
INDICAÇÕES DE USO ATUAIS E ASPECTOS REGULATÓRIOS DA PRESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO DA TALIDOMIDA NO BRASIL

THE CURRENT USE AND REGULATORY ASPECTS OF PRESCRIPTION AND DISPENSING OF THALIDOMIDE IN BRAZIL

Luiza Michele CALADO¹, Cristiane da Silva PAULA²

1 - Acadêmica do curso de farmácia, do Centro Universitário Campos de Andrade – UNIANDRADE.

2 - Docente do Centro Universitário Campos de Andrade - UNIANDRADE.

e-mail: crisspaula@onda.com.br

RESUMO:

A talidomida ficou conhecida mundialmente após ser associada a milhares de nascimentos de crianças com malformação, tendo em vista seu uso como antiemético em mulheres grávidas causando teratogenicidade, levando a sua proibição em vários países. Passado alguns anos o fármaco voltou a ser utilizado após a realização de novos estudos comprovando principalmente ação antiinflamatória e imunossupressora. Este trabalho teve o objetivo de apresentar as atuais indicações de usos da talidomida além de abordar aspectos legais relacionados a prescrição e dispensação do medicamento no Brasil. As indicações de uso atuais aprovadas pelo FDA englobam eritema nodoso hansênico, profilaxia do eritema nodoso hansênico e o mieloma múltiplo recentemente diagnosticado em combinação com dexametasona. Algumas indicações não aprovadas pelo FDA são úlcera aftosa de boca (lain infecção por imunodeficiência), úlcera do esôfago, síndrome de Behcet's, caquexia associada à imunodeficiência pelo HIV, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado, lúpus eritematoso, doença do enxerto versus hospedeiro além de algumas indicações dermatológicas. O trabalho também ressalta que apesar dos benefícios, a talidomida exige um controle muito rigoroso no que diz respeito à sua utilização e dispensação, existindo legislação específica, devido às suas propriedades teratogênicas. Concluindo, a talidomida constitui-se numa importante alternativa farmacêutica, sendo que o seu verdadeiro potencial ainda está sendo investigado.

Palavras-chave: talidomida; legislação; dispensação; indicação de uso

ABSTRACT:

Thalidomide became known worldwide after being linked to thousands of birth of children with malformation in view of its use as an antiemetic in pregnant women causing teratogenicity, leading to its ban in many countries. Past few years the drug to be used again after new studies proving particularly inflammatory and immunosuppressive action. This study aimed to present the current indications for use of thalidomide in addition to addressing legal issues related to prescribing and dispensing the drug in Brazil. Indications of current use approved by the FDA include erythema nodosum leprosum, multiple myeloma newly diagnosed, in combination with dexamethasone, some indications not approved by the FDA are aphthous ulcer mouth (infection immunodeficiency virus), ulcers in the esophagus, Behcet's syndrome, cachexia associated with HIV, newly diagnosed multiple myeloma, lupus erythematosus, graft versus host disease as well as some dermatological indications. The paper also points out that despite the benefits,

thalidomide requires a very strict control with respect to their dispensing and use, and there are specific law due to its teratogenic properties. In conclusion, thalidomide constitutes a major pharmaceutical alternative, and its true potential is still being investigated.

Key words: thalidomide; law; dispensation; indicated use

1. INTRODUÇÃO

A talidomida foi sintetizada em 1954 na Alemanha e introduzida no mercado em 1956 como medicamento antigripal. Em 1957 a *German Company Chemie Grunenthal* lançou o medicamento como sedativo, sendo vendido sem prescrição médica, pois de acordo com os estudos na época, era considerado de baixa toxicidade. Uma extensa campanha publicitária foi realizada com médicos e farmacêuticos do mundo todo, apresentando o medicamento como um produto seguro. A talidomida foi ainda associada a outras substâncias originando medicamentos que eram utilizados para tosse, asma, resfriados e cefaleia (OLIVEIRA, BERMUDEZ, SOUZA, 1999; BRASIL, 2014).

Apesar do sucesso mundial, o uso do medicamento, nos Estados Unidos da América, não foi autorizado pelo *Food and Drug Administration* (FDA) baseado nos sintomas de neurite periférica observados em pacientes tratados por períodos prolongados e à falta de informações sobre a comprovação da segurança no uso do fármaco (PUBLIC AFFAIRS COMMITTEE, 2000). Apesar disso, foi utilizado por milhões de pessoas em vários países, tornando-se um dos fármacos mais populares da década de 50 (RODRIGUES, TERRENGUI, 2006). Em 1959, os médicos começaram a relatar o aumento da incidência de nascimentos de crianças com malformação congênita, apresentado defeitos no seu esqueleto, ausência das extremidades superiores (ossos rádio e ulna) e malformação nos membros inferiores. Focomelia foi o nome dado à síndrome caracterizada pela aproximação ou encurtamento dos membros junto ao tronco do feto, tornando-se semelhante à forma externa da foca. Amelia, caracterizada pela ausência completa de braços ou pernas, além da ausência ou malformação dos dedos das mãos e dos pés, também foram relatados na época (BRASIL, 2014)

Estima-se que, cerca de 10 mil bebês sofreram os efeitos do fármaco no início da gestação e nasceram com ausência de braços e pernas e malformações, extremamente graves, que comprometiam órgãos internos, aumentando a ocorrência de natimortos (RODRIGUES, TERRENGUI, 2006). As taxas de mortalidades das crianças foram de 40 a 45% dos nascidos, na sua maioria, com deformidades graves de órgãos internos. As que sobreviveram, na maior parte dos casos, apresentavam malformações dos membros (VIANA, FACCINI, SANSEVERINO, 2008). Esta foi considerada a primeira geração de vítimas da talidomida e o fármaco foi então proibido em alguns países, com início da retirada do mercado em 1961.

No Brasil o medicamento ficou disponível em 1958 e até 1962 foi comercializada como “isenta de efeitos adversos”, apesar de já ter sido banida em alguns países. A formalização da proibição do medicamento no Brasil só aconteceu em junho de 1964 (BRASIL, 2014). Estima-se que 40% das vítimas da talidomida morreram no primeiro ano de vida e o número de abortos espontâneos causados pelo uso do medicamento não foi registrado (PANNIKAR, 2003; MEIRA, BITTENCOURT, NEGREIROS, 2004).

Ficou comprovado, após levantamento de dados epidemiológicos e descartadas as possibilidades de aberrações cromossômicas e incompatibilidade sanguínea, que em cerca de 50% das crianças nascidas com malformação, as mães teriam feito o uso da talidomida durante o período gestacional. Logo após as começo das pesquisas, começaram a aparecer novos casos em todo o mundo, caracterizando assim uma epidemia chamada “Síndrome Teratogênica da Talidomida” (OLIVEIRA, BERMUDEZ, SOUZA, 1999; SANTOS, LOMBARDI, BELDA, 1981).

Passado esse impacto, ficou certo que os ensaios farmacológicos para a experimentação da droga, não eram suficientemente rigorosos para garantir segurança quanto ao seu uso, principalmente segurança para a toxicidade embrionária (OLIVEIRA, BERMUDEZ, SOUZA, 1999; SANTOS, LOMBARDI, BELDA, 1981). A tragédia da talidomida provocou uma resposta mundial levando a criação de sistemas de monitoramento e segurança (Farmacovigilância) que foram instalados para prevenir que fatos parecidos não aconteçam novamente além de instituir normas para que os medicamentos sejam adequadamente estudados antes de serem introduzidos no mercado (BORGES, FRÖEHLICH, 2003).

Embora os testes preconizados pela Organização Mundial da Saúde, tentem garantir a segurança para o uso dos fármacos comercializados, algumas situações clínicas só podem ser comprovadas em condições reais do uso dos medicamentos durante o tratamento (CASTRO, PAUMGARTTEN, SILVER, 2004), é o caso de uso de medicamentos durante a gestação.

Anos após a tragédia, a talidomida ressurgiu como um fármaco que apresentou boa atividade imunomoduladora e anti-inflamatória, com grande potencial para o tratamento de uma variedade de condições. Nesta perspectiva, este estudo objetivou realizar uma revisão da literatura a fim de obter informações farmacológicas atuais sobre a talidomida incluindo novas indicações terapêuticas, além de buscar informações sobre os aspectos regulatórios para sua prescrição e dispensação do medicamento no Brasil.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FARMACOLOGIA DA TALIDOMIDA

A α -N-ftalimidoglutarimida ou talidomida ($C_{13}H_{10}N_2O_4$) é um derivado sintético

do ácido glutâmico, cuja estrutura contém dois anéis amida e um único centro quiral. Existe na forma de mistura equivalente dos isômeros S(-) e R(-) que se interconvertem rapidamente em condições fisiológicas, sendo o primeiro relacionado com os efeitos teratogênicos e o segundo responsável pelas propriedades sedativas do fármaco (BRASIL, 2014). A figura 1 ilustra a estrutura química da talidomida.

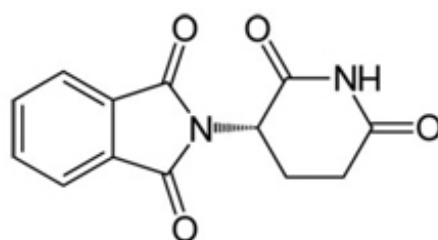


FIGURA1- ESTRUTURA QUÍMICA DA TALIDOMIDA

Em 4 horas após a ingestão do medicamento os níveis séricos máximos são alcançados sendo distribuído homogeneamente para todos os tecidos. Aproximadamente 40% da absorção ocorre no trato gastrointestinal, sendo eliminada na forma de metabólitos pelas vias urinárias, e a outra porção de 60% é eliminada pelas fezes (SANTOS, LOMBARDI, BELDA, 1981).

Sua ação anti-inflamatória ocorre por inibição da quimiotaxia e da fagocitose, estabilização das membranas dos bioossomas e diminuição da formação de radicais derivados do oxigênio. Sua ação imunomoduladora decorre de inibição do fator de necrose tumoral do interferon-alfa, de interleucina 12 e aumento das interleucinas 2, 4 e 5, supressão da formação de anticorpos IgM e da proliferação de linfócitos T (AZULAY, 2004).

A toxicidade do fármaco é extremamente baixa o que dificulta a determinação da DL_{50} . Altas doses de fármaco ingerido acidentalmente ou por tentativa de suicídio, não apresentaram ação depressiva cardiorrespiratória. Devido ao seu efeito sedativo e anti-emético e resultados toxicológicos satisfatórios, o fármaco foi introduzido no mercado, sem nenhuma exigência de prescrição ou retenção de receita (SANTOS, LOMBARDI, BELDA, 1981).

Como contraindicações, a principal delas é o uso durante a gestação pela ação teratogênica, sendo recomendadas precauções adequadas para evitar a gravidez em mulher em idade fértil. Após o levantamento dos dados epidemiológicos, foi possível

estabelecer que entre o 34º ao 50º dia após a o último dia da última menstruação ou de 20 a 36 dias após o óvulo ser fecundado, associado com os dias da ingestão do fármaco, é o período na gestação na qual a sensibilidade ao medicamento é maior (VIANA, FACCINI, SANSEVERINO, 2008). A hipersensibilidade ao fármaco ou qualquer produto utilizado no preparo do medicamento também são consideradas contraindicações (KLASCO, 2014).

Além da ocorrência de focomelia e amelia (MEIRA, BITTENCOURT, NEGREIROS, 2004) também foi possível observar a ocorrência de deformações de face, hemorragia na linha média da face, lábio, e orelha, e órgãos internos como o coração, acarretando problemas como a cardiopatia congênita, defeitos do septo ventricular, coarctação da aorta e tetralogia de Fallot, traqueia e lobulação dos pulmões, ausência ou malformação dos rins e deformações no trato gastrointestinal. As deformações dos órgãos internos são as maiores causas de mortes de crianças vítimas de talidomida, outras malformações associadas ao medicamento incluem a perda auditiva, que são as mais frequentes, a microtia, anotia (ausência de orelha), anormalidades oculares como a coloboma (síndrome de olhos de gato), microftalmia (olhos pequenos) e anoftalmia (ausência dos olhos), também são relatadas deformidades na estrutura vaginal, testículos e atresia anal (VIANNA, SCHULER FACCINI, SANSEVERINO, 2008).

Mesmo comprovado que a talidomida e seus metabólitos atravessam a barreira placentária, apresentando concentração sanguínea de mesma proporção na mãe e no feto, ainda assim permanecem obscuras as informações sobre seus efeitos teratogênicos (BORGES, FRÖEHLICH, 2003). Uma das hipóteses que tentam explicar este mecanismo foi descrita por Arlen & Wells e sugere o envolvimento da enzima prostaglandina endoperoxídeo sintase (PGHS) com atividades cicloxigenase e hidroxidase, que catalisa a formação do hidropéroxido de prostaglandina G_2 (PGG_2), a partir de ácido araquidônico, e a subsequente biorredução da PGG_2 à prostaglandina H_2 (PGH_2), precursora de uma família de eicosanóides com propriedades inflamatórias, hiperalgênicas e trombogênicas (LIMA, FRAGA, BARREIRO, 2001).

Como principais efeitos adversos graves com o uso do medicamento são descritos a ocorrência de angioedema, fibrilação atrial, disritmia cardíaca, trombose venosa profunda, eritema multiforme, perfuração gastrintestinal, neutropenia, perfuração intestinal, neuropatia periférica, embolismo pulmonar, doença neoplásica maligna secundária, convulsões, sepse, síndrome de Stevens-Johnson, trombose, necrólise epidérmica tóxica e síndrome de lise tumoral (KLASCO, 2014). Além disso, foram observados em adultos, tanto homens como em mulheres a ocorrência de sonolência, obstipação intestinal, erupção cutânea, edema dos membros inferiores e secura das mucosas (LIMA, FRAGA, BARREIRO, 2001).

2.2 INDICAÇÕES DE USO DA TALLIDOMIDA

Atualmente a talidomida tem aprovação do FDA para as seguintes indicações: eritema nodoso hansênico, profilaxia do eritema nodoso hansênico e o mieloma múltiplo recém-diagnosticado em combinação com dexametasona. Algumas indicações ainda não aprovadas encontradas na literatura são úlcera aftosa de boca (infecção pelo HIV - Human Immunodeficiency Virus), úlcera do esôfago, síndrome de Behcet's, caquexia associada ao HIV, mieloma múltiplo recentemente diagnosticado em idosos ou transplantados em combinação com melfalano e prednisona (KLASCO, 2014).

Já no Brasil, a talidomida atualmente tem autorização de uso para o tratamento da hanseníase (reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II), úlceras aftoide idiopática em pacientes com HIV, doenças crônicas degenerativas como o lúpus eritematose sistêmico, lúpus eritematoso discóide, lúpus eritematose cutâneo subagudo e doença enxerto contra hospedeiro além do mieloma múltiplo (BRASIL, 2014).

O eritema nodoso hansênico é caracterizado por lesões em várias partes do corpo, doloridas de vários tamanhos. A doença pode se apresentar nos indivíduos de maneira espontânea ou desencadeada por infecções intercorrentes, anemia, estresse, puberdade, gestação, intervenção cirúrgica ou pelo uso de medicamentos, como antibióticos (PENA et al., 2005; VALENTE, VIEIRA, 2010). Os primeiros ensaios terapêuticos começaram em 1965, quando Skeski tratou 6 casos de pacientes com eritema nodoso hansênico e em 24 horas, obteve resposta positiva ao tratamento com o uso de 300mg ao dia do fármaco. Mais tarde Skeski tornou a publicar seu novo trabalho incluindo 4.522 pacientes dos quais, 99% dos casos, apresentaram resposta positiva ao tratamento de 400mg do fármaco por dia e manutenção de 50mg a 100mg ao dia, o tempo do tratamento variou por um período de até 6 meses, e no período de 12 a 24 horas já era possível verificar melhora dos sintomas. Atualmente o Ministério da Saúde recomenda a dose de 100mg a 400mg por dia do fármaco, dependendo da gravidade do caso (AZULAY, 2004; VALENTE, VIEIRA, 2010). É recomendado iniciar com 100 a 300 mg por via oral uma vez ao dia ao deitar e posteriormente esta dose pode ser aumentada até um máximo de 400 mg ao dia, podendo ser administrado em doses divididas (KLASCO, 2014).

Para o tratamento do mieloma múltiplo recidivo o fármaco apresentou boa resposta devido a suas habilidades em inibir o crescimento de novos vasos sanguíneos que aumentam o suprimento de sangue para o tumor alimentando assim suas células. Estudos realizados com pacientes inicialmente tratados com doses de 200mg a 800mg do fármaco demonstraram que os pacientes apresentaram um declínio nos níveis de paraproteína. Alguns pacientes tiveram suas doses de medicamento diminuídas devido

a ocorrência de reações adversas do fármaco, mas todos os resultados foram positivos ao tratamento (BORGES, FRÖEHLICH, 2003).

No tratamento do mieloma múltiplo recentemente diagnosticado a dose utilizada deve ser de 200mg por via oral uma vez ao dia em um ciclo de 28 dias de tratamento em combinação com dexametasona 40mg por via oral uma vez ao dia nos dias 1 a 4, 9 a 12 e 17 a 20, cada 28 dias (KLASCO, 2014). Para tratamento do mieloma múltiplo recentemente diagnosticado em pacientes idosos ou pacientes inelegíveis para transplante, a literatura recomenda uma dose de 400 mg/ dia de talidomida associada ao melfalano 0,25mg/kg/dia e prednisona 2 mg/kg, ambos do primeiro ao quarto dia por via oral, como ciclo repetido a cada 6 semanas totalizando 12 ciclos. A maioria dos pacientes iniciou com 200 mg/dia de talidomida e a dose foi aumentada até 400 mg/dia em 2 a 4 semanas, se não se observarem efeitos colaterais graves (KLASCO, 2014).

A úlcera aftosa, outra indicação de uso da talidomida, é um distúrbio oral muito comum, que se caracteriza pelo desenvolvimento de úlceras necrosantes na mucosa bucal que persistem ou aparecem com frequência e ainda que sua etiologia não seja entendida, numerosos fatores têm sido propostos, como o estresse, histórico familiar, hipersensibilidade alimentar, deficiências nutricionais, porém ainda sem comprovação. O mecanismo imunológico mais aceito sugere que o processo possa envolver uma citotoxicidade celular anticorpo-dependente. Todavia a maioria dos estudos evidencia que a destruição é causada por uma citotoxicidade direta mediada por linfócitos T7. O estímulo antigênico iniciador da destruição citotóxica imuno-mediada pode ser qualquer um dos fatores predisponentes citados anteriormente (PEREIRA *et al.*, 2006). Estudos epidemiológicos relatam uma prevalência de úlcera aftosa de 2% a 66% da população. Geralmente o primeiro episódio de úlcera aftosa ocorre entre 10 a 30 anos diminuindo a frequência e a gravidade com o passar dos anos (COSTA, CASTRO, 2013). A Talidomida é indicada quando o paciente apresenta sintomas mais severos de úlcera, por ser um inibidor do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) provocando diminuição do ataque do sistema imune na mucosa (COSTA, CASTRO, 2013).

Outra indicação de uso para a talidomida, a Síndrome de Behçet's. Trata-se de uma doença inflamatória multissistêmica autoimune caracterizada por lesões vasculíticas que se manifestam por úlceras orais, úlceras genitais, lesões cutâneas, artrite, uveíte, trombos venosos e arteriais. O início da doença ocorre entre 25 e 30 anos com incidência semelhantes em homens e mulheres (NEVES, MORAES, GONÇALVES, 2006). Os primeiros ensaios terapêuticos da síndrome de Behçet's utilizando a talidomida ocorreram em 1982 quando Saylan e Saltik trataram 22 pacientes com úlceras genitais, utilizando 400mg ao dia em um período de cinco dias e reduzindo o fármaco para 200mg ao dia por mais cinco dias, os resultados foram positivos com rápida cicatrização das lesões (AZULAY, 2004). Atualmente a dose

recomendada varia de 50 a 400 mg por via oral/dia, e em alguns casos utilizada associada à colchicina (KLASCO, 2014).

A caquexia associada à síndrome da imunodeficiência adquirida (IDA), possivelmente causada pela produção do fator de necrose tumoral (TNF alfa) é uma doença associada ao vírus da Imunodeficiência adquirida, que leva o paciente a perda de peso e da musculatura, acompanhada da anorexia e diarreia, sendo esse o estágio final para o portador do HIV (*Human Immunodeficiency Virus*), levando o a morte. Estudos demonstraram que a talidomida inibe a produção do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) fazendo com que os pacientes apresentem ganho de peso (BORGES, FRÖEHLICH, 2003). A dose do medicamento recomendada pela literatura é de 100 mg por via oral a cada 6 horas (KLASCO, 2014).

O Lúpus eritematoso é uma doença inflamatória, multissistêmica, autoimune, caracterizada pela presença de diversos anticorpos. O desenvolvimento da doença pode ocorrer por predisposição genética e também a fatores ambientais. Em um estudo com seis pacientes a talidomida na dose de 50 a 100mg/ dia melhorou as manifestações cutâneas observadas no Lúpus. Em outro estudo a dose de 100-400mg também se mostrou efetiva. Devido à recidiva observada em alguns pacientes a literatura reporta o uso de terapia de manutenção com doses de 25-50 mg/dia (KLASCO, 2014).

A reação enxerto- versus-hospedeiro (DEVH) se apresenta de forma aguda ou crônica e acontece após o transplante de medula óssea e no transplante de célula tronco no sangue periférico, os sintomas mais comuns são a diarreia, doenças de pele, disfunção hepática e mucosites orais. Foi utilizada terapeuticamente pela primeira vez em 1988 em um paciente que não obteve resposta com o uso de corticoides, apresentando melhora dos sintomas nos três primeiros dias de tratamento. As doses indicadas para o tratamento variam de 800-1600mg diárias que podem ser reduzidas após duas semanas de uso conforme a resposta clínica (VIANNA, 2008).

Estudos também comprovaram a melhora dos sintomas em outros casos de doenças dermatológicas como a estomatite aftosa, prurigo nodular, prurigo actínico, lúpus eritromatoso discóide, sarcoidose, histiocitose, necrose epidérmica tóxica e sarcoma de karposi (AZULAY, 2004).

Com relação ao uso pediátrico (menores de 12 anos) do medicamento, a segurança e a eficácia do uso da talidomida não foram estabelecidos, não sendo, portanto recomendada a sua utilização (KLASCO, 2014).

2.3 RESCRIÇÃO E DISPENSAÇÃO DA TALIDOMIDA NO BRASIL

Tendo em vista novas indicações de uso para a talidomida, foi necessária a publicação de normas de prescrição e dispensação, para que fatos ocorridos no passado

não voltem a se repetir, tendo em vista a possibilidade de uso indevido por parte da população. Para garantir a proteção não só do usuário como todos de os profissionais envolvidos, a prescrição e dispensação são regulamentadas pela RDC nº11 de 22 de março de 2011(BRASIL, 2011).

A utilização da talidomida é condicionada às indicações previstas nos protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas com critérios de controle de prescrição e dispensação aprovados pelas autoridades federais competentes. Médicos e Farmacêuticos, profissionais da equipe multidisciplinar de Saúde, envolvidos na prescrição e dispensação da talidomida, têm por obrigação orientar aos usuários sobre exigências protetoras para que o medicamento seja utilizado com segurança (BRASIL, 2014).

O fármaco só poderá ser prescrito por um médico devidamente cadastrado no Conselho Regional de Medicina e credenciado às unidades públicas dispensadoras para as indicações aprovadas pela ANVISA e descritas na bula do medicamento. A prescrição é feita por meio de Notificação de Receita de talidomida acompanhada do Termo de Responsabilidade e Esclarecimento. Somente poderá ser prescrito para mulheres em idade fértil (período entre menarca e menopausa) após exclusão de possível gravidez e mediante a comprovação de utilização por parte da paciente de no mínimo dois métodos contraceptivos, sendo pelo menos um de barreira. A gravidez não deve ocorrer durante o tratamento e até trinta dias após o término do mesmo, e pacientes do sexo masculino, devem utilizar preservativos durante todo período. A Notificação de receita tem validade de vinte dias a partir da data de emissão e a quantidade de talidomida prescrita não deve ser superior à necessidade para o tratamento de 30 dias (BRASIL, 2011).

A prescrição para indicações não aprovadas pela ANVISA somente deve ser feita como última alternativa terapêutica, quando for indispensável ao tratamento, devendo o médico solicitar autorização prévia a este órgão por meio de Formulário de Justificativa de Uso de Talidomida e de literatura que comprove a eficácia e segurança, por meio de estudos publicados em revistas indexadas. A cada nova solicitação de autorização para o paciente, o prescritor deverá encaminhar um Relatório de Evolução do Caso (BRASIL, 2011).

O medicamento somente poderá ser dispensado pelo farmacêutico mediante a apresentação dos documentos citados anteriormente orientando o paciente sobre o uso correto, conforme a prescrição e os riscos relacionados. O medicamento é fornecido gratuitamente, mas os usuários devem estar cadastrados pela Assistência Farmacêutica das secretarias estaduais de Saúde (BRASIL, 2011).

Os responsáveis pelo uso indevido do fármaco podem responder civil e criminalmente. Durante o período de tratamento o paciente não poderá fazer doação de sangue ou esperma, não poderá fazer uso de outros medicamentos sem avisar ao

médico, não poderá fazer ingestão de álcool, devesse tomar cuidado ao dirigir e operar máquinas, para os homens mesmo depois de feita a vasectomia, o uso de preservativo é recomendado (BRASIL, 2014).

A Talidomida é produzida no Brasil pela FUNED (Fundação Ezequiel Dias) exclusivamente para atendimento aos Programas do Ministério da Saúde. O ministério da saúde fica encarregado da distribuição do fármaco, às secretarias de estado da saúde e estas, aos municípios (BRASIL, 2014).

3. CONCLUSÃO

Diante dos achados clínicos e terapêuticos, esse trabalho traz informações sobre as atuais indicações de uso da talidomida, que podem trazer muitos benefícios para os pacientes. Dados sobre teratogenicidade já são conhecidos e desta forma o controle restrito da dispensação do mesmo torna-se necessário associado a informações esclarecedoras para o paciente sobre o assunto. Muitas vezes um experimento inicial não bem sucedido pode gerar problemas de saúde, mais também se utilizado de maneira correta com responsabilidade e os devidos cuidados dentro das diretrizes e leis pode cada vez mais melhorar a vida do paciente.

4. REFERÊNCIAS

AZULAY, R. D.; Talidomida: indicações em dermatologia. **An. Bras. Dermatol**, v.79, n. 5, 2004.

BRASIL. Resolução RDC nº11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o Medicamento talidomida e o medicamento que a contenha. DIARIO OFICIAL DA UNIÃO. Brasília, DF, Brasil de 21/03/2011.

BRASIL. Talidomida: Orientação para o uso controlado. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Departamento de Vigilância Sanitária das Doenças Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 100p.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, P. E. Talidomida – novas perspectivas para utilização como antiinflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Rev Assoc Med Bras.**, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003.

COSTA, G. B. F.; CASTRO, J. F. L. Etiologia e tratamento da estomatite aftosa recorrente, revisão da literatura. *Medicina*, v. 46, n. 1, p. 1-7, 2013.

KLASCO, R. K.(Ed). DRUG-REAX System. **Thomson MICROMEDEX**, Greenwood Village, Colorado, USA; 2014. Disponível em: <http://www.thomsonhc.com>. Acesso em: 20/10/2014.

LENZ, W. A short history of Thalidomide Embryopathy. **Teratology**, n. 38, p. 203-215, 1988.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: Talidomida. **Quim Nova**, v. 24, n. 5, p. 683-688, 2001.

MEIRA, M. E. C.; BITTENCOURT. M. O. ; NEGREIROS, R.L. **Talidomida: revisão bibliográfica e atualização de bula, conforme resolução RDC nº14/03**. 174 f. Monografia (Especialização em Vigilância Sanitária) – Escola Nacional de Saúde Pública da Fundação Oswaldo Cruz/Ministério da Saúde, Rio de Janeiro, 2004.

NEVES, F. S.; MORAES, J. C. B.; GONÇALVES, C. R.; Síndrome de Behçet: á procura de evidencias. **Rev Bras Reumatol**, v. 46, supl.1, p. 21-29, 2006.

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

PANNIKAR, V. O retorno da talidomida: novos usos e preocupações renovadas. **Pharmacia Brasileira, Boletim Farmacoterapêutica** , n. 3, p. 61-62, 2003.

PENNA, G. O.; MARTELLI, C. M. T.; STEFANI, M. A.; MACEDO, V. O.; MAROJA M. F.; CHAUL, A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico. **An. Bras. Dermatol**, v.5, p.511-521, 2008.

PEREIRA, K. M. A.; ROCHA, D. A. P.; GALVÃO, H. C.; FREITAS, R. A. Ulceração aftosa recorrente: revisão dos conceitos atuais. **Rev Odontologia da UNESP**, v. 35, n. 1, p. 61-67, 2006.

PUBLIC AFFAIRS COMMITTEE. Teratology Society Public Affairs Committee. Position Paper: Thalidomide. **Teratology**, v. 62, p. 172-173, 2000.

RODRIGUES, A. V. P.; TERRENGUI, L. C. S. Uso de medicamentos durante a gravidez. **Rev. Enferm**, v.7, p. 9-14, 2006.

SANTOS, M. F. Q.; LOMBARDI, C.; BELDA, W. Talidomida: uma revisão da literatura. **Hansen. Int.**, v. 6, n. 4, p.136-145, 1981.

VALENTE, M. S; VIEIRA, J. L. F. Talidomida usada por pacientes com eritema nodoso hansênico. **Rev. Soc. Bras.**

Med. Trop. v. 43, n. 2, p. 201-204, 2010.

VIANNA, F. S. Uso atual de talidomida e defeitos congênitos no Brasil, Porto Alegre, Brasil, 2008, disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/15493/000680509.pdf?sequence=>

VIANNA, F. S.; SCHULER-FACCINI, L.; SANSEVERINO, M. T. Talidomida. SIAT-Sistema de informação sobre Agentes Teratogênicos. 2008. Disponível em: <http://gravidez-segura.org/PDFs/Talidomida.pdf>. Acesso em: 09/12/2014.