal e os Conselhos Regionais de Farmácia, e dá outras providências
Decreto	19.606	19/01/1931	Chefe do Governo Provisório	Revogada	Lei nº 5.991/1973	Dispõe sobre a profissão farmacêutica e seu exercício no Brasil
Decreto	1.473	08/03/1937	Presidência dos Estados Unidos do Brasil	Revogada	Decreto S/N, de 27/05/1992	Declara de utilidade pública a Federação das Sociedades de Assistência aos Lázarus e Defesa Contra a Lepra
Decreto	2.848	07/10/1940	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Código Penal
Decreto-Lei	3.171	02/04/1941	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Reorganiza o Departamento Nacional de Saúde, do Ministério Educação e Saúde, e dá outras providências
Decreto-Lei	4.827	12/10/1942	Presidência da República	Vigente	-	Reconhece como instituição assistencial de caráter particular, integrada na campanha nacional contra a lepra, a Federação das Sociedades de Assistência, aos Lázarus e Defesa Contra a Lepra, e dá outras providências
Decreto	15.484	08/05/1944	Presidência da República	Revogada	Decreto nº 99.878/1990	Aprova o Regimento do Serviço Nacional de Lepra do Departamento Nacional de Saúde
Decreto-Lei	8.584	08/01/1946	Presidência da República	Vigente	-	Cria sem aumento de despesa no Serviço Nacional de Lepra, do Departamento Nacional de Saúde, o Instituto de

						Leprologia
Lei	309	25/07/1948	Presidência da República	Vigente	-	Concede auxílio à Federação das Sociedades de Assistência aos Lázaros e Defesa Contra a Lepra
Lei	610	13/01/1949	Presidência da República	Revogada	Lei nº 5.511/1968	Fixa normas para profilaxia da lepra
Lei	1.045	03/01/1950	Presidência da República	Revogada	Lei nº 5.511/1968	Dispõe sobre a concessão de alta aos doentes de lepra
Lei	1.920	25/07/1953	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Cria o Ministério da Saúde e dá outras providências
Lei	2.312	03/09/1954	Presidência da República	Revogada	Lei nº 8.080/1990	Normas Gerais sobre Defesa e Proteção da Saúde
Decreto	36.771	12/01/1955	Presidência da República	Revogada	Decreto S/N, de 05/09/1991	Aprova o Regimento do Serviço Nacional de Lepra, do Departamento Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde
Lei	3.062	22/12/1956	Presidência da República	Vigente	-	Desdobra o atual Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina em Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia e Serviço Nacional de Fiscalização de Odontologia, e dá outras providências
Decreto	41.904	29/07/1957	Presidência da República	Revogada	Decreto S/N, de 05/09/1991	Aprova o Regimento de Serviço Nacional de Fiscalização da Medicina e Farmácia, do Ministério da Saúde
Lei	3.542	11/02/1959	Presidência da República	Revogada	Lei nº 5.026/1966	Institui a Campanha Nacional contra a Lepra e dá outras Providências
Decreto	49.474-A	21/01/1961	Presidência da República	Revogada	Lei nº 8.080/1990	Regulamenta, sob a denominação de Código Nacional de Saúde, a Lei nº 2.312, de 3 de setembro de 1954, de normas gerais sobre defesa e proteção da saúde
Decreto	165	17/11/1961	Presidência do Conselho de Ministros	Revogada	Decreto S/N, de 27/05/1992	Declara de utilidade pública as associações de Assistência aos Lázaros e Defesa conta a Lepra que menciona
Decreto	968	07/05/1962	Presidência do Conselho de Ministros	Revogada	Decreto nº 77.513/1976	Baixa Normas Técnicas Especiais para o Combate à Lepra no País e dá outras

						providências
Decreto	52.471	13/09/1963	Presidência da República	Vigente	-	Estabelece normas para o desenvolvimento da Indústria químico-farmacêutica nacional, e institui o Grupo Executivo da Indústria Químico-Farmacêutica - Geifar e dá outras providências
Decreto	53.612	26/02/1964	Presidência da República	Vigente	-	Aprova relação de medicamentos essenciais para os fins previstos no Decreto nº 52.471, de 1963, e dispõe sobre a aquisição de medicamentos pela Administração Pública Federal
Lei	5.026	14/06/1966	Presidência da República	Vigente	-	Estabelece normas gerais para a instituição e execução de Campanhas de Saúde Pública exercidas ou promovidas pelo Ministério da Saúde, e dá outras providências
Decreto-Lei	200	25/02/1967	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre a organização da Administração Federal, estabelece diretrizes para a Reforma Administrativa e dá outras providências
Decreto	62.391	12/03/1968	Presidência da República	Revogada	Decreto-Lei nº 753/1969	Dispões sobre a fiscalização em laboratório da produção de substâncias tóxicas e entorpecentes, distribuição de amostras desses produtos e dá outras providências
Lei	5.511	15/10/1968	Presidência da República	Vigente	-	Submete a Campanha Nacional Contra a Lepra ao regime previsto na Lei nº 5.026, de 14 de junho de 1966, e dá outras providências
Decreto-Lei	753	11/08/1969	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre a fiscalização de laboratórios que produzam ou manipulem substâncias ou produtos entorpecentes e seus equiparados, de firmas distribuidoras ou depositárias das

						referidas substâncias, distribuição de amostras desses produtos e dá outras providências
Portaria	225	13/08/1970	GM/MS	Vigente	-	Aprova o Regimento para Divisão Nacional de Lepra (D.N.L.) do Ministerio da Saude
Decreto	68.806	25/06/1971	Presidência da República	Revogada	Decreto nº 75.985/1975; Decreto nº 2.283/1997	Institui a Central de Medicamentos (CEME)
Portaria	236	28/12/1972	DNL/DNPCD	Revogada	Portaria nº 165/1976	Baixa instruções referente à internação de doentes de lepra em hospitais especializados-leprocrômios, de acordo com os artigos 17 e 18 do Decreto nº 968/1962
Lei	5.991	17/12/1973	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, e dá outras Providências
Portaria	165	14/05/1976	DNDS	Revogada	Portaria nº 498/1987	Estabelece normas para a Política de Controle da Hanseníase
Portaria	314	27/08/1976	GM/MS	Revogada	Portaria nº 608/1979	Constituem objeto de Notificação Compulsoria em todo o territorio nacional as seguintes doenças: febre amarela, peste, colera, variola, hanseníase, tuberculose, poliomielite, tetano, doença meningocócica e outras meningites, raiva humana, febre tifoide, sarampo (apenas dos casos internados em hospitais), leishmaniose visceral, leishmaniose cutanea-mucosa
Lei	6.360	23/09/1976	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre a Vigilância Sanitária a que ficam sujeitos os Medicamentos, as Drogas, os Insumos Farmacêuticos e Correlatos, Cosméticos, Saneantes e Outros Produtos, e dá outras Providências

Portaria	8	30/01/1977	MS/SNVS/ SNFMMF	Revogada	Portaria nº 54/1979	Aprova classificação de medicamentos a ser observada em todo território nacional: medicamentos que podem ser vendidos sem exigência de receita médica, medicamentos que só podem ser vendidos sob receita médica, medicamentos para uso restrito em hospitais
Portaria Interministerial	3	27/10/1978	MS/MPAS	Vigente	-	As ações de controle da hanseníase serão executadas pelos serviços básicos e especializados de saúde pertencentes às estruturas dos ministérios da saúde e da previdência e assistência social e das entidades a eles vinculadas. Das secretarias de saúde dos estados, dos municípios, do distrito federal e dos territórios, bem como por entidades privadas e médicos de clínica particular, como prevê o Sistema Nacional de Saúde
Lei	7.070	20/12/1982	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que específica e dá outras providências
Portaria	2	08/03/1985	DIMED/MS	Revogada	Portaria nº 344/1998	Baixa instruções sobre limitação, proibição, fiscalização e controle de obtenção, preparo, transformação, manipulação, destruição, produção, fabricação, depósito, armazenamento, guarda, posse, venda ou compra, exposição a venda, troca, transporte, remessa, distribuição, importação, exportação, reexportação, prescrição, aplicação, entrega e uso para qualquer fim, de substâncias que determinem dependência física e/ou

						psíquica, suas fontes e dos medicamentos e demais produtos que as contenham
Portaria	9	09/01/1986	GM/MS	Vigente	-	Dispõe sobre a criação do Comitê Assessor para o Programa de Controle da Hanseníase no Brasil, e dá outras providências
Portaria	27	24/10/1986	DIMED/SNVS/MS	Revogada	Portaria nº 344/1998	Baixa instruções sobre a produção, comercialização, importação, exportação, prescrição e uso de drogas e especialidades capazes de produzir modificações nas funções nervosas superiores ou por exigirem efetiva orientação médica continuada devido a possibilidade de induzirem efeitos colaterais indesejáveis
Portaria	28	13/11/1986	DIMED/SNVS/MS	Revogada	Portaria nº 344/1998	Baixa instruções com vistas a normatizar os procedimentos referentes ao controle das atividades correlacionadas a substâncias entorpecentes e psicotrópicas e/ou produto
Portaria	262	27/05/1987	GM/MS	Revogada	Portaria nº 497/1987	Institui os Comitês Técnicos Assessores do programa para a área social e para a área científica com a finalidade de incentivar a reestruturação dos hospitais-colônia e a reintegração social dos pacientes de hanseníase

Portaria	497	09/10/1987	GM/MS	Vigente	-	Institui tres Comites Tecnicos Assesores do Programa de Controle com as finalidades de: assessorar a divisao nacional de dermatologia sanitaria na definicao, desenvolvimento e avaliacao de estudos e pesquisas na area de hansenologia, coordenar, em nivel regional e macroregional, a operacionalizacao das acoes de controle da hanseniose e incentivar a reestruturacao dos hospitais-colonia e a reintegracao social dos pacientes de hanseniose, de acordo com a situacao detectada em cada unidade federada
Portaria	498	09/10/1987	GM/MS	Revogada	Portaria nº 1.481/1991	Aprova diretrizes destinadas ao Controle e Eliminacao de Hanseniose
Constituicao Federal	1988	05/10/1988	Assembleia Nacional Constituinte	Vigente com alteracoes	-	Constituicao da Republica Federativa do Brasil de 1988
Portaria	1	07/11/1989	DNDS/MS	Revogada	Portaria nº 1.401/1991	Expedir novas instrucoes normativas visando o desenvolvimento de acoes destinadas a orientacao e acompanhamento da execucao do Programa de Controle da Hanseniose em todo o territorio nacional, de acordo com a Portaria nº 498, de 09 de outubro de 1987
Lei	8.080	19/09/1990	Presidencia da Republica	Vigente com alteracoes	-	Dispoe sobre as condicoes para a promocao, protecao e recuperacao da saude, a organizacao e o funcionamento dos servicos correspondentes e das outras providencias
Lei	8.142	29/12/1990	Presidencia da Republica	Vigente	-	Dispoe sobre a participacao da comunidade na gestao do Sistema Unico de

						Saúde (SUS) e sobre as transferências intergovernamentais de recursos financeiros na área da saúde e dá outras providências
Portaria	1.401	14/08/1991	GM/MS	Revogada	Portaria nº 864/1992	Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase
Portaria	1.481	19/08/1991	GM/MS	Revogada	Portaria nº 862/1992	Aprova diretrizes destinadas ao Controle e Eliminação de Hanseníase
Portaria	2.244	26/11/1991	GM/MS	Revogada	Portaria nº 861/1992	Cria o Programa Nacional de Controle e Eliminação de Hanseníase
Portaria	861	07/08/1992	GM/MS	Revogada	Portaria nº 814/2000 Portaria nº 815/2000	Cria o Programa Nacional de Controle e Eliminação de Hanseníase
Portaria	862	07/08/1992	GM/MS	Revogada	Portaria nº 816/2000	Aprova diretrizes destinadas ao Controle e Eliminação de Hanseníase
Portaria	864	07/08/1992	GM/MS	Revogada	Portaria nº 814/1993	Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase
Lei	8.666	21/06/1993	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Regulamenta o art. 37, inciso XXI, da Constituição Federal, institui normas para licitações e contratos da Administração Pública e dá outras providências
Lei	8.686	20/07/1993	Presidência da República	Vigente com alterações	-	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
Portaria	814	26/07/1993	GM/MS	Revogada	Portaria nº 814/2000	Expede novas instruções normativas visando o desenvolvimento de ações destinadas a Hanseníase
Portaria	63	04/07/1994	SVS ¹ /MS	Revogada	RDC nº 11/2011	Proíbe a prescrição do medicamento talidomida para mulheres em idade fértil em todo o território nacional
Lei	9.010	29/03/1995	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre a terminologia oficial relativa à hanseníase e

						dá outras providências
Portaria	65	10/05/1996	SVS ¹ /MS	Revogada	Portaria nº 354/1997	Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida
Portaria	2.203	06/11/1996	Ministro da Saúde	Vigente	-	Aprovar, nos termos do texto anexo a esta Portaria, a NOB 1/96, a qual redefine o modelo de gestão do Sistema Único de Saúde, constituindo, por conseguinte, instrumento imprescindível à viabilização da atenção integral à saúde da população e ao disciplinamento das relações entre as três esferas de gestão do Sistema
Decreto	2.283	24/07/1997	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre a extinção do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição - INAN e a desativação da Central de Medicamentos - CEME, e dá outras providências
Portaria	97	30/07/1997	SAS ¹ /MS	Vigente	-	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 o a gravidade das deficiências provocadas pela droga

Portaria	354	18/08/1997	SVS ¹ /MS	Revogada	Portaria nº 344/1998 Artigos revogados da Portaria nº 354/1997: 2, 3, 4, 13,14, 15, 18, 19, 21, 22, 23, 24, 28, 26, 27 31, 35 e 36. RDC nº 11/2011	Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida
Lei	9.528	10/12/1997	Presidência da República	Vigente	-	Altera dispositivos das Leis nºs 8.212 e 8.213, ambas de 24 de julho de 1991, e dá outras providências
Portaria	164	30/12/1997	SAS ¹ /MS	Vigente	-	Estabelece que a cobrança das internações de hanseníase e tuberculose através de Autorização de Internação Hospitalar - AIH, pelos hospitais integrantes do Sistema Único de Saúde, seja feita exclusivamente por intermédio dos códigos específicos com os diagnósticos principal e secundário, pela Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde - CID/ 10ª Revisão.
Resolução	268	05/02/1998	CNS/MS	Vigente	-	Cabe ao Ministério da Saúde, o planejamento, compra e distribuição urgente da prednisona e talidomida para hanseníase, visando suprir as necessidades nacionais
Portaria	34	25/03/1998	SAS ¹ /MS	Vigente	-	Define procedimentos e diagnósticos para cobrança de tratamento de hanseníase e tuberculose.

Portaria	344	12/05/1998	SVS ¹ /MS	Vigente com alterações	RDC nº 11/2011 Artigos revogados da Portaria nº 344/1998: o art. 20, o art. 24, o parágrafo único do art. 26, o § 2º do art. 27, o § 8º do art. 35, o art. 49, os §§ 2º e 3º do art. 64, o art. 70 e o art. 85 Artigos revogados referente à talidomida da Portaria nº 344/1998: o art. 29, o "caput" e o § 7º do art. 35, o "caput" do art. 36, o art. 37, o art. 51 e o § 2º do art. 63	Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial
Portaria	3.916	30/10/1998	Ministro da Saúde	Vigente	-	Aprovar a Política Nacional de Medicamentos
Lei	9.782	26/01/1999	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências
Portaria	6	29/01/1999	SVS ¹ /MS	Vigente com alterações	RDC nº 11/2011 Artigos revogados da Portaria nº 6/1999: o art. 50, o art. 51, o art. 52, o art. 83, o art. 88, o § 5º do art. 93 e o art. 105 Artigos revogados referente à talidomida da Portaria nº 6/1999: art. 65	Aprova a Instrução Normativa (anexa) da PRT/SVS/MS Nº 344, DE 12/5/98, que institui o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial
Lei	9.787	10/02/1999	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Altera a Lei no 6.360, de 23 de setembro de 1976, que dispõe sobre a vigilância sanitária, estabelece o medicamento genérico, dispõe sobre a utilização de nomes genéricos em produtos farmacêuticos e dá outras providências

RDC	34	20/04/2000	Anvisa	Revogada	RDC nº 11/2011	Dispõe sobre a utilização da Talidomida no tratamento da mieloma múltiplo refratário a quimioterapia
Portaria	814	26/07/2000	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 5/2017 republicou	Aprova orientacoes para o Programa Nacional de Controle e Eliminacao da Hanseníase
Portaria	815	26/07/2000	GM/MS	Vigente	-	Reconhece instituições como Centros Colaboradores, Nacionais para o Programa Nacional de Controle e Eliminação da Hánseniase de outras dermatoses de interesse sanitário
Portaria	816	26/07/2000	GM/MS	Vigente	-	Aprova as diretrizes, a seguir apresentadas, destinadas a orientar, em todos os níveis do Sistema Único de Saúde SUS , as medidas de prevenção, diagnóstico, tratamento e controle de hanseníase no País, que serão coordenadas, em nível nacional, pela Área Técnica de Dermatologia Sanitária da Secretaria de Políticas de Saúde deste Ministério
Portaria	817	26/07/2000	GM/MS	Revogada	Portaria nº 1.073/2000	Expede as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação da hanseníase em todo o território nacional, as quais regulamentam as diretrizes estabelecidas pela Portaria nº 816/GM, de 26 de julho de 2000
Portaria	1.073	28/09/2000	GM/MS	Revogada	Portaria nº 1.232/2005	Expede as instruções normativas destinadas a orientar o desenvolvimento das ações de controle e de eliminação de hanseníase em todo Território Nacional
Portaria	1.377	15/12/2000	GM/MS	Vigente	-	Cria grupo de trabalho com as atribuições especificadas em anexo

Medida Provisória	2.129-8	26/04/2001	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre o reajuste dos benefícios mantidos pela Previdência Social, e altera dispositivos das Leis nos 6.015, de 31 de dezembro de 1973, 8.212 e 8.213, de 24 de julho de 1991, 8.742, de 7 de dezembro de 1993, 9.604, de 5 de fevereiro de 1998, 9.639, de 25 de maio de 1998, 9.717, de 27 de novembro de 1998, e 9.796, de 5 de maio de 1999, e dá outras providências
Portaria Interministerial	2.998	23/08/2001	MS/MPAS	Vigente	-	As doenças ou afecções como tuberculose ativa, hanseníase, alienação mental, neoplasia maligna, cegueira, paralisia irreversível e incapacitante, cardiopatia grave, doença de parkinson, espondiloartrose anquilosante, nefropatia grave, estado avançado da doença de Paget (osteíte deformante), síndrome da deficiência imunológica adquirida - aids, contaminação por radiação, com base em conclusão da medicina especializada e hepatopatia grave, excluem a exigência de carência para a concessão de auxílio-doença ou de aposentadoria por invalidez aos segurados do Regime de Previdência Social – RGPS
Medida Provisória	2.187-13	24/08/2001	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre o reajuste dos benefícios mantidos pela Previdência Social, e altera dispositivos das Leis nos 6.015, de 31 de dezembro de 1973, 8.212 e 8.213, de 24 de julho de 1991, 8.742, de 7 de dezembro de 1993, 9.604, de 5 de fevereiro de 1998, 9.639, de 25 de maio de 1998, 9.717, de 27 de novembro de 1998, e 9.796, de 5 de

						maio de 1999, e dá outras providências
Consulta Pública	1	19/10/2001	SPS/MS SAS ¹ /MS	Vigente	-	Submeter à consulta pública os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas contidas nos seguintes ANEXOS, que dela são partes integrantes: I. ANEXO I - Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) - Talidomida; II. ANEXO II - Lupus Eritematoso - Talidomida; III. ANEXO EU - Mieloma Múltiplo - Talidomida
Portaria Conjunta	25	30/01/2002	SPS/MS SAS ¹ /MS	Revogada	Portaria nº 298/2013	Aprovar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas contidas nos seguintes ANEXOS, que dela são partes integrantes: I. ANEXO I - Doença Enxerto Contra Hospedeiro (DECH) - Talidomida; II. ANEXO II - Lúpus Eritematoso Sistêmico - Talidomida; III. ANEXO III - Mieloma Múltiplo - Talidomida.
Portaria	1.838	09/10/2002	GM/MS	Revogada	Portaria nº 2.432/2003	Define as diretrizes e estratégias para o cumprimento da meta de eliminação da hanseníase como problema de saúde no Brasil até 2005
Orientação Interna	73	31/10/2002	DIRBEN/ INSS	Revogada	Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 144/2006	Aprova o Manual Técnico de Perícia Médica.
Portaria	858	04/11/2002	SAS ¹ /MS	Revogada	Portaria nº 711/2010	Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn - Sulfassalazina, Mesalazina, Metronidazol, Ciprofloxacina, Infliximab, Talidomida, Hidrocortisona,

						Prednisona, Azatioprina, 6-Mercaptopurina, Metotrexate, Ciclosporina, na forma do Anexo desta Portaria
Lei	10.651	16/04/2003	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre o controle do uso da talidomida
Decreto	4.726	09/06/2003	Presidência da República	Revogada	Decreto nº 5.678/2006	Aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções Gratificadas do Ministério da Saúde, e dá outras providências
Portaria	586	06/04/2004	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 5/2017 republicou	Institui conjunto de ações e medidas coordenadas para a eliminação da hanseníase
Portaria	587	06/04/2004	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 5/2017 republicou	Estabelece mecanismos para a organização e a implantação de Redes Estaduais/Municipais de Atenção à Hanseníase
Resolução	338	06/05/2004	CNS	Vigente	-	Aprovar a Política Nacional de Assistência Farmacêutica
Lei	10.877	04/06/2004	Presidência da República	Vigente	-	Altera a Lei no 7.070, de 20 de dezembro de 1982, que dispõe sobre pensão especial para os deficientes físicos que específica
Consulta Pública	63	14/09/2005	Anvisa	Vigente	-	Fica aberto, a contar da data de publicação desta Consulta Pública, o prazo de 60 (sessenta) dias para que sejam apresentadas críticas e sugestões relativas à proposta de “REGULAMENTO TÉCNICO, sobre o uso de talidomida”
Portaria	41	21/09/2005	SVS ² /MS	Revogada	Portaria nº 11/2006	Define critérios para o reconhecimento de Unidade de Saúde como Centro de Referência Nacional de Hanseníase e Centro de Referência Macro-Regional de Hanseníase

Resolução	356	10/11/2005	CNS/MS	Vigente	-	O Ministério da Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária encaminhará ao Conselho Nacional de Saúde as sugestões apresentadas à Consulta Pública nº 63, de 14 de setembro de 2005, para avaliação; Constituir grupo de trabalho, com representações do Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase-MORHAN, da Associação Brasileira dos Portadores da Síndrome de Talidomida-ABPST, bem como das áreas técnicas do Ministério da Saúde que trabalham com o tema, para analisar o resultado da consulta pública a ser apreciada pelo CNS
Portaria	399	22/02/2006	GM/MS	Revogada	Portaria nº 2.501/2017	Divulga o Pacto pela Saúde 2006 – Consolidação do SUS e aprova as Diretrizes Operacionais do Referido Pacto
Portaria	11	02/03/2006	SVS ² /MS	Vigente	-	Define critérios para o reconhecimento de Unidade de Saúde como Centro de Referência Nacional de Hanseníase e Centro de Referência Macro-Regional de Hanseníase
Orientação Interna	144	05/07/2006	DIRBEN/ INSS	Revogada	Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 205/2009	BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO SEGURO SOCIAL. Orientação Interna INSS/DIRBEN nº 144, de 05 de julho de 2006. Estabelece procedimentos a serem adotados para a concessão e a manutenção da Pensão Especial aos deficientes portadores da síndrome da talidomida (Espécie 56) e dá outras providências

Portaria	204	29/01/2007	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 6/2017 republicou	Regulamenta o financiamento e a transferência dos recursos federais para as ações e os serviços de saúde, na forma de blocos de financiamento, com o respectivo monitoramento e controle
Lei	11.727	23/06/2008	Presidência da República	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre medidas tributárias destinadas a estimular os investimentos e a modernização do setor de turismo, a reforçar o sistema de proteção tarifária brasileiro, a estabelecer a incidência de forma concentrada da Contribuição para o PIS/Pasep e da Contribuição para o Financiamento da Seguridade Social – Cofins na produção e comercialização de álcool; altera as Leis nos 10.865, de 30 de abril de 2004, 11.488, de 15 de junho de 2007, 9.718, de 27 de novembro de 1998, 11.196, de 21 de novembro de 2005, 10.637, de 30 de dezembro de 2002, 10.833, de 29 de dezembro de 2003, 7.689, de 15 de dezembro de 1988, 7.070, de 20 de dezembro de 1982, 9.250, de 26 de dezembro de 1995, 9.430, de 27 de dezembro de 1996, 9.249, de 26 de dezembro de 1995, 11.051, de 29 de dezembro de 2004, 9.393, de 19 de dezembro de 1996, 8.213, de 24 de julho de 1991, 7.856, de 24 de outubro de 1989, e a Medida Provisória no 2.158-35, de 24 de agosto de 2001; e dá outras providências

Orientação Interna	205	15/01/2009	DIRBEN/ INSS	Revogada	Resolução INSS/DIRBEN nº 473/2015	Estabelece procedimentos a serem adotados para a concessão e a manutenção da Pensão Especial aos deficientes portadores da síndrome da talidomida (Espécie 56) e dá outras providências
Portaria Conjunta	125	26/03/2009	SVS ² /MS SAS ² /MS	Revogada	Portaria nº 3.125/2010	Define ações de controle da hanseníase
Portaria	1.256	17/06/2009	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 2/2017 republicou	Institui o Comitê Nacional de Educação Popular em Saúde (CNEPS)
Lei	12.190	13/01/2010	Presidência da República	Vigente	-	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
Decreto	7.235	19/07/2010	Presidência da República	Vigente	-	Regulamenta a Lei no 12.190, de 13 de janeiro de 2010, que concede indenização por dano moral às pessoas com deficiência física decorrente do uso da talidomida.
Portaria	3.125	07/10/2010	GM/MS	Revogada	Portaria nº 149/2016	Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da Hanseníase
Portaria	594	29/10/2010	SAS ² /MS	Vigente	-	Inclui, na Tabela de Serviços Especializados/Classificação do SCNES-Sistema de Cadastro Nacional de estabelecimentos de Saúde, o serviço de Atenção Integral em Hanseníase
Portaria	711	17/12/2010	SAS ² /MS	Revogada	Portaria nº 996/2014	Aprovar, na forma do Anexo desta Portaria, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Doença de Crohn.
RDC	11	22/03/2011	Anvisa	Vigente com alterações	-	Dispõe sobre o controle da substância Talidomida e do medicamento que a contenha

Lei	12.401	28/04/2011	Presidência da República	Vigente	-	Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologia em saúde no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS
Decreto	7.508	28/06/2011	Presidência da República	Vigente	-	Regulamenta a Lei no 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências
decreto	7.646	21/12/2011	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências
RDC	24	12/04/2012	Anvisa	Vigente	-	Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de 22 de março de 2011
Portaria	100	07/02/2013	SAS ² /MS	Vigente	-	Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico
Portaria	298	21/03/2013	SAS ² /MS	Vigente	-	Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo
Lei	13.021	08/08/2014	Presidência da República	Vigente	-	Dispõe sobre o exercício e a fiscalização das atividades farmacêuticas
Portaria	45	16/12/2014	SCTIE	Vigente	-	Torna pública a decisão de ampliar o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS

Portaria	2.778	18/12/2014	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 6/2017 republicou	Revisa a relação de metas, com seus respectivos indicadores, e a metodologia para a Fase de Avaliação do Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQA-VS) a partir do ano de 2014
Instrução Normativa	77	22/01/2015	INSS/PRES	Vigente	-	Estabelece rotinas para agilizar e uniformizar o reconhecimento de direitos dos segurados e beneficiários da Previdência Social, com observância dos princípios estabelecidos no art. 37 da Constituição Federal de 1988
Resolução	473	13/03/2015	INSS/PRES	Vigente	-	Aprova o Manual Técnico de Procedimentos para Avaliação Médico-Pericial da Síndrome da Talidomida, e dá outras providências
Portaria	493	11/06/2015	SAS ² /MS	Vigente	-	Aprova o Protocolo de uso da talidomida no tratamento da síndrome mielodisplásica.
Portaria	32	30/06/2015	SCTIE/MS	Vigente	-	Torna pública a decisão de incorporar a quimioprofilaxia de contatos de doentes de hanseníase com rifampicina em dose única no âmbito do Sistema Único de Saúde -SUS
Portaria	708	06/08/2015	SAS ² /MS	Vigente	-	Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Mieloma Múltiplo
RDC	50	11/11/2015	Anvisa	Vigente	-	Dispõe sobre a atualização do Anexo III, Indicações previstas para tratamento com a Talidomida, da RDC nº. 11, de 22 de março de 2011
Portaria	149	03/02/2016	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 2/2017 republicou	Aprova as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde Pública, com a finalidade de orientar os gestores e os

						profissionais dos serviços de saúde
Portaria	204	17/02/2016	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 4/2017 republicou	Define a Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública nos serviços de saúde públicos e privados em todo o território nacional, nos termos do anexo, e dá outras providências
Portaria	2.984	27/12/2016	GM/MS	Revogada	Portaria de Consolidação nº 5 e 6/2017 republicou parcialmente	Revisa a relação de metas e seus respectivos indicadores do Programa de Qualificação das Ações de Vigilância em Saúde (PQA-VS) a partir de 2017
Portaria	2	28/09/2017	GM/MS	Vigente	-	Consolidação das normas sobre as políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde.
Portaria	4	28/09/2017	GM/MS	Vigente	-	Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde
Portaria	5	28/09/2017	GM/MS	Vigente	-	Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde
Portaria	6	28/09/2017	GM/MS	Vigente	-	Consolidação das normas sobre as ações e os serviços de saúde do Sistema Único de Saúde
Portaria	56	20/11/2017	SVS ² /MS	Vigente	-	Fica instituído o Comitê Técnico Assessor de Hanseníase da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde (CTA-Hanseníase/SVS/MS), com a finalidade de assessorar a SVS nos aspectos técnicos e científicos necessários à vigilância epidemiológica, eliminação da hanseníase como problema de saúde pública

Lei	13.638	23/03/2018	Presidência da República	Vigente	-	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
Lei	13.732	08/11/2018	Presidência da República	Vigente	-	Altera a Lei nº 5.991, de 17 de dezembro de 1973, que dispõe sobre o Controle Sanitário do Comércio de Drogas, Medicamentos, Insumos Farmacêuticos e Correlatos, para definir que a receita tem validade em todo o território nacional, independentemente da unidade federada em que tenha sido emitida

Fonte: O Autor. (Anvisa: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; CNS: Conselho Nacional de Saúde; DIMED: Divisão de Medicamentos; DIRBEN: Diretoria de Benefícios; DNDS: Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária; DNL: Departamento Nacional de Leprosia; DNPCD: Departamento Nacional de Profilaxia e Controle de Doenças; GM: Gabinete do Ministro; INSS: Instituto Nacional de Seguro Social; MPAS: Ministério da Previdência e Assistência Social; MS: Ministério da Saúde; PRES: Presidência; SAS¹: Secretaria de Assistência à Saúde; SAS²: Secretaria de Atenção à Saúde; SCTIE: Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos; SNFME: Serviço Nacional de Fiscalização da medicina e Farmácia; SNVS: Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária; SPS: Secretaria de Políticas Públicas; SVS¹: Secretaria de Vigilância Sanitária; SVS²: Secretaria de Vigilância em Saúde).