

# Gestantes em uso de talidomida no Brasil: novos casos relatados após a publicação da RDC Anvisa nº 11/2011

Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação do Departamento de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis (CGDE/DCCI/SVS); Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis (CGIST/DCCI/SVS).\*

A talidomida é um medicamento teratogênico conhecido mundialmente por ter ocasionado, no final da década de 1950, malformações em milhares de crianças e um número desconhecido de mortes. Após ter sido retirada do mercado, a partir de 1961, muitos países aprovaram novamente seu uso, sob rígido controle, para o tratamento de condições clínicas dermatológicas e crônico-degenerativas, além daquelas relacionadas à aids e a diversos tipos de câncer<sup>1-6</sup>.

No Brasil, a talidomida foi comercializada entre os anos de 1958 e 1962 sob diversos nomes<sup>2,7,8</sup>. Apesar de ter sua venda proibida, em 1965 o Ministério da Saúde (MS) passou a usar a talidomida para o tratamento de eritema nodoso hansênico (ENH), após evidências que mostraram seus benefícios em estudos realizados por Sheskin (1965) em Israel e por Marques e Opromolla (1966) no Brasil, ademais de outro trabalho multinacional coordenado pela Organização Mundial da Saúde (1971)<sup>2,9-11</sup>.

A primeira legislação regulatória sobre o controle do uso da talidomida no Brasil foi publicada por meio de uma portaria da Secretaria de Vigilância Sanitária do MS (SVS/MS) em 1994, na qual foi proibido o seu uso por mulheres em idade fértil<sup>12</sup>. Em 1997, a Portaria SVS/MS nº 354 regulamentou o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida, permitindo que a prescrição fosse aviada apenas para ENH, lúpus eritematoso, úlceras aftoides em pacientes portadores de HIV/aids e doença do enxerto contra hospedeiro (DECH)<sup>13</sup>. Já na década de 2000, ampliou-se o uso da talidomida para o tratamento do mieloma múltiplo<sup>14</sup>.

Após a criação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), em 1999, coube a essa autoridade sanitária federal a emissão de normas especiais de controle e fiscalização do uso da talidomida, relacionadas à sua prescrição, receituário, bula, embalagem, comercialização, orientação, necessidade de método contraceptivo e campanhas, além do desenvolvimento científico de uma droga mais segura para substituí-la<sup>15,16</sup>.

Apesar de essa determinação ter sido promulgada em lei no ano de 2003, somente em 2011 foi publicada a Resolução da Diretoria Colegiada nº 11, após ampla discussão entre o MS, a Anvisa e a sociedade (instituições de saúde, associações de vítimas de hanseníase e sociedade civil), iniciada com a Consulta Pública nº 63, aberta em 2005. Nessa normativa foram definidos critérios detalhados sobre a talidomida, sob responsabilidade compartilhada entre os entes federados, produtores, profissionais de saúde, gestores e usuários do medicamento, nos aspectos relativos à produção, transporte, comercialização, prescrição, dispensação, farmacovigilância, fiscalização e educação permanente. Cabe destacar que a talidomida passou a ser prescrita para mulheres em idade fértil, desde que estas cumprissem os critérios estabelecidos na legislação<sup>17</sup>.

No final de 2014, após a avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (SUS), a talidomida também foi indicada para síndrome mielodisplásica (SMD) por meio da publicação de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT)<sup>18,19</sup>. Com exceção do HIV/aids, as recomendações de uso para as demais condições clínicas foram publicadas pelo MS por meio de manual técnico ou PCDT<sup>19-23</sup>.

Atualmente, esse medicamento faz parte da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Rename) e somente poderá ser prescrito para as condições clínicas e CID (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde) aprovados pelo MS. É adquirido de forma centralizada pelo MS junto ao laboratório público Fundação Ezequiel Dias – o único autorizado pela Anvisa a realizar a sua produção, conforme programação –, sendo posteriormente distribuído às Secretarias de Saúde dos estados e Distrito Federal, cabendo a estes o seu recebimento, armazenamento e distribuição aos municípios<sup>17,24</sup>.

Nesse cenário, o acesso à talidomida ocorre exclusivamente no âmbito do SUS, por meio de unidades públicas da atenção primária, de média e alta complexidade, autorizadas pela vigilância sanitária local a realizar o controle do uso do medicamento, em cumprimento a requisitos exigidos na legislação vigente. Somente médicos e farmacêuticos registrados pela autoridade sanitária local podem prescrever e dispensar a talidomida. As prescrições do medicamento são padronizadas e válidas por apenas vinte dias em todo o território nacional e deverão indicar quantidade suficiente para trinta dias de tratamento. Os pacientes devem receber orientações regulares do médico e farmacêutico quanto ao uso racional e seguro da talidomida. As mulheres em idade fértil podem utilizar esse medicamento, desde que cumpram as determinações quanto ao uso de contraceptivos (no mínimo dois métodos, sendo um deles de barreira) e à realização mensal de teste de gravidez. Já os homens em uso do medicamento devem usar preservativo<sup>17</sup>.

Está previsto, ainda, que todas as informações relacionadas à movimentação do medicamento e à sua dispensação ao paciente sejam registradas, com relatórios encaminhados, respectivamente, à Anvisa e ao MS. A talidomida é um medicamento de uso controlado, pertencente à lista C3 do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344/1998, devendo ser cumpridos todos os requisitos dessa norma. As embalagens do medicamento seguem os padrões determinados em legislação e possuem dizeres específicos quanto à proibição de sua venda e do uso por mulheres grávidas, à retenção de receita no ato da dispensação, à ocorrência de malformações em crianças e, na embalagem secundária, um campo para preenchimento da posologia pelo farmacêutico<sup>1,25</sup>.

Anualmente, o Brasil adquire cerca de cinco milhões de comprimidos de talidomida, dos quais 70% são destinados ao atendimento dos pacientes com ENH.

As regiões Centro-Oeste, Norte e Nordeste consomem maiores quantidades que as regiões Sudeste e Sul, sendo também as regiões que se destacam em números de casos de hanseníase<sup>26</sup>.

Até 2010, a literatura registrou 429 casos de embriopatia decorrente do uso da talidomida no Brasil<sup>2,27-34</sup>. Embora desde a publicação da RDC nº 11/2011 o Ministério da Saúde, em parceria com a Anvisa, tenha realizado ações de educação continuada para promoção do uso racional e do controle do medicamento, ainda há notificações de casos de mulheres grávidas em uso de talidomida<sup>26</sup>. O objetivo deste Boletim é descrever a ocorrência de cinco desses casos, notificados ao Ministério da Saúde entre 2011 e 2018.

## Caso 1

Em 2015, a Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida (ABPST) notificou à Anvisa e ao MS uma suspeita de embriopatia em uma criança de quatro anos no estado do Piauí. A mãe da criança foi diagnosticada com hanseníase em 2003 e com ENH em 2004, quando iniciou o uso de talidomida. Realizou o tratamento por oito anos. Não havia registro do atendimento em prontuário, nem o arquivamento das notificações de receita, termos de responsabilidade/esclarecimento ou cópias dos exames de beta-HCG. O medicamento foi prescrito por um médico não cadastrado pela autoridade sanitária local e dispensado em uma unidade básica sem credenciamento válido e sem farmacêutico.

Segundo a equipe local, durante o tratamento com a talidomida, a mulher foi orientada verbalmente quanto aos riscos decorrentes do uso do medicamento; no entanto, ela o utilizou por um mês até identificar resultado positivo no teste de gravidez. Os sinais de malformação foram evidenciados por ultrassonografia. A criança foi avaliada por uma médica geneticista, a qual confirmou o diagnóstico da embriopatia causada por talidomida.

No mesmo ano da notificação, o MS e a Anvisa realizaram uma visita técnica ao estado e, de acordo com as legislações sanitárias vigentes, constataram que havia problemas no credenciamento das unidades, no cadastro dos médicos e pacientes, nos registros de movimentação da talidomida, na infraestrutura da unidade e no armazenamento dos medicamentos. O estado do Piauí foi orientado a elaborar um plano de ação para regularização do controle do uso da talidomida.

## Caso 2

Em 2017, o programa estadual de hanseníase do estado de Pernambuco notificou ao MS uma suspeita de embriopatia causada pela talidomida. A mãe foi diagnosticada com hanseníase em 2011 e 2013. Nesse último ano, ela também teve o diagnóstico de ENH e realizou o tratamento com talidomida por dois anos. Os registros do atendimento em prontuário eram irregulares e não havia arquivamento das notificações de receita, termos de responsabilidade/esclarecimento ou cópias dos exames de beta-HCG. Identificou-se o uso do mesmo resultado de exame de gravidez em duas dispensações, bem como o uso de um resultado trinta dias depois de sua realização. Houve ainda uma dispensação de talidomida com validade expirada. Não havia informação sobre o cadastro dos médicos prescritores pela autoridade sanitária local, nem mesmo da unidade de saúde.

A usuária fez uso de talidomida por um mês até identificar resultado positivo no teste de gravidez. Segundo a autoridade sanitária local, a criança não apresentou qualquer anormalidade em exame de ultrassonografia.

O estado de Pernambuco foi orientado a regularizar o credenciamento das unidades, o cadastro dos médicos, os registros de movimentação do medicamento e o acompanhamento da paciente e da criança pós-parto. O caso foi notificado no Sistema de Vigilância de Eventos Adversos da Anvisa (Vigimed) pelo MS, uma vez que o estado considerou desnecessário registrar tal ocorrência.

## Caso 3

Em 2017, o programa estadual de hanseníase do estado do Maranhão notificou ao MS uma suspeita de embriopatia causada por talidomida. A mãe foi diagnosticada com hanseníase em 2013 e com ENH em 2015. Estava em uso de talidomida há três anos. Os atendimentos foram registrados em prontuário; no entanto, não havia cópia de todas as notificações de receita, termos de responsabilidade/esclarecimento ou dos exames de beta-HCG. O medicamento foi prescrito por um médico cadastrado pela autoridade sanitária local e dispensado em uma unidade básica com credenciamento válido.

Segundo a equipe local, durante o tratamento com a talidomida, a mulher foi orientada quanto aos riscos decorrentes do uso do medicamento.

Em um dos atendimentos médicos, ela referiu ter usado o medicamento prescrito para o cunhado. Identificou-se o uso de talidomida por quase um mês até o resultado positivo no teste de gravidez. Não foram encontradas malformações por ultrassonografia. A criança foi avaliada por médica geneticista, que detectou um defeito menor nas mãos (duplicação de polegar). Contudo, foi excluída a relação com embriopatia por talidomida.

Foi realizada visita técnica pelo MS e pela Anvisa e, de acordo com as legislações sanitárias, o estado do Maranhão foi orientado a elaborar um plano de ação para regularizar o controle do uso da talidomida por meio de ações locais para educação permanente, a adequação do fluxo de distribuição de talidomida, a execução de um plano de ação para direcionar as atividades no estado e o acompanhamento da paciente e criança pós-parto. O caso foi notificado no Vigimed pelo MS.

## Caso 4

Em 2018, a ABPST notificou ao MS uma suspeita de embriopatia no estado de Minas Gerais. A mãe foi diagnosticada com hanseníase em 2010 e com ENH em 2014. Estava em uso de talidomida há quatro anos. Os atendimentos foram registrados em prontuário; no entanto, não havia cópia das notificações de receita, termos de responsabilidade/esclarecimento ou dos exames de beta-HCG. Tampouco havia informação sobre o cadastro dos médicos prescritores pela autoridade sanitária local. A unidade de saúde não estava credenciada.

Identificou-se o uso de talidomida por um mês até a mãe apresentar resultado positivo no teste de gravidez. Em exame de ultrassonografia, foi identificado feto sem sinais vitais (aborto retido).

A autoridade sanitária local realizou ações no estado de Minas Gerais para adequação do controle do uso da talidomida junto às vigilâncias sanitárias municipais, bem como programa de treinamentos e adequação da dispensação na unidade de saúde em que a paciente foi atendida. Foi elaborado um plano de ação para readequação dos serviços, expedido aos municípios por meio da Deliberação CIB-SUS/MG nº 2.752/2018<sup>35</sup>. O caso foi notificado no Vigimed pelo MS.

## Caso 5

Em 2018, o programa estadual de hanseníase do estado de Goiás notificou ao MS uma suspeita de embriopatia causada pela talidomida. A mãe foi diagnosticada com hanseníase em 2015 e com ENH em 2017. Estava em uso de talidomida há cerca de um ano e meio. Os atendimentos foram registrados em prontuário, porém de forma irregular. Havia cópia das notificações de receita e termos de responsabilidade/esclarecimento, mas não a cópia de todos os exames de beta-HCG. Os médicos prescritores e a unidade de saúde eram cadastrados pela autoridade sanitária local.

A mulher foi orientada quanto aos riscos do uso da talidomida. Em vários registros do prontuário médico, havia informação de que a paciente suspendia o uso de talidomida por conta própria. Identificou-se o uso de talidomida por um mês até a usuária apresentar resultado positivo no teste de gravidez. Não foram identificadas malformações por ultrassonografia. No entanto, a criança morreu após o parto.

O programa estadual de hanseníase delineou mudanças no fluxo de distribuição e dispensação da talidomida no estado de Goiás, de acordo com as normativas vigentes. O caso foi notificado no Vigimed pelo MS e pelo estado de Goiás.

## Características do processo de controle de uso da talidomida nos locais de ocorrência dos casos

- Nos cinco casos anteriormente descritos, as mulheres utilizaram a talidomida para o tratamento do ENH, uma condição clínica decorrente da hanseníase, altamente incapacitante, que também afeta, em sua maioria, populações vulneráveis, com condições socioeconômicas desfavoráveis<sup>36</sup>;
- As orientações prestadas às mulheres quanto aos riscos do uso da talidomida não foram suficientes para impedir a ocorrência de gravidez;
- Não houve registro das ações de contracepção exigidas para a prescrição de talidomida em mulheres em idade fértil;
- Houve compartilhamento de medicamento prescrito para outra pessoa, uma prática muito comum no Brasil. Em 2016, a prevalência de automedicação no Brasil foi de 16,1%, e esteve mais associada ao sexo feminino e à residência nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste<sup>37</sup>;
- Houve irregularidade do controle do uso da talidomida em todos os cinco casos;
- Nenhum dos casos foi alertado por meio do sistema de vigilância da Anvisa (Notivisa ou Vigimed), mas sim notificados diretamente à ABPST e ao MS;
- Identificou-se que as falhas no controle e monitoramento do acesso à talidomida ocasionam maior exposição ao risco relacionado à embriopatia (Apêndice – Tabela 1).

## Ações realizadas pelo Ministério da Saúde e pela Anvisa

- Acompanhamento e orientação, junto aos estados que registraram os casos, quanto à investigação das causas prováveis da ocorrência, e implantação de um plano de ação para regularização do controle do uso da talidomida;
- Acompanhamento e orientação, junto às diretorias de vigilância sanitária, estaduais e municipais, das unidades públicas dispensadoras de talidomida, no intuito de mapear o seu credenciamento em todo o país;
- Treinamentos em todos os estados brasileiros sobre a RDC nº 11/2011, coordenados pela Anvisa, com apoio do MS;
- Realização de um encontro nacional sobre o controle da talidomida, com participação dos gestores estaduais, do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass), do Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems) e do Conselho Nacional de Saúde (CNS);
- Realização de visitas técnicas em algumas Unidades da Federação, com o apoio da Anvisa, para orientação quanto à organização dos serviços para dispensação da talidomida;
- Realização de seminários regionais com o intuito de discutir o uso racional da talidomida;
- Realização de webconferência, por meio da Rede Universitária de Telemedicina e do Grupo de Interesse Especial (SIG hanseníase), sobre a importância da vigilância e orientação para o uso controlado da talidomida;
- Publicação de materiais informativos como o manual “Talidomida: orientação para uso controlado” e o folder “Talidomida: orientação para paciente”, além de informações disponíveis no website do Ministério da Saúde;
- Solicitação de pesquisa (revisão sistemática) junto ao Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT/ SCTIE/MS) sobre alternativas terapêuticas seguras e eficazes à talidomida no tratamento do ENH, no intuito de identificar possíveis substitutos terapêuticos e disponibilizá-los no SUS.

## Ações em andamento

- Elaboração de um Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hanseníase, que atualizará e aprimorará as orientações quanto ao cuidado das pessoas acometidas por ENH e que necessitam utilizar a talidomida;
- Elaboração de um manual orientador sobre o cuidado aos pacientes em uso de talidomida no SUS e investigação dos casos suspeitos de embriopatia;
- Elaboração de materiais informativos para os profissionais de saúde e pacientes em uso de talidomida;
- Desenvolvimento de um sistema de farmacovigilância da talidomida no SUS;
- Revisão da RDC Anvisa nº 11/2011, que estará disponível para consulta pública ainda em 2021;
- Elaboração de um módulo sobre a talidomida na Educação a Distância (EaD) em hanseníase.

## Considerações finais e recomendações

A promulgação de legislações sanitárias que dispõem sobre o controle do uso da talidomida permitiu que os pacientes tivessem acesso à terapia com maior segurança e racionalidade, desde que cumprissem as referidas regulações. Apesar dos efeitos adversos graves provocados pelo uso desse medicamento, a recomendação da talidomida no SUS como tratamento de primeira e segunda linhas tem se mantido, dada a sua eficácia comprovada no tratamento de diversas doenças.

Considerando que a talidomida é a única opção terapêutica disponível para as situações descritas neste documento, suscita-se a discussão de que a mulher em idade fértil deve ser participante do processo de tomada de decisão sobre sua própria saúde, levando em conta todos os benefícios e riscos. É fundamental fomentar nos serviços a discussão sobre saúde sexual e reprodutiva e planejamento familiar nessa população, de modo a enxergar as necessidades e perspectivas da mulher e sua família. O SUS dispõe de protocolos clínicos e de insumos para contracepção<sup>38,39</sup>.

No entanto, a ocorrência de casos de mulheres grávidas em uso de talidomida, após a publicação de normativas específicas sobre o seu controle no Brasil, remete à necessidade imediata de estratégias diversificadas quanto aos riscos atribuídos ao uso desse medicamento.

Desse modo, o MS reforça as determinações de controle do uso da talidomida vigentes, sendo dever dos serviços:

- Registrar todas as distribuições de talidomida para as centrais de abastecimento farmacêutico e unidades dispensadoras, bem como as dispensações aos pacientes;
- Distribuir a talidomida somente para unidades públicas com credenciamento válido pela autoridade sanitária local;
- Garantir que somente médicos cadastrados pela autoridade sanitária local prescrevam a talidomida e que todos os pacientes sejam cadastrados nas unidades de atendimento;
- Assegurar que todas as unidades públicas que dispensam a talidomida cumpram os requisitos do Anexo I da RDC Anvisa nº 11/2011, a saber: possuir todos os documentos necessários para seu funcionamento; ter licença sanitária atualizada; contar com farmacêutico responsável pelo recebimento, conferência, guarda, escrituração e dispensação da talidomida; oferecer treinamento aos profissionais de saúde e funcionários sobre os riscos e as normas que envolvem o medicamento talidomida; ter instalações que atendam às legislações sanitárias vigentes;
- Garantir a dispensação da talidomida somente por farmacêutico. Por sua vez, o paciente deverá apresentar a notificação de receita de talidomida, o termo de responsabilidade/esclarecimento e, no caso de mulher em idade reprodutiva, um teste laboratorial de gravidez negativo;
- Orientar todos os pacientes a cargo do médico e farmacêutico quanto aos riscos decorrentes da terapia com a talidomida;
- Oferecer treinamento sistemático e contínuo sobre os riscos decorrentes do uso da talidomida aos profissionais envolvidos no cuidado aos pacientes;
- Implementar estratégias de manutenção do uso controlado da talidomida durante todo o curso do tratamento;
- Receber a autoridade sanitária local na fiscalização dos serviços quanto ao cumprimento das normativas de regulação sanitária e de controle do uso da talidomida.

## Apêndice

**TABELA 1** Cenário do controle do uso da talidomida nos estados do Piauí, Pernambuco, Maranhão, Minas Gerais e Goiás

Critérios do processo de controle do uso da talidomida	Estados				
	Piauí	Pernambuco	Maranhão	Minas Gerais	Goiás
<b>Tratamento</b>					
Diagnóstico	ENH	ENH	ENH	ENH	ENH
Ano de tratamento	2004-2011	2016-2017	2015-2017	2014-2018	2017-2018
Registro em prontuário	Não	Irregular	Irregular	Irregular	Irregular
Prescrição em NR	Não	Irregular	Irregular	Irregular	Sim
Prescrição de TR/E	Não	Irregular	Irregular	Irregular	Sim
Orientação dos riscos	Verbalmente	Não	Sim	Sim	Sim
Cópia exame de gravidez	Não	Não	Irregular	Irregular	Irregular
Uso de método contraceptivo	Irregular	Irregular	Irregular	Irregular	Irregular
<b>Controle</b>					
Credenciamento da UPDT	Não	Sem informação	Sim	Não	Sim
Tipo de UPDT	UBS	UR	UR	UR	UBS
Cadastro do médico	Não	Sem informação	Sim	Sem informação	Sim
<b>Embriopatia</b>					
Ano de notificação	2015	2017	2017	2018	2018
Órgão notificado	ABPST	MS	MS	ABPST	MS
Sistema de notificação	Não	Vigimed	Vigimed	Vigimed	Vigimed
Ano do nascimento	2011	2017	2017	Aborto	2019
Avaliação pelo geneticista	Sim	Não	Sim	Não	Não
Diagnóstico	Sim	Não se aplica	Não	Não	Não se aplica

Fonte: os autores.

**Legenda:** Notificação de Receita (NR), Termo de Responsabilidade/Escclarecimento (TR/E), Unidade Pública Dispensadora de Talidomida (UPDT); eritema nodoso hansênico (ENH), Unidade Básica de Saúde (UBS), Unidade de Referência (UR), Associação Brasileira de Portadores de Síndrome de Talidomida (ABPST), Ministério da Saúde (MS), Sistema de Vigilância de Eventos Adversos da Anvisa (Vigimed).

## Referências

1. Taussig HB. The thalidomide syndrome. *Sci. Am.*, ago. 1962;207:29-35. doi: 10.1038/scientificamerican0862-29.
2. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Souza ACM. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada?. *Cad. Saúde Pública* [Internet], jan. 1999 [citado em: 14 dez. 2020];15(1):99-112. Disponível em: <https://bit.ly/2Qfl8Gb> doi: 10.1590/S0102-311X1999000100011.
3. Lary JM, Daniel KL, Erickson JD, Roberts HE, Moore CA. The return of thalidomide: can birth defects be prevented? *Drug Saf.*, set. 1999;21(3):161-169. doi: 10.2165/00002018-199921030-00002.
4. Papaseit E, García-Algar O, Farré M. Thalidomide: an unfinished history. *An. Pediatr. (Barc.)*, maio 2013 ;78(5):283-287. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.11.022.
5. Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, jun. 2015;105(2):140-156. doi: 10.1002/bdrc.21096.
6. Vargesson N. Thalidomide-induced limb defects: resolving 50-year-old puzzle. *Bioessays*, dez. 2009;31(12):1327-13336. doi: 10.1002/bies.200900103.
7. Leandro JA, Santos FL. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saúde Soc.* [Internet], set. 2015 [citado em: 14 dez. 2020];24(3):991-1005. Disponível em: <https://bit.ly/3d3f5gR> doi: 10.1590/S0104-12902015130976.
8. Santos FL. A história da talidomida no Brasil e a trajetória para conquista de direitos das pessoas com a síndrome teratogênica [tese]. Ponta Grossa: Universidade Estadual de Ponta Grossa; 2018.
9. Sheskin J. Thalidomide in the treatment of lepra reaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1965;6(3):303-306. doi: 10.1002/cpt196563303.
10. Marques MB, Opromolla DVA. A talidomida no tratamento da reação leprótica. *Rev. Bras. Leprologia* [Internet], 1966 [citado em: 14 dez. 2020];37(1-4):41-49. Disponível em: <https://bit.ly/2Rmtlcq>
11. Iyer CG, Languillon J, Ramanujam K, Tarabini-Castellani G, De las Aguas JT, Bechelli LM, 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.* [Internet], 1971 [citado em: 14 dez. 2020];45(6):719-732. Disponível em: <https://bit.ly/2OEX930>
12. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 63, de 4 de julho de 1994. Proíbe a prescrição do medicamento talidomida para mulheres em idade fértil em todo o território nacional. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 6 jul. 1994. Seção 1:10174.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 354, de 15 de agosto de 1997. Regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 18 ago. 1997. Seção 1:17844.
14. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 34, de 20 de abril de 2000. Dispõe sobre a utilização da Talidomida no tratamento da mieloma múltiplo refratário a quimioterapia. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 24 abr. 2000. Seção 1:38.
15. 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 (DF)*, 27 jan. 1999. Seção 1:1.
16. 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 (DF)*, 17 abr. 2003. Seção 1:1.
17. 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 (DF)*, 24 mar. 2011. Seção 1:79.
18. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 45 de 16 de dezembro de 2014. Torna pública a decisão de ampliar o uso da talidomida para tratamento da síndrome mielodisplásica no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS. *Diário Oficial da União, Brasília (DF)*, 17 dez. 2014. Seção 1:79.

19. Brasil. Ministério da 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 (DF), 12 jun. 2015. Seção 1:55.
20. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 8 fev. 2013. Seção 1:70.
21. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria nº 298, de 21 de março de 2013. Atualiza os protocolos de uso da Talidomida no tratamento da Doença Enxerto Contra Hospedeiro e do Mieloma Múltiplo. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 22 mar. 2013. Seção 1:49.
22. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da Hanseníase como problema de saúde pública: manual técnico-operacional [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [citado em: 14 dez. 2020]. 58 p. Disponível em: <https://bit.ly/3t5j8z1>
23. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017. Consolidação das normas das políticas nacionais de saúde do Sistema Único de Saúde. Diário Oficial da União, Brasília (DF), 3 out. 2017. Seção 1:61.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020 [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2020 [citado em: 14 dez. 2020]. 219 p. Disponível em: <https://bit.ly/3tinpiR>
25. Brasil. Ministério da 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 (DF), 31 dez. 1998. Seção 1:3.
26. Jesus SMD, Santana RS, Leite SN. The organization, weaknesses, and challenges of the control of thalidomide in Brazil: A review. PLOS Neglected Tropical Diseases 14(8): e0008329. doi: 10.1371/journal.pntd.0008329.
27. Gollop TR, Eigier A, Guidugli Neto J. Prenatal diagnosis of thalidomide syndrome. Prenat. Diagn., 1987;7(4):295–298. doi: 10.1002/pd.1970070411.
28. Cutler J. Thalidomide revisited. Lancet, 1994;343(8900):795–796. doi: 10.1016/s0140-6736(94)91874-0.
29. Jones GR. Thalidomide: 35 years on and still deforming. Lancet, 1994;343(8904):1041. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90163-5.
30. Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J, et al. Thalidomide, a Current Teratogen in South America. Teratology, 1996;54(6):273–277. doi: 10.1002/(SICI)1096-9926(199612)54:6<273::AID-TERA1>3.0.CO;2-#.
31. Schuler-Faccini L, Soares RC, de Sousa AC, Maximino C, Luna E, Schwartz IV, et al. New Cases of Thalidomide Embryopathy in Brazil. Birth Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol., 2007;79(9):671–672. doi: 10.1002/bdra.20384.
32. Vianna FSL, Lopez-Camelo JS, Leite JC, Sanseverino MT, Dutra Mda G, Castilla EE, et al. Epidemiological Surveillance of Birth Defects Compatible with Thalidomide Embryopathy in Brazil. PLoS ONE, 2011;6(7):e21735. doi: 10.1371/journal.pone.0021735.
33. Vianna FSL, Schuler-Faccini L, Leite JC, de Sousa SH, da Costa LM, Dias MF, 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., 2013;22(2):59–63. doi: 10.1097/MCD.0b013e32835ffc58.
34. Brasil. Ministério da Saúde. Talidomida: orientação para o uso controlado [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2014 [citado em: 14 dez. 2020]. 100 p. Disponível em: <https://bit.ly/39Yn5hz>
35. Minas Gerais. Secretaria de Estado de Saúde. Talidomida [Internet]. Belo Horizonte (MG): SES; 2018 [citado em: 14 dez. 2020]. Disponível em: <https://bit.ly/2RjnGDP>
36. Nery JS, Ramond A, Pescarini JM, Alves A, Strina A, Ichihara MY et al. Socioeconomic determinants of leprosy new case detection in the 100 Million Brazilian Cohort: a population-based linkage study. Lancet Global Health, 2019;7(9):PE1226–E1236. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30260-8.



37. Arrais PSD, Fernandes MEP, Pizzol TSD, Ramos LR, Mengue SS, Luiza VLet al. Prevalência da automedicação no Brasil e fatores associados. Rev. Saúde Pública [Internet], 2016 [citado em: 14 dez. 2020];50(Suppl2):13s. Disponível em: <https://bit.ly/3t4tcIE>
38. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolos da Atenção Básica: Saúde das Mulheres [Internet]. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [citado em: 14 dez. 2020]. 231 p. Disponível em: <https://bit.ly/320Js1h>
39. World Health Organization. Updated recommendations on first-line and second-line antiretroviral regimens and post-exposure prophylaxis and recommendations on early infant diagnosis of HIV: interim guidelines. Supplement to the 2016 consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2018 [citado em: 14 dez. 2020]. Disponível em: <https://bit.ly/3s87lJo>

**\*Coordenação-Geral de Vigilância das Doenças em Eliminação (CGDE/DCCI/SVS):** Soraya Machado de Jesus, Jeann Marie da Rocha Marcelino, Carmelita Ribeiro Filha Coriolano. **Coordenação-Geral de Vigilância das Infecções Sexualmente Transmissíveis (CGIST/DCCI/SVS/MS):** Lino Neves da Silveira. **Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFGRS) e Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA):** Lavínia Schuler-Faccini, Fernanda Sales Luiz Vianna. **Gerência de Produtos Controlados (GPCON/GGMON/DIRES/Anvisa):** Lucia Eichenberg Surita.