

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA
FARMACÊUTICA

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO
HANSÊNICO EM USO DE TALIDOMIDA

Belo Horizonte

2017

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

**EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO
HANSÊNICO EM USO DE TALIDOMIDA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica, da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do Grau de Mestra em Medicamentos e Assistência Farmacêutica

Área de concentração: Medicamentos e Populações

Orientadora: Profa Cristiane A. Menezes de Pádua

Coorientadora: Roberta Márcia Marques dos Santos

Belo Horizonte

2017

D795e Drummond, Paula Lana de Miranda.
Eventos adversos em pacientes com Eritema Nodoso Hansênico em uso de talidomida / Paula Lana de Miranda Drummond. – 2017.
110 f. : il.

Orientadora: Cristiane A. Menezes de Pádua.
Coorientadora: Roberta Márcia Marques dos Santos.

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Medicamentos e Assistência Farmacêutica.

1. Talidomida – Teses. 2. Medicamentos – Efeitos colaterais – Teses. 3. Medicamentos – Utilização – Pacientes – Teses. 4. Farmacovigilância – Teses. I. Pádua, Cristiane A. Menezes de. II. Santos, Roberta Márcia Marques dos. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. IV. Título.

CDD: 615.7042



FOLHA DE APROVAÇÃO

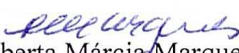
**EVENTOS ADVERSOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO
EM USO DE TALIDOMIDA**

PAULA LANA DE MIRANDA DRUMMOND

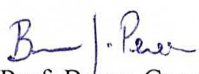
Dissertação submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICAMENTOS E ASSISTENCIA FARMACEUTICA, como requisito para obtenção do grau de Mestre em MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA, área de concentração MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA.

Aprovada em 01 de agosto de 2017, pela banca constituída pelos membros:


Profa. Cristiane Aparecida Menezes de Pádua - Orientadora
UFMG


Profa. Roberta Márcia Marques dos Santos - Coorientadora
Fundação Ezequiel Dias - FUNED


Prof. Mário Borges Rosa
Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - FHEMIG


Prof. Bruno Gonçalves Pereira
Fundação Ezequiel Dias - FUNED

Belo Horizonte, 1 de agosto de 2017.

UFMG

Reitor

Prof. Jaime Arturo Ramírez

Vice-Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Pró-Reitora de Pós-Graduação

Profa. Denise Maria Trombert de Oliveira

Pró-Reitora de Pesquisa

Prof. Ado Jório

FACULDADE DE FARMÁCIA

Diretor

Profa. Leiliane Coelho André

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICAMENTOS E ASSISTÊNCIA FARMACÊUTICA

Coordenador

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Sub-Coordenador

Prof. Augusto Afonso Guerra Junior

Colegiado

Titulares

Prof^a. Djenane Ramalho de Oliveira

Prof. Francisco de Assis Acurcio

Prof^a. Maria das Graças Braga
Ceccato

Prof^a. Cristiane Aparecida M. de
Pádua

Gabriela de Araújo Brum (discente)

Suplentes

Prof^a. Cristina M. Ruas Brandão

Prof^a. Juliana Alvares

Prof. Augusto Afonso G. Júnior

Prof^a. Clarice Chemello

André Soares Santos (discente)

Dedico este trabalho a todos os brasileiros que utilizam o medicamento talidomida para o tratamento de alguma doença.

AGRADECIMENTOS

À Cristiane Menezes, minha orientadora, por ter aceitado o desafio de me orientar neste trabalho, de forma tão acolhedora, disponível, atenciosa e pelos conhecimentos compartilhados.

À Roberta Marques, minha coorientadora, chefe e amiga, por suas boas ideias, empolgação, incentivo e pela disponibilidade, mesmo em momentos difíceis.

Ao pessoal do CEMED, pelo acolhimento, apoio, contribuições e momentos de descontração.

À equipe do Hospital Eduardo de Menezes, por ter aceitado participar deste projeto, pelo acolhimento, simpatia, e por todo auxílio prestado durante a pesquisa, principalmente à Dra Sandra, Imaculada, Helena, Helen, Gilberto e Rose.

À Gabriela, pelo auxílio nas entrevistas e coleta de dados dos prontuários, pela disponibilidade e boa vontade e, também, pelas risadas.

Às meninas da DARE, pelo apoio, auxílio, troca de experiências, compreensão nos momentos de desespero e pela amizade.

Aos amigos, pelo carinho e compreensão nos momentos de ausência, principalmente à Juliana Virdes, pela tão solícita revisão dos textos em inglês.

À minha família, minha base de tudo, pelo amor, carinho e compreensão nos momentos de dificuldade.

Ao André, pelo apoio, companheirismo, auxílio nas revisões, nos gráficos e tabelas e por sempre me apoiar quando quero “dominar o mundo”.

RESUMO

Introdução: A talidomida é utilizada para tratamento do Eritema Nodoso Hansênico (ENH), entre outras indicações. No Brasil, o medicamento é fabricado por laboratório oficial e seu uso é controlado pela agência reguladora sanitária (Anvisa), por seu potencial teratogênico. **Objetivos:** Descrever e determinar a frequência de eventos adversos (EAs) ao uso da talidomida em pacientes com ENH e avaliar as atividades relacionadas à sua prescrição, dispensação e farmacovigilância. **Método:** Estudo transversal, de dois componentes. No **Componente 1**, pacientes atendidos em serviço de referência em infectologia de Minas Gerais - Hospital Eduardo de Menezes, foram entrevistados sobre EAs relacionados à talidomida e variáveis sociodemográficas e clínicas. Análises descritivas foram realizadas para caracterizar a população do estudo com relação aos EAs e às variáveis de exposição. A magnitude da associação foi calculada por meio do *odds ratios* com intervalos de confiança de 95%, por meio da regressão logística. No **Componente 2**, foi feito diagnóstico do funcionamento e articulação entre o serviço de referência em infectologia de Minas Gerais, o laboratório oficial fabricante do medicamento e a Anvisa, envolvidos no controle do uso da talidomida, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Realizaram-se entrevistas com profissionais de saúde do hospital quanto ao serviço relacionado com a talidomida. Foram obtidas as notificações de EAs, referentes a todas as indicações de uso da talidomida, do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do laboratório oficial fabricante (2014-2016) e do serviço de farmacovigilância da Anvisa (2010-2016). **Resultados:** No **Componente 1**, 110 pacientes foram entrevistados. A maioria homens (65,5%) com média de idade de 47,8 anos, baixa renda familiar e escolaridade. O tempo médio de tratamento com talidomida foi de três anos. Os EAs mais frequentes foram pele seca (95,5%), parestesia (86,4%), dor (84,7%), sonolência (77,3%) e ganho de peso (66,4%). Cerca de 9% dos pacientes apresentaram trombose e não houve relato de casos de teratogenicidade. Sexo foi independentemente associado à trombose; escolaridade até o ensino fundamental e polifarmácia a ≥ 11 EAs; e polifarmácia a parestesia, fraqueza, neuropatia sequelar e edema. Mulheres

em idade fértil usavam contraceptivo para garantir que não ocorresse gravidez durante o tratamento, porém, nem todos os pacientes relataram uso de preservativo. No **Componente 2**, 20 profissionais de saúde foram entrevistados. Todos conheciam as principais indicações da talidomida e 80%, as principais reações adversas. Nenhum dos profissionais havia notificado EAs à vigilância sanitária, nem entrado em contato com o SAC. Em três anos, foram registrados 330 atendimentos relacionados com talidomida via SAC, sendo 7% sobre EAs. Em quase seis anos, apenas 15 notificações foram feitas à Anvisa, sendo dez consideradas graves e três sobre neuropatia periférica. O número de EAs encontrados no **Componente 1** foi muito maior em comparação ao número notificado à Anvisa e recebidos via SAC. **Conclusões:** EAs foram muito comuns em pacientes em uso de talidomida, destacando-se os sintomas da neuropatia periférica e trombose. Apesar do risco de teratogenicidade, das reações adversas graves, do rigor requerido no controle do uso da talidomida, a farmacovigilância desse medicamento permanece incipiente no país.

Descritores: Talidomida. Eritema Nodoso Hansênico. Eventos Adversos. Farmacovigilância.

ABSTRACT

Introduction: Thalidomide is used for treatment of Erythema Nodosum Leprosum (ENL) in Hansen's disease patients, among other indications. In Brazil, the drug is manufactured by a national public manufacturer and its use is strictly controlled by the health regulatory agency (Anvisa), due to its teratogenicity potential. **Objective:** To determine the frequency of thalidomide adverse events (AE) in ENL patients and to evaluate the activities related to its prescription, dispensing and pharmacovigilance. **Method:** A two-component, cross-sectional study. In **Component 1**, patients attended at a reference service in infectology in Minas Gerais - Eduardo de Menezes Hospital, were interviewed about AE related to thalidomide and sociodemographic and clinical variables. Descriptive analyzes were performed to characterize the study population in relation to AE and exposure variables. The magnitude of the association was calculated using odds ratios with 95% confidence intervals, through logistic regression. In **Component 2**, a diagnosis was made of the functioning and articulation between the referral hospital in infectious diseases in Minas Gerais, the drug's national public manufacturer and the sanitary regulatory agency, involved in the control of the use of thalidomide, care and monitoring of users within the scope of the Brazilian Unified Health System (SUS). Interviews were conducted with health professionals from the hospital about the service related thalidomide. The reports of thalidomide AE referring to all indications of thalidomide use registered by the Customer Service of the public manufacturer (2014-2016) and of the Anvisa pharmacovigilance service (2010-2016) were obtained. **Results:** In **Component 1**, 110 patients were interviewed. The majority were men (65.5%) with mean age of 47.8 years, low family income and schooling. The mean duration of treatment with thalidomide was three years. Most frequent AE were dry skin (95.5%), paresthesia (86.4%), pain (84.7%), drowsiness (77.3%) and weight gain (66.4%). About 9% of the patients presented thrombosis during treatment and there were no reports of teratogenicity. Gender was independently associated with thrombosis; schooling up to elementary school and polypharmacy with ≥ 11 AE; and polypharmacy with paresthesia, weakness, sequelar neuropathy and edema. Women of childbearing age used contraception to ensure that pregnancy did

not occur during treatment; however, not all patients reported using a condom. In **Component 2**, 20 hospital health professionals were interviewed. All were aware of the main indications for thalidomide and 80% knew the main adverse reactions to thalidomide. None of the professionals had reported AE to health surveillance, nor had they contacted Customer Service. In three years, 330 contacts related to thalidomide were registered via Customer Service, 7% of which were related to AE. In almost six years, only 15 notifications were made to the regulatory agency, with ten considered serious and three on peripheral neuropathy. The number of AE found in **Component 1** was much higher in comparison to the number notified to Anvisa and received via SAC from the official laboratory manufacturer. **Conclusions:** AE were very common in thalidomide patients, highlighting symptoms of peripheral neuropathy and thrombosis. Despite the risk of teratogenicity, serious adverse reactions, the required accuracy in controlling its use, the pharmacovigilance of thalidomide remains incipient in the country.

Key words: Thalidomide. Erythema Nodosum Leprosum. Adverse Events. Pharmacovigilance.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

Anvisa	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
COEP/UFMG	Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais
ENH	Eritema Nodoso Hansênico
Fhemig	Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais
Funed	Fundação Ezequiel Dias
HEM	Hospital Eduardo de Menezes
INSS	Instituto Nacional do Seguro Social
Notivisa	Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratios</i>
PQT	Poliquimioterapia
RDC	Resolução de Diretoria Colegiada
SAC	Serviço de Atendimento ao Cliente
SES/MG	Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UMC	<i>Uppsala Monitoring Center</i>

Sumário

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	13
1.1	Hanseníase	13
1.2	Eritema Nodoso Hansênico	14
1.3	Talidomida	16
1.4	Eventos Adversos a Medicamentos	18
1.4.1	Reações adversas à talidomida	19
1.5	Uso e Controle da Talidomida em Minas Gerais e no Brasil.....	19
1.6	Justificativa	22
2	OBJETIVOS	24
2.1	Geral.....	24
2.2	Específicos	24
3	MÉTODO	25
3.1	Desenho e população do estudo	25
3.2	Instrumentos e coleta de dados	25
3.3	Variáveis do estudo.....	27
3.4	Análise de dados	28
3.5	Aspectos éticos.....	28
4	ARTIGO 1	30
5	ARTIGO 2.....	51
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	71
7	CONCLUSÕES	75
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - PACIENTES	80
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PARA USUÁRIOS DE TALIDOMIDA.....	83
	APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS	84
	APÊNDICE D – FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS DE PRONTUÁRIOS	85
	APÊNDICE E -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) – PROFISSIONAIS DE SAÚDE	87
	APÊNDICE F – QUESTIONÁRIO PARA MÉDICOS	90
	APÊNDICE G – QUESTIONÁRIO PARA FARMÁCIA	92
	APÊNDICE H – QUESTIONÁRIO PARA ENFERMAGEM	94
	APÊNDICE I – LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES.....	95

APÊNDICE J – LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS REGISTRADOS EM PRONTUÁRIOS	100
APÊNDICE K – LISTA COMPLETA DE CO-MORBIDADES APRESENTADAS PELOS PACIENTES	103
ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/UFMG	104
ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES	108

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

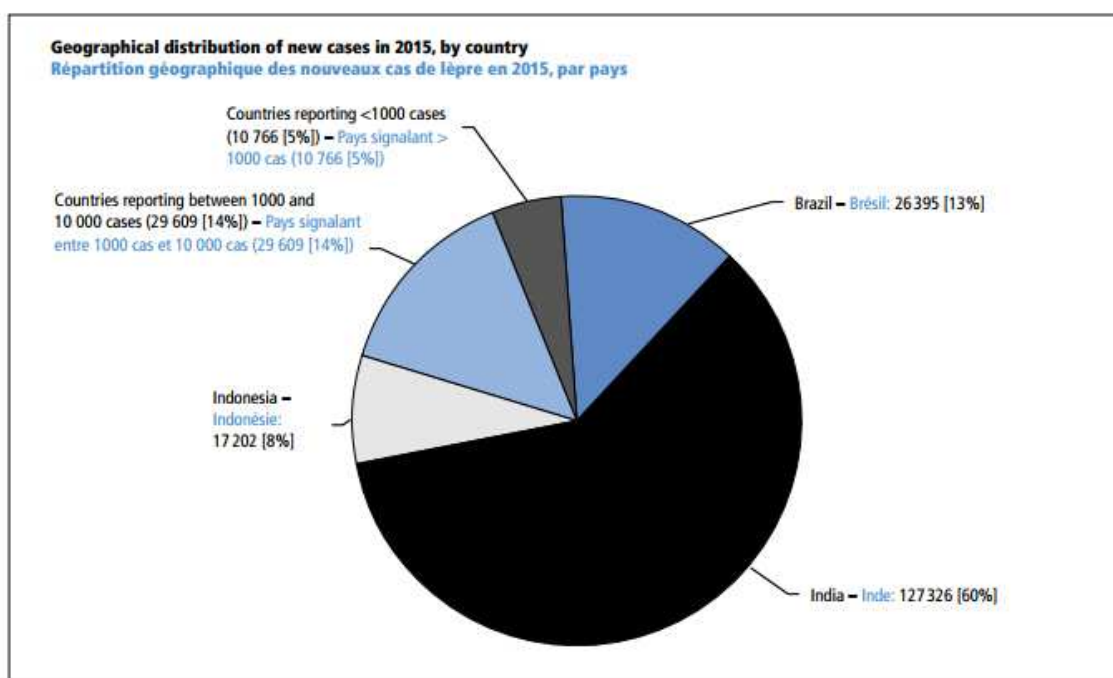
1.1 Hanseníase

A hanseníase, também conhecida como lepra, é uma das doenças mais antigas já relatadas na literatura, com casos registrados na China, Egito e Índia, antes mesmo do nascimento de Cristo. Foi descrita pela primeira vez em 1873 por G.A. Hansen^{1; 2}, que identificou o bacilo causador da doença. Trata-se de uma doença crônica, infectocontagiosa cujo agente etiológico é o *Mycobacterium leprae*^{1; 2; 3}.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde – OMS, a prevalência global de hanseníase era, em 2015, de 0,29 por 10.000 habitantes (174.608 casos no total), representando uma queda em relação a 2014 (0,32 por 10.000 habitantes). O número de casos registrados no Brasil em 2015 foi de 23.995⁴.

O Brasil é o segundo país em detecção de novos casos de hanseníase, perdendo apenas para a Índia. Em 2015, foram notificados 26.395 casos novos de hanseníase no Brasil, o que representa 13% do número de casos novos no mundo (ver Figura 1).

Figura 1: Distribuição geográfica de casos novos de Hanseníase em 2015, por país

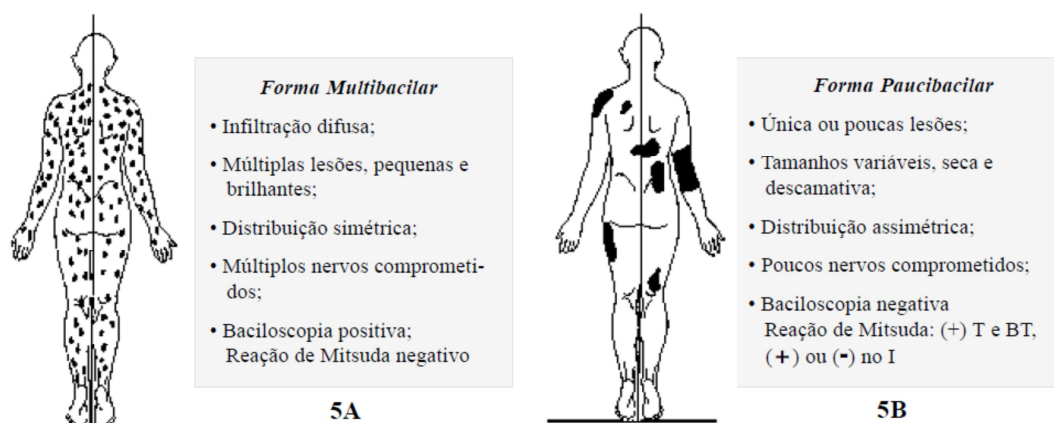


Fonte: OMS, 2015

Os principais sintomas da doença são o aparecimento de manchas, com perda de sensibilidade térmica, perda de pelos e ausência de transpiração. O nervo da região em que se manifestou a doença pode ser lesionado, o que causa dormência e perda de tônus muscular na área. Podem aparecer caroços e/ou inchaços e pode haver alteração na musculatura esquelética, causando deformidades nos membros².

Há duas formas principais da doença. A forma paucibacilar, com poucas lesões, distribuídas assimetricamente e com comprometimento de poucos nervos, e a multibacilar, com múltiplas lesões, de distribuição simétrica e com comprometimento de múltiplos nervos, como esquematizado na Figura 2⁵. Em 2015, 67,9% dos casos novos de hanseníase no Brasil foram da forma multibacilar⁴.

Figura 2: Principais formas de hanseníase



Fonte: Souza, 1997⁵

1.2 Eritema Nodoso Hansênico

A resposta do sistema imune aos antígenos da bactéria hanseníase pode causar períodos de inflamação na pele e nos nervos, as chamadas reações hanseníase. Essas são a principal causa de dano agudo dos nervos e de incapacidade na hanseníase e ocorrem em cerca de um terço (1/3) dos pacientes acometidos pela doença. O Eritema Nodoso Hansênico (ENH) é uma das manifestações da reação tipo 2, uma complicação séria e, geralmente, crônica que está relacionada com o sistema imune, e que ocorre em pacientes

multibacilares. Reflete um processo inflamatório agudo, envolvendo qualquer órgão ou tecido em que o bacilo ou seus antígenos estejam presentes. Pacientes com ENH apresentam inchaços vermelhos e doloridos na pele e, normalmente, sentem-se mal devido a febre e mal-estar geral^{5, 6}. A reação inflamatória dos nódulos na pele pode requerer altas doses de medicamentos imunossupressores. O ENH pode ocorrer pela primeira vez até cinco anos depois de os pacientes serem liberados do tratamento com antibióticos e tem recorrência tardia de até oito anos⁷.

A reação tipo ENH pode ocorrer em pacientes multibacilares não tratados, embora seja mais frequente após o início da terapêutica e, por vezes, persiste em alguns pacientes, durante um período posterior ao término do tratamento com poliquimioterapia. Fatores como infecções intercorrentes, gravidez, vacinação, estresse emocional e alguns fármacos têm sido associados ao aparecimento do ENH⁵.

A frequência e a gravidade do ENH são pouco conhecidas. Uma revisão sistemática realizada por Voorend e Post, em 2013, confirmou a falta de dados globais, regionais e nacionais mais acurados. Informações disponíveis indicaram que a incidência de ENH varia de 0,7% a 4,6% dos casos multibacilares. Surtos de ENH são frequentemente recorrentes, numa média de 2,6 surtos por paciente. Adicionalmente, dados indicam que existe uma grande variação na ocorrência de ENH entre os países onde os estudos avaliados da revisão sistemática foram realizados, principalmente Índia e Brasil⁷.

No Brasil, o tratamento para ENH é fornecido gratuitamente pelo SUS e o Ministério da Saúde estabelece os esquemas terapêuticos para tratamento das diferentes formas de hanseníase e de suas reações, por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

O tratamento das infecções é feito com uma combinação de antibióticos, a poliquimioterapia (PQT), com rifampicina, dapsona e colfazimina (como

primeira escolha). Para o tratamento do ENH, caso não haja contraindicação, a talidomida é o medicamento de primeira escolha^{2; 8}.

1.3 Talidomida

A talidomida foi sintetizada na Alemanha em 1954 e era usada por suas ações sedativa, hipnótica e antiemética, sendo indicada para os casos de náuseas em mulheres grávidas. Após alguns anos de uso, em pelo menos 46 países, excluindo-se os Estados Unidos (onde não havia sido aprovada), foram descritos cerca de 10.000 casos de malformações congênicas associados ao uso da talidomida durante a gravidez, levando à retirada do mercado no início dos anos 1960^{9; 10; 11}.

No Brasil, a talidomida começou a ser comercializada em março de 1958 e os primeiros relatos de malformações ocorreram no ano de 1960. Mesmo após ser banida do mercado internacional, a talidomida só foi retirada do mercado brasileiro em 1965, com um número estimado de 300 vítimas de malformações congênicas¹².

Inicialmente, a partir dos estudos limitados em animais, a talidomida havia sido considerada um fármaco seguro e de baixa toxicidade que poderia ser adquirida sem prescrição médica, tornando-se, na época, um dos líderes de venda na Alemanha. Os estudos clínicos disponíveis mostravam tratar-se de um fármaco multipotente e livre de efeitos adversos. Apenas após a comercialização do medicamento começaram a surgir relatos sobre reações adversas como constipação intestinal, tontura, sensação de ressaca, perda de memória e polineurites. A partir do seu uso indiscriminado por gestantes, surgiram os inúmeros casos de malformações congênicas, como membros encurtados (focomelia) ou ausentes (amelia) e anomalias em diversos sistemas e órgãos. Foi a partir daí, que as agências reguladoras de diferentes países passaram a exigir estudos clínicos de eficácia e de segurança mais rigorosos em humanos antes da aprovação de registro de novos medicamentos para comercialização¹².

Apesar dessa tragédia, em 1969, Sheskin, administrou talidomida como sedativo a um paciente com ENH que apresentava insônia, observando rápida melhora dos sintomas do ENH ¹³. Em 1971, a OMS coordenou um estudo clínico, com talidomida, que comprovou a melhora rápida de vários pacientes com ENH. A partir desse estudo, o uso da talidomida foi liberado para o tratamento do ENH, sob estrita regulação e precauções ^{11; 12; 14}.

Com a comprovação de sua eficácia, a talidomida voltou para o mercado mundial, porém com maior controle e restrições para seu uso. A regulamentação do uso da talidomida foi inicialmente realizada pelo Ministério da Saúde a partir de 1994, e atualmente, está vigente a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 11, de 22 de março de 2011, que dispõe sobre o controle do uso da talidomida. Por meio dessa legislação, a Anvisa exige medidas de controle específicas para o medicamento, como fabricação exclusiva por laboratórios oficiais, uso controlado, prescrição realizada com notificação de receita própria, acompanhada de termo de responsabilidade e esclarecimento assinado pelo paciente e pelo prescritor. Os pacientes e as unidades dispensadoras devem ser cadastrados na vigilância sanitária e os profissionais de saúde envolvidos devem ser treinados periodicamente e permanentemente sobre os riscos e as normas que envolvem o uso de talidomida. Quando é necessária a prescrição para mulheres em idade fértil, é recomendado o uso de dois métodos contraceptivos e testes de gravidez devem ser realizados antes e durante todo o tratamento. Além disso, a talidomida também tem seu uso controlado pela Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998 e suas atualizações, que aprovam o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial ^{15; 16}.

Atualmente, o uso da talidomida está aprovado no Brasil para cinco indicações, as quais possuem tratamento estabelecido por Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (ver Quadro 1).

Quadro 1 – Indicações de uso da talidomida no Brasil

Indicação	Protocolo Clínico
1) Reação hansênica tipo eritema nodoso ou tipo II	Portaria nº 149/2016 ⁸
2) Úlceras aftoides idiopáticas em pacientes portadores de HIV/AIDS	RDC nº 11/2011 ¹⁵
3) Doenças crônicas degenerativas: - Lúpus eritematoso sistêmico; - Lúpus eritematoso discoide; - Lúpus eritematoso cutâneo subagudo; - Doença enxerto contra hospedeiro.	Portaria nº 100/2013 ¹⁷ Portaria nº 298/2013 ¹⁸
4) Mieloma múltiplo	Portaria nº 298/2013 ¹⁸
5) Síndrome mielodisplásica: em pacientes refratários à eritropoetina: - Anemia refratária sem sideroblastos em anel; - Anemia refratária com sideroblastos em anel; - Anemia refratária não especificada.	Portaria nº 493/2015 ¹⁹

1.4 Eventos Adversos a Medicamentos

De acordo com o Glossário de Termos Usados em Farmacovigilância do *Uppsala Monitoring Center* - UMC, fundação independente que colabora com a OMS no monitoramento internacional de medicamentos, os eventos adversos são definidos como:

“Qualquer ocorrência negativa ou prejudicial que ocorra durante o tratamento, que pode ou não estar associada a um medicamento. *Nota:* Uma queda pode ser um evento que pode - ou não - ter qualquer associação com um medicamento”²⁰.

Efeito adverso é definido como:

“Um resultado negativo ou prejudicial para o paciente que parece estar associado ao tratamento, incluindo não haver nenhum efeito”²⁰.

Reação Adversa a Medicamento é definida como:

“Um efeito prejudicial com suspeita de ser causado por um fármaco. Este termo tem sido usado livremente para incluir todos os tipos de eventos adversos, muitos dos quais não são ‘reações’ em sentido estrito e não foram sujeitos a qualquer avaliação da causalidade. O termo é devidamente reservado para a análise do estágio tardio quando a associação entre um medicamento e um efeito adverso ultrapassou os resultados ‘não mensurável’ ou ‘incerto’”²⁰.

O Brasil é um dos países membros do Programa para Monitoramento Internacional de Medicamentos da OMS (*WHO Programme for International Drug Monitoring*), coordenado pelo UMC²¹.

Na RDC 04/2009²² da Anvisa, que dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano, os eventos adversos são classificados como:

- I - Suspeita de Reações Adversas a Medicamentos;
- II - Eventos Adversos por desvios da qualidade de medicamentos;
- III - Eventos Adversos decorrentes do uso não aprovado de medicamentos;
- IV - Interações medicamentosas;
- V - Inefetividade terapêutica, total ou parcial;
- VI - Intoxicações relacionadas a medicamentos;
- VII - Uso abusivo de medicamentos;
- VIII - Erros de medicação, potenciais e reais.

1.4.1 Reações adversas à talidomida

Os principais eventos adversos conhecidos classificados como reações adversas da talidomida são: teratogenicidade, neuropatia periférica, sonolência, erupções cutâneas, constipação, eventos tromboembólicos, infecções, fadiga, cefaleia, edema, dispneia, fraqueza muscular, *rash*/descamação, confusão, anorexia, náusea, ansiedade/agitação, astenia, tremor, febre, perda ou ganho de peso, tontura e pele seca^{23; 24}.

1.5 Uso e Controle da Talidomida em Minas Gerais e no Brasil

A Fundação Ezequiel Dias (Funed) é uma instituição pública, vinculada à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. A Fundação, como laboratório oficial, produz o medicamento talidomida 100mg comprimido desde a década de 1970 e, atualmente, é o único fabricante do medicamento no Brasil. Sua produção visa atender, principalmente, à demanda do Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase. O medicamento produzido é encaminhado para o

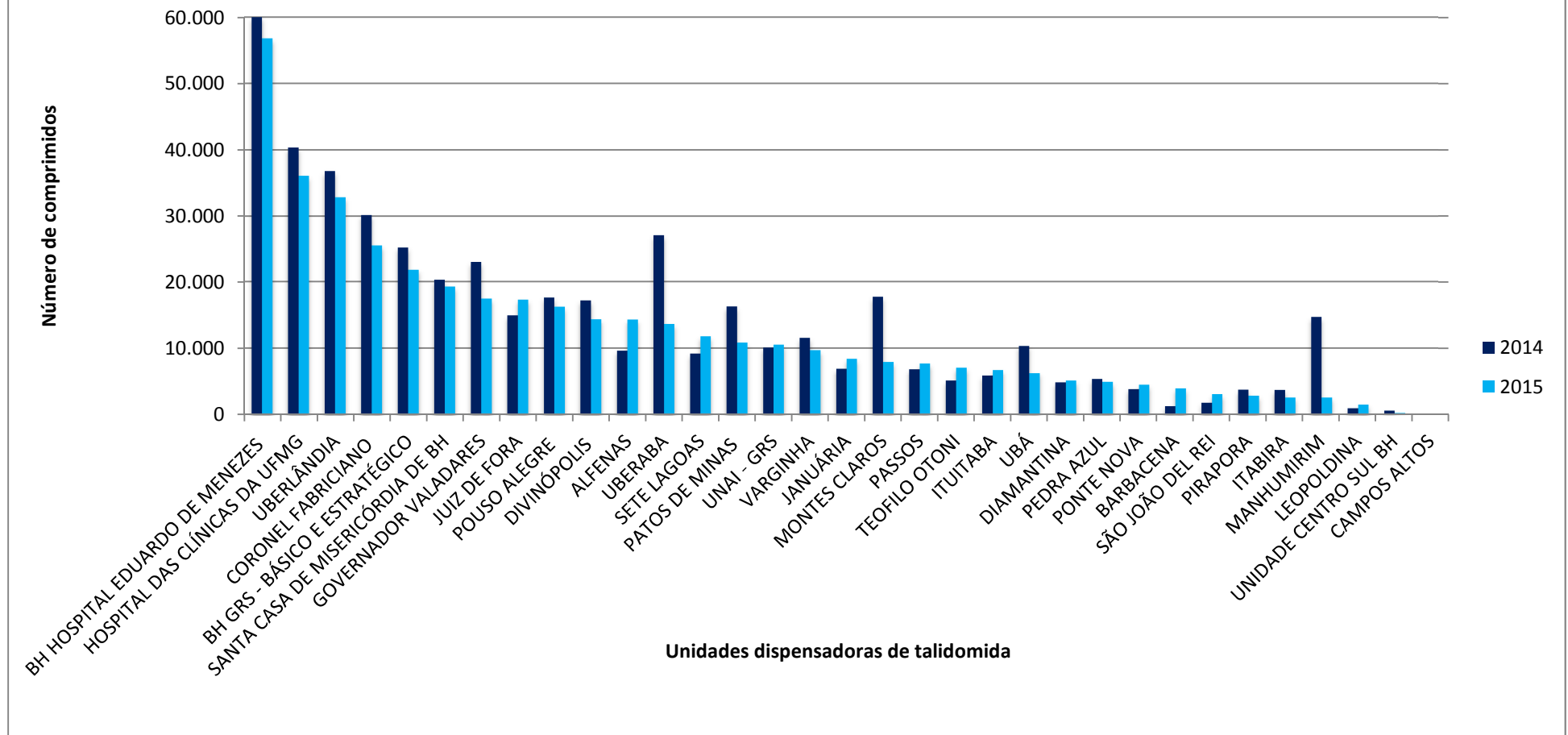
Ministério da Saúde e este o distribui às Secretarias de Estado de Saúde de todo o país, que então o repassam às Secretarias Municipais de Saúde para que seja realizada a dispensação aos pacientes cadastrados²⁵.

Em 2016, o Ministério da Saúde adquiriu 6.334.560 comprimidos de talidomida, sendo, aproximadamente, 5,0% dos comprimidos destinados ao estado de Minas Gerais ²⁶. Segundo dados de distribuição da Secretaria de Saúde de Minas Gerais – SES/MG, o Hospital Eduardo de Menezes (HEM), da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais (Fhemig), foi o principal responsável pela distribuição dos comprimidos de talidomida no estado, cerca de 13% em 2014 e de 14% em 2015 (Figura 3).

Em 2015, o número de pacientes cadastrados no Sistema Integrado de Gerenciamento da Assistência Farmacêutica em Minas Gerais - SIGAF, da SES-MG, para recebimento de talidomida era de 2.238 pacientes²⁷, porém o número exato de pacientes em uso de talidomida é desconhecido, devido às variações mensais em seu esquema posológico.

O HEM é referência para doenças infectocontagiosas em Minas Gerais, como a hanseníase. Atualmente, o hospital presta assistência especializada em infectologia e dermatologia sanitária, atuando também na pesquisa, formação e capacitação profissional²⁸.

FIGURA 3 - DISTRIBUIÇÃO DE COMPRIMIDOS DE TALIDOMIDA EM MINAS GERAIS



Fonte: SES/MG, 2016²⁷

1.6 Justificativa

O uso da talidomida no Brasil é orientado por protocolos clínicos, sua distribuição é feita de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) e há uma exigência regulatória de farmacovigilância^{15;22}. No entanto, poucos estudos sobre eventos adversos desse medicamento no pós-comercialização são encontrados e grande parte desses focam na embriopatia²⁹. Além disso, são escassos os estudos atuais que avaliem eventos adversos de pacientes com ENH que utilizam talidomida.

A farmacovigilância de pacientes em uso de talidomida é importante para que os serviços envolvidos no cuidado e segurança do paciente tomem as devidas ações para mitigar riscos evitáveis e monitorar a frequência e evolução de eventos adversos relacionados ao medicamento. Além da teratogenicidade, pacientes em uso de talidomida podem apresentar outras reações graves, como trombose venosa profunda e neuropatia periférica, a qual pode se tornar permanente^{23; 24}.

A segurança do paciente em serviços de saúde foi instituída no Brasil em 2013, com a criação do Programa Nacional de Segurança do Paciente, que engloba todos estabelecimentos de saúde inclusive os hospitais da Rede Sentinela, a implantação de Núcleos de Segurança do Paciente dentro dos hospitais e determina a notificação de todos eventos adversos a produtos de saúde à Anvisa³⁰.

Além desse programa, Anvisa exige que todos os fabricantes de medicamentos monitorem os eventos adversos relacionados aos seus produtos após sua comercialização²². A Funed, por ser o único fabricante de talidomida no Brasil, possui grande responsabilidade sobre a saúde dos pacientes usuários deste medicamento, considerando os potenciais eventos adversos e os inúmeros casos de malformação identificados desde a década de 1960. No entanto, a primeira regulamentação que trata da obrigatoriedade de notificações de eventos adversos no Brasil tem menos de 10 anos de vigência, o que contribui

para que a cultura de notificação pareça ainda não estar fortalecida no Brasil, como explicitado pela própria Agência Reguladora³¹.

Diante do exposto, torna-se necessário fazer uma busca ativa dos eventos adversos apresentados pelos usuários de talidomida e uma análise do perfil desses usuários, e dos serviços responsáveis pelo cuidado desses pacientes no âmbito do SUS.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Descrever e determinar a frequência de eventos adversos ao uso da talidomida em pacientes com ENH e avaliar as atividades relacionadas à sua prescrição, dispensação e farmacovigilância.

2.2 Específicos

- Identificar os principais eventos adversos ao uso da talidomida em pacientes com ENH;
- Caracterizar as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas dos pacientes em uso de talidomida;
- Identificar se existe associação de variáveis sociodemográficas e clínicas com eventos adversos à talidomida
- Descrever e discutir aspectos referentes à utilização de talidomida, seu controle e o cuidado com o paciente, na perspectiva do laboratório oficial fabricante, de um hospital de referência e da agência reguladora sanitária.

3 MÉTODO

3.1 Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo observacional transversal, de cunho exploratório. O estudo é composto por dois componentes. O primeiro aborda a perspectiva do paciente na utilização do serviço de saúde, seu tratamento, as reações adversas apresentadas e seus aspectos sociodemográficos e clínicos. Entre 100 e 150 pacientes em uso de talidomida são atendidos mensalmente no hospital. Os pacientes (≥ 18 anos) com ENH atendidos mensalmente no ambulatório do Hospital Eduardo de Menezes, da rede Fhemig, que estavam em tratamento com talidomida, foram convidados a participar do estudo. Pacientes menores de 18 anos não foram incluídos devido à indicação de uso da talidomida ser aprovada no Brasil apenas para adultos.

No segundo componente foi feito um diagnóstico do funcionamento e articulação entre o serviço de referência em infectologia (serviço ambulatorial da dermatologia), o laboratório oficial fabricante do medicamento e a agência reguladora sanitária. Os profissionais de saúde do hospital diretamente envolvidos com os pacientes usuários de talidomida foram convidados a participar do estudo. Isso incluiu 36 profissionais de saúde, entre eles médicos dermatologistas (preceptores, residentes e estagiários), enfermeiros e técnicos de enfermagem do ambulatório de dermatologia e os farmacêuticos e técnicos de farmácia da dispensação. Registros de eventos adversos do laboratório oficial fabricante e da agência reguladora foram obtidos para avaliar a farmacovigilância do medicamento no âmbito do SUS comparando-os aos eventos adversos encontrados no Componente 1.

3.2 Instrumentos e coleta de dados

Todos os instrumentos utilizados na coleta de dados foram elaborados e testados pelos pesquisadores envolvidos nesse estudo.

Componente 1

Os pacientes, convidados a participarem do estudo, foram esclarecidos sobre os objetivos do projeto e foram apresentados ao Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A). Após leitura e compreensão do TCLE, apenas aqueles que concordaram em participar e assinaram o termo foram incluídos na pesquisa.

No período de julho a outubro de 2016, os pacientes participantes do estudo foram entrevistados individualmente (uma única vez cada paciente) quando responderam a perguntas quanto a seu estado de saúde, entendimento de seu tratamento, sua relação com o serviço de saúde e questões relacionadas à RDC 11/2011¹⁵ (Apêndice B). Nesse momento, foi preenchido o Formulário de Eventos Adversos elaborado para obter informações sobre os eventos adversos relatados pelo paciente (Apêndice C). Os prontuários dos pacientes foram consultados para complementar as informações obtidas por meio das entrevistas (Apêndice D). Realizou-se um piloto das entrevistas, no qual foram entrevistados 10 pacientes para adequação dos instrumentos e de aspectos logísticos da pesquisa.

Componente 2

Os profissionais de saúde envolvidos no atendimento aos pacientes usuários de talidomida, participantes da pesquisa, também assinaram o TCLE (Apêndice E). No período de setembro a outubro de 2016, os participantes responderam individualmente a perguntas, relativas à rotina do serviço no hospital, conhecimento sobre a talidomida, atendimento dos pacientes e, também, questões relacionadas à RDC 11/2011¹⁵ (Apêndices F, G, H). Realizou-se um piloto das entrevistas, no qual foi entrevistado um profissional de saúde de cada área para adequação dos instrumentos e de aspectos logísticos da pesquisa.

Foi realizada análise do banco de dados do SAC do laboratório oficial de 2014 a 2016. Todas as ligações telefônicas relacionadas ao uso de talidomida, considerando todas as indicações, foram contabilizadas e categorizadas de acordo com o motivo da ligação.

Solicitou-se à Gerência de Farmacovigilância da Anvisa os dados das notificações de eventos adversos associados ao uso de talidomida realizadas via Notivisa, para qualquer indicação. Foram obtidos dados de janeiro de 2010 a maio de 2016, momento da solicitação. Foi solicitada atualização dos dados, porém sem retorno.

3.3 Variáveis do estudo

Componente 1

Foram consideradas variáveis desfecho os eventos adversos à talidomida, no caso definidos como qualquer evento indesejável relatado pelo paciente no momento da entrevista ou registrado em prontuário médico, incluindo reações adversas e interações medicamentosas, durante o período de tratamento com a talidomida.

Foram consideradas variáveis explicativas as informações sociodemográficas (sexo, idade, cidade de origem, escolaridade) e clínicas (co-morbidades, uso de medicamentos/polifarmácia, e dados sobre o tratamento com a talidomida). Considerou-se que os pacientes estavam em polifarmácia quando eles usavam cinco ou mais medicamentos ao mesmo tempo, incluindo a talidomida³².

Componente 2

Foram consideradas variáveis para os profissionais de saúde questões sobre: treinamentos, orientações ao paciente, prescrição e controle de talidomida, conhecimento sobre indicações e eventos adversos de talidomida, registro de eventos adversos, notificação de eventos adversos, contato com SAC do laboratório oficial, conhecimento sobre a legislação específica de talidomida.

Para a compilação de dados de SAC do laboratório oficial e do Notivisa foram consideradas como variáveis os atendimentos e as notificações de eventos adversos relacionados à talidomida, respectivamente.

3.4 Análise de dados

As respostas obtidas nas entrevistas dos profissionais de saúde e dos pacientes foram avaliadas com relação ao que é exigido na RDC 11/2011¹⁵ para verificação de sua aplicabilidade na rotina hospitalar, de forma a observar a compatibilidade entre a legislação e a realidade da rotina do serviço.

As informações sobre os eventos adversos encontrados nos dois componentes do estudo, especificamente aqueles relatados nas entrevistas / prontuários, e notificados via SAC do laboratório oficial e via Notivisa, foram comparadas de forma descritiva para avaliar a quantidade de informação que é compilada pelos serviços envolvidos no uso e controle da talidomida.

Análises descritivas foram realizadas para caracterização das variáveis do estudo por meio de frequências absolutas e relativas (Componentes 1 e 2). Por se tratar de um estudo descritivo, no Componente 2, não foram classificadas variáveis desfecho e exposição.

No Componente 2, a análise univariada foi realizada para avaliar a associação entre evento e variáveis de exposição empregando-se os testes de qui-quadrado de Pearson (variáveis categóricas) e teste t de Student (variáveis contínuas). O nível de significância utilizado foi de $\leq 0,05$. A magnitude da associação entre o evento e variáveis selecionadas foi estimada por meio dos *odds ratios* (OR), considerando o intervalo de confiança de 95%. A análise multivariada foi realizada por meio da análise de regressão logística. O critério de inclusão no modelo multivariado compreendeu variáveis com valor-p $\leq 0,20$ na análise univariada.

3.5 Aspectos éticos

O presente projeto, assim como os TCLE (Apêndices A e E), foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP/UFMG (CAAE: 54594916.4.0000.5149) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital

Eduardo de Menezes (CAAE: 54594916.4.3001.5124), em maio e julho de 2016, respectivamente. Os pareceres favoráveis encontram-se nos Anexos A e B.

4 ARTIGO 1

Este artigo refere-se ao Componente 1 do estudo, no qual são apresentados os dados relacionados às entrevistas realizadas com os pacientes com ENH em uso de talidomida.

Title:**Adverse events in Hansen's disease patients using thalidomide****Short title:****Adverse events of thalidomide****Authors:**

Paula Lana de Miranda Drummond^{1,2}, Roberta Márcia Marques dos Santos¹,
Cristiane Aparecida Menezes de Pádua²

¹ Fundação Ezequiel Dias, ² Universidade Federal de Minas Gerais

Abstract

Purpose: To estimate the frequency of adverse events associated to thalidomide use in patients with Erythema Nodosum Leprosum (ENL).

Methods: Cross-sectional study involving patients (≥ 18 years) using thalidomide for ENL attending dermatologic clinics of a public referral hospital for infectious diseases in Minas Gerais State, Brazil. Information on adverse events and selected variables was collected through patient interviews and review of medical records (previous 12 months). Main endpoints - peripheral neuropathy's symptoms, permanent neuropathy, deep vein thrombosis (DVT), edema and number of adverse events were compared regarding socio-demographic and clinical variables. Odds ratios with 95% confidence intervals were estimated using logistic regression model for univariate and multivariate analyses.

Results: Altogether 110 patients were interviewed. Most were men, aged on average 47.8 years-old, had low family income and education level. Average length of thalidomide use was 36.5 months. Women in fertile age reported contraceptive use to ensure birth control, but not all patients, including men, reported the use of condom. Most common adverse events comprised dry skin (95.5%), paresthesia (86.4%), pain (84.67%), drowsiness (77.3%), weight gain (66.4%), weakness (61.8%), tremor (60.9%) and anxiety (53.6%). Approximately, 9% of patients presented DVT and no cases of teratogenicity

were reported. Sex was independently associated to DVT; studying until elementary school and polypharmacy with ≥ 11 adverse events; and polypharmacy with paresthesia, weakness, permanent neuropathy and edema.

Conclusions: Adverse events were very common among thalidomide patients, highlighting peripheral neuropathy symptoms and DVT. Pharmacovigilance of ENL patients is very important for preventing mitigable harms, mostly teratogenicity.

Key-words: thalidomide, erythema nodosum leprosum, adverse events, pharmacovigilance

Key points:

- Peripheral neuropathy is the most frequent severe adverse reaction to thalidomide, but usually overlooked in patients due to the similarity of ENL/Hansen's disease symptoms.
- More than 1,000 adverse events were found in medical records of 110 ENL patients using thalidomide.
- The majority of ENL patients were in polypharmacy, which enhances the chances of manifesting adverse events and drug interactions during treatment.
- Most ENL patients have low family income and low level of education, which may make it difficult for them to recognize and associate the manifestation of reactions to treatment.

Introduction

Thalidomide was first synthesized in Germany in 1954 and was used as sedative, hypnotic and antiemetic in pregnant women with nausea. After a few years of use, in at least 46 countries - excluding the United States, where it had not been approved - about 10,000 teratogenicity cases associated to the use of thalidomide during pregnancy were described, resulting in its withdrawal in the early 1960's (1-3). In Brazil, thalidomide began to be commercialized in the beginning of 1958 and the first malformation reports occurred in 1960. Even after being banned worldwide, thalidomide was only withdrawn from the Brazilian market in 1965, with an estimated number of 300 victims of malformations (4).

Teratogenic effects of thalidomide are characterized by severe fetal limb defects (phocomelia, dysmelia, amelia and seal limb syndrome) and internal organ deformities (5, 6). Despite this tragedy, in 1969 Sheskin (7) prescribed thalidomide as a sedative to a leprosy patient with Erythema Nodosum Leprosum - ENL (Hansen's disease type 2 reaction symptoms), who had insomnia and reported rapid and dramatic clinical response of the ENL symptoms. The efficacy of thalidomide in ENL patients was confirmed in a double-blind clinical trial carried out by the World Health Organization (WHO) in 1967 (8). Three decades after that the U.S. Food and Drug Administration approved thalidomide for the treatment of ENL (9).

In 2015, the number of registered cases of Hansen's disease in the world was 174,608 (prevalence of 0.29 per 10,000 inhabitants). In Brazil, there were 23,995 cases registered in the same period, being the second country in prevalence in the world, the first being India. Of the registered new cases, roughly 70% were multibacillary leprosy, which may manifest type 2 reaction and require treatment with thalidomide (10).

Main adverse reactions to thalidomide are teratogenicity, peripheral neuropathy, drowsiness, dizziness, skin rashes, constipation, fatigue, tremor and headache (11). After sedation, peripheral neuropathy is the most frequently reported thalidomide-associated toxicity (6). Other adverse reactions include endocrine effects, inducing face and limb edema, increased appetite, menstruation

abnormalities, mood changes, nausea, pruritus, red palms, xerostomia, brittleness of the fingernails and decreased libido (11).

Because of the phocomelia epidemic caused by thalidomide in Europe in the 1960's, several countries waged still incipient drug vigilance. In the context of the WHO Programme for International Drug Monitoring, in 1968, an international pharmacovigilance center was created, nowadays located in Uppsala, Sweden - The Uppsala Monitoring Center. Brazil became one of its member countries in 2001 (12, 13). Nevertheless, the national monitoring system for detection of adverse events - based on spontaneous reporting - is not well established and a few studies focusing on thalidomide safety in Brazil have been reported. Thus, the aim of this study is to estimate the frequency of adverse events in ENL patients in use of thalidomide and to determine associated factors.

Material and Methods

Study design

Cross-sectional study, with an exploratory aim, conducted in Hospital Eduardo de Menezes, a public referral hospital for infectious diseases in Minas Gerais State, Brazil. All patients (≥ 18 years) attending dermatological clinics, using thalidomide for ENL between July 2016 and October 2016 were invited to participate in the study.

Data collection

Interviews were conducted once with each patient through a standardized questionnaire, previously tested in a pilot study. Medical records of the interviewed patients were reviewed to complete the information from the interviews. Data were collected retrospectively until 12 months preceding the interviews.

Study variables

An adverse event to thalidomide was considered as any undesirable event reported by the patient at the interview or recorded from medical records, as

being associated with thalidomide use. We also described the symptoms of the disease identified in the records of neurological evaluation of patients.

Seven key endpoints - paresthesia, weakness and cramp (peripheral neuropathy's symptoms), permanent neuropathy, DVT, edema and the number of adverse events per patient - were selected for analysis, considering their clinical relevance in Hansen's disease.

Exposure variables included sociodemographic (sex, age, city of origin, education and family income); clinical and therapeutic (comorbidities, use of other medicinal products / polypharmacy and information about the treatment with thalidomide) characteristics.

Patients were considered in polypharmacy when they used five or more medications concomitantly (14).

Statistical analysis

Descriptive analysis of adverse events, socio-demographic and clinical variables were carried out through absolute and relative frequencies. Logistic regression was employed for both univariate and multivariate analyses. Peripheral neuropathy's symptoms (paresthesia, weakness, cramp), permanent neuropathy, DVT, edema (which may be a DVT's symptom) and the number of adverse events presented per patient were selected to be compared statistically with socio-demographic and clinical variables. Patients who presented 11 or more adverse events were compared to those who presented less than 11. The strength of the associations between adverse event and selected exposure variables was estimated by odds ratios (OR) with 95% confidence interval. The independent effect of selected variables on adverse events was assessed by logistic multivariate analysis. Variables included in the initial model consisted of those statistically associated with adverse event in the univariate analysis ($p < 0.20$). Modeling started with all variables followed by sequential deletion to assess the statistical significance of each one, remaining in the final model only those with a p-value of less than 0.05. Likelihood ratio test was used to compare models and the goodness-of-fit of was assessed by Hosmer-

Lemeshow test (15). All analysis were performed through the Statistical Analysis System - SAS, version 9.4.

Ethical aspects

The study was approved by the Ethics Research Committees of the participating institutions (numbers 54594916.4.0000.5149 – Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG and 54594916.4.3001.5124 – Hospital Eduardo de Menezes). Participation was voluntary, ensuring confidentiality concerning collected information. Participants gave their assent by signing the consent form.

Results

From a population of 125 eligible patients, 110 were interviewed. One of them refused to participate and the other 14 were not found in the hospital during the interview period. There were no statistically significant differences concerning sex and age between participants and those not found ($p>0.05$).

Patients presented from two to 20 adverse events, with mean of 11 events per patient. During the interviews, patients reported the occurrence of 1,356 adverse events and 1,278 were found in medical records within a year. The most frequent adverse events reported during the interviews were dry skin (95.5%), paresthesia (including changes in sensitivity, burning, numbness or tingling) (86.4%), drowsiness (77.3%), weight gain (66.4%) and weakness (61.8%). Otherwise, the most frequent adverse events found in medical records were pain (84.6%), paresthesia (82.7%), dry skin (80.0%), infections (70.9%) and lower limb edema (63.6%) (Table 1 and Figure 1). No cases of teratogenicity were reported in this study.

Symptoms recorded in the disabilities assessment of Hansen's disease patients are described in Table 2, highlighting loss of sensation in lower (74.6%) and higher (53.6%) limbs, loss of strength in lower (10.9%) and higher (40.9%) limbs, neuritis and eyes impairment.

Most patients were men (65.4%), with mean age of 47.8 years (Table 3). Ten percent of patients reported never having studied (illiterate group), 70% had

elementary education, part of them incomplete. Moreover, 80% of the patients received up to two minimum wages as monthly family income. Forty percent of the patients were retired, 23.6% were unemployed and 36.4% were active (working or studying). Half of the interviewees lived outside the central region of Minas Gerais, where the hospital is located, and had access to the doctor's appointments and to the delivery of drug therapy through the transport offered by the public health system.

The average length of treatment with thalidomide was of three years and 76.4% of patients were using it for more than one year. Main comorbidities were arterial hypertension (30%) and diabetes mellitus (15.4%). Two patients reported having developed diabetes mellitus after starting treatment. One case of diabetes secondary to corticosteroid use was found in medical records.

Approximately 96% of the patients used other medications simultaneously to thalidomide, totaling 680 records of use or prescriptions. Among those, the drugs with highest frequency of registration were prednisone (12.1%), antihypertensives (10.7%), medications for neuropathic pain (8.5%), antibiotics multidrug therapy (MDT/WHO) (7.8%) and anticoagulants (5.3%). The use of prednisone was recorded for 82 patients (74.6%). Eighty (72.7%) patients were in polypharmacy.

Thalidomide dosage in the medical records ranged from twice weekly 100 mg to daily 400 mg, according to the patient's need. Approximately 37% of patients reported being without thalidomide for a period (discontinuation of treatment) for some reason, such as lack of public transport to the hospital at the doctor's appointment day, leading to the appearance of ENL characteristic nodules.

Thirty-six hospitalization records were found during the study period, the main reasons being ENL or necrotizing ENL and / or Lucio's phenomenon (52.8%), infection (19.4%) and DVT or suspected DVT (13.9%).

Out of 38 women, 23 (60.5%) reported using medroxyprogesterone (injectable contraceptive), seven (18.4%) had already undergone some sterilization procedure and the others did not use contraceptive methods because they were

not in childbearing age. Of all patients 34 (31.5%), including men, reported using condoms.

Table 3 and 4 show the results of the univariate and multivariate analysis, respectively for the key study endpoints. In the univariate analysis, age of 47 years or more, family income until two minimal wages, length of treatment until one year, co-morbidities and polypharmacy presented a higher proportion for the selected adverse events ($p < 0.05$). Sex was independently associated to DVT; studying until elementary school and polypharmacy with ≥ 11 adverse events; and polypharmacy with paresthesia, weakness, permanent neuropathy and edema (Table 4).

Discussion

This study aimed to determine the frequency of adverse events in ENL patients in use of thalidomide based on interviews and medical records of patients attending a referral public hospital for infectious diseases in Minas Gerais, Brazil. The hospital is the main health service of thalidomide distribution of Minas Gerais, accounting for roughly 14% of the tablets annually destined to the state (approximately 5% of the national thalidomide production) (16). Study participants are not representative of all patients with ENL in treatment with thalidomide in Brazil. Despite this, we believe our data might give a broad hint about safety issues concerning the use of thalidomide nationwide.

Our study revealed a large number and wide type of adverse events associated to thalidomide. These ranged from nonspecific to specific events occurring more often within the first year of treatment, maybe due to the development of a certain tolerance throughout the treatment. The frequency of adverse events distinguished according to the source of information (self-report vs. medical records). In general, adverse events reported in medical charts were less common, which might be due to an underreporting of (especially) non-severe adverse events by health professionals. Thus, the use of both sources could be reasonable to provide better information on adverse events related to thalidomide.

Adverse events found in our study cannot be indisputably regarded as thalidomide-induced. Temporal relationship, precise information on drug introduction, withdrawal and reintroduction - some of the criteria required for the establishment of adverse reaction causality (17), were not evaluated due to the cross-sectional analysis. Moreover, ENL patients require long-term treatment with multiple drugs (polypharmacy), which share one or more adverse events with thalidomide. Multidrug therapy (combination of rifampicine, dapsone and clofazimine, known as MDT/WHO) may be administered associated to thalidomide, if patient has manifested ENL (18). Some adverse events found in this study, are also attributed to MDT. Fever and diarrhea are common to thalidomide and rifampicine; dizziness, headache, muscular weakness and insomnia are common to thalidomide and dapsone; whereas dry skin and scaly skin, pruritus and lower limb edema are common to thalidomide and clofazimine. Dermatitis may occur either with the use of thalidomide, dapsone or rifampicine (19, 20). Prednisone is also a common drug concomitantly used with thalidomide in Hansen's disease patients. Adverse events in common are edema, hyperglycemia, weight gain, thrombolism, convulsion and neuropathy (21). In combination with some chemotherapies and corticosteroids, thalidomide raises the risk of DVT. Rash is also potentiated when thalidomide and steroids are combined, and docetaxel and thalidomide use in patients with prostate cancer is associated with additional pulmonary toxicity (6, 22, 23).

In our study, DVT was found in ten patients, showing a borderline higher association with female patients. This could be associated with the use of contraceptive. However, in our study only two female patients had reported the use of contraceptive. DVT was the reason for almost 14% of the hospitalization cases. In another study, a case series of patients with different diseases, thalidomide had to be stopped before apparent clinical response due to DVT (five out of 25 patients), tremor and paresthesia (one out of 25 patients), and maculo-papular drug rash (one out 25 of patients). At ENL patients, thalidomide was stopped due to DVT in four patients. All patients who developed DVT complications complained of sudden severe pain and swelling of both legs. Those patients with ENL were using simultaneously other drugs (e.g corticosteroids). However, in that series, the complication of DVT occurred even

when thalidomide was administered alone (24). In our study, only one patient with diagnosis of DVT had been using thalidomide alone, the other nine were using prednisone and thalidomide concomitantly.

No record of diagnosis of peripheral neuropathy was found, but of its symptoms (paresthesia, numbness, tingling, burning, weakness and cramps), which should be carefully monitored during thalidomide treatment (24-28). Few cases of peripheral neuropathy have been reported during ENL treatment despite long-term use. This is possibly due to pre-existing neuropathies in some ENL patients. The neuropathy is more likely to occur at higher doses, longer administration period or in older patients (<70 years) (25). Due to the difficulty in distinguishing symptoms (see Table 2) from adverse events, it is probably easier to find peripheral neuropathy associated to thalidomide use in studies focusing on multiple myeloma, cutaneous lupus erythematosus, ankylosing spondylitis, among other diseases treated with thalidomide (28-32).

Various drugs may cause peripheral nerve damage when used therapeutically, such as thalidomide. The incidence of drug-induced peripheral neuropathy is difficult to establish, since the association with drug treatment is not always recognized, mild forms are easily overlooked, and subclinical disorders are probably more frequent than is generally appreciated (33).

Studies show that thalidomide-induced peripheral neuropathy is one of the most common adverse reaction during treatment. However, the neuropathy-related association with thalidomide remains controversial. Little evidence has been reported for the occurrence and risk factor of thalidomide-induced peripheral neuropathy in ankylosing spondylitis patients (28). In lupus erythematosus patients, the thalidomide-treated cases a higher incidence of peripheral neuropathy compared with the untreated cases was found, indicating that thalidomide intervention might have caused peripheral neuropathy (32, 34).

It was not possible to measure the association of thalidomide's dosing to the adverse event, due to the great variability in prescribed doses during one year of treatment for each patient. However, Xue et al (2015) demonstrated a significant difference in the incidence of peripheral neuropathy between

ankylosing spondylitis patients receiving a daily dose of 25 mg and 100 mg of thalidomide treatment (28).

Thalidomide's adverse events may be also confused with ENL and Hansen's disease symptoms. Hansen's disease clinical manifestations are largely confined to the skin, upper respiratory system, eyes, testicles and peripheral nerves with subsequent physical deformities and nerve damage, especially present in lepromatous leprosy (disease type in which ENL is mostly observed). Progressive nerve damage may culminate in muscle weakness and insensitivity, which were found in 61.8% and 86.4% of the study patients, respectively. ENL-associated orchitis causes impotence, reported by 26.3% of patients. ENL patients are, in general, chronically fatigued, in chronic pain and suffer from insomnia, reported by 18.2% (as tiredness), 55.5% and 19.1% of patients, respectively.

In this study, no cases of teratogenicity were found, probably thanks to the strict birth control in the referral hospital. However, in Brazil, 61 new cases of malformation in children born after 1965 were identified, due to thalidomide's use by pregnant women (4). In a more recent study, a group of researchers analyzed births with malformation from 2005 to 2010 and they found 192 cases of malformation with thalidomide embriopathy phenotype statistically associated with thalidomide tablets distribution in case regions. They emphasized the importance of monitoring countries where the medication is available (35).

Leprosy's lepromatous form is more common in men than women (25), which may explain the higher number of men using thalidomide. It can also be explained by the contraindication for women of childbearing potential (36). Women of childbearing potential should not be given thalidomide, unless they are using effective contraception. All women of childbearing potential in this study were using medroxyprogesterone. However, not even half of the patients, including men, reported using condoms. Male patients taking thalidomide should use barrier contraception, as thalidomide has been found to be distributed into semen (25, 37).

The difficulty of access to the health service, mainly due to city displacement, may compromise the continuity of the patients' treatment on a regular basis. In

another study, it was observed that the majority of patients had an exacerbation of their ENL when thalidomide was discontinued (25). This causes the dose of thalidomide to be increased to control the reaction, possibly increasing the frequency of the adverse events.

ENL patients may become disabled to perform their normal activities, impairing performance in their daily work or leading to absenteeism (19). This may explain the high number of inactive patients (64%, including elderly, retired and unemployed) and reflect in the low family income of patients. Hansen's disease is more prevalent in developing countries (first India followed by Brazil), where a significant part of the population have poor quality of life, which may also be associated to the low family income. Adding this to their low level of education (80.0% studied until elementary school or never studied), the result may be difficulty in reporting adverse events during doctor's appointment. However, we found an association between higher number of adverse events and lower education, which may be explained also by the difficulty in talking to the doctor, or understanding treatment changes and even changing treatment on its own.

Despite the difficulty of similar findings and current studies, in which pharmacovigilance of thalidomide is approached, mainly for ENL patients, the results of this study show the importance of monitoring these patients regarding the adverse events they manifest. Not only teratogenicity, but also peripheral neuropathy and DVT are severe adverse events that should not be overlooked. Leprosy patients have already meaningful limitations caused by the (neglected) disease and the treatment of the ENL may worsen their quality of life due to (neglected) adverse events. Therefore, pharmacovigilance is crucial for preventing mitigable harms, especially teratogenicity.

Acknowledgements

We would like to acknowledge the health professionals from Hospital Eduardo de Menezes, who were willing to participate and collaborate so kindly in our study. We are also grateful to Juliana Vieira Virdes for language editing.

References

1. Teo SK, Stirling DI, Zeldis JB. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. *Drug Discov Today*. 2005;10(2):107-114.
2. Kim JH, Scialli AR. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. *Toxicol Sci*. 2011;122(1):1-6.
3. Penna GO, Martelli CMT, Stefani MMA, Macedo VO, Maroja MdF, Chaul A. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2005;80:511-522.
4. Oliveira MA, Bermudez JAZ, Souza ACMd. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cadernos de Saúde Pública*. 1999;15:99-112.
5. Patil CR and Bhise SB. Re-emergence of thalidomide. *Indian Journal of Pharmacology*. 2003; 3: 204-212.
6. Franks ME, Macpherson GR, Figg WD. Thalidomide. *Lancet*. 2004;363(9423):1802-11.
7. Sheskin J, Convit J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. *Int J Lepr Other Mycobact Dis*. 1969;37(2):135-46.
8. 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*. 1971;45(6):719-32.
9. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med*. 2000;108(6):487-95.
10. Cooreman EA. WHO. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Leprosy elimination. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. *Weekly epidemiological record* [Internet]. 2016, 91(35), 405–420 [cited 26 June 2017]. Available from: http://www.who.int/lep/resources/who_wer9135/en/
11. Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK, Shupack JL. Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol*. 1996;35(6):969-79.
12. Uppsala Monitoring Center. Pharmacovigilance. The WHO Programme [Internet]. 2016 [cited 26 June 2016]. Available from: <http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>
13. OPAS. Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas [Internet]. 2011 [cited 26 June 2016]. Available from: <http://www.who.int/medicinedocs/documents/s18625pt/s18625pt.pdf>
14. Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved Review of the Literature and Measurement Tests. *Questions d'Economie de la Santé* [Internet]. 2014, 204 [cited 14 June 2017]. Available from: <http://www.irdes.fr/english/issues-in-health-economics/204-polypharmacy-definitions-measurement-and-stakes-involved.pdf>
15. Collet D. Modeling Survival Data in Medical Research. London: Chapman&Hall; 1994.
16. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Logística. [cited 06 Nov 2015].
17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
18. World Health Organization. Guia para Eliminação da Hanseníase como Problema de Saúde [Internet]. 2000. Available from: http://www.who.int/lep/resources/Guide_Brasil_P1.pdf?ua=1
19. Goulart IM, Arbex GL, Carneiro MH, Rodrigues MS, Gadia R. Adverse effects of multidrug therapy in leprosy patients: a five-year survey at a Health Center of the Federal University of Uberlandia. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2002;35(5):453-460.

20. Deps PD, Nasser S, Guerra P, Simon M, Birshner Rde C, Rodrigues LC. Adverse effects from multi-drug therapy in leprosy: a Brazilian study. *Lepr Rev.* 2007;78(3):216-222.
21. RAYOS oral delayed-release tablets, prednisone oral delayed-release tablets. Horizon Pharma USA, Inc. (per manufacturer), Deerfield, IL, 2012. Package insert.
22. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res.* 2012;36(8):1016-1021.
23. Brito EOX, Queen SMF, Pires CAA, Daxbacher ELR. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso? *Hansen Int.* 2010; 35(1), p. 53-56.
24. Sharma NL, Sharma VC, Mahajan VK, Shanker V, Ranjan N, Gupta M. Thalidomide: an experience in therapeutic outcome and adverse reactions. *J Dermatolog Treat.* 2007;18(6):335-340.
25. Teo S, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DI, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect.* 2002;4(11):1193-1202.
26. Fullerton PM, Kremer M. Neuropathy after intake of thalidomide (distaval). *Br Med J.* 1961;2(5256):855-858.
27. Fullerton PM, O'Sullivan DJ. Thalidomide neuropathy: a clinical electrophysiological, and histological follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1968;31(6):543-551.
28. Xue HX, Fu WY, Cui HD, Yang LL, Zhang N, Zhao LJ. High-dose thalidomide increases the risk of peripheral neuropathy in the treatment of ankylosing spondylitis. *Neural Regen Res.* 2015;10(5):814-818.
29. Wang J, Udd KA, Vidisheva A, Swift RA, Spektor TM, Bravin E, et al. Low serum vitamin D occurs commonly among multiple myeloma patients treated with bortezomib and/or thalidomide and is associated with severe neuropathy. *Support Care Cancer.* 2016;24(7):3105-3110.
30. Frankel HC, Sharon VR, Vleugels RA, Merola JF, Qureshi AA. Lower-dose thalidomide therapy effectively treats cutaneous lupus erythematosus but is limited by neuropathic toxicity. *Int J Dermatol.* 2013;52(11):1407-1409.
31. Mileskin L, Stark R, Day B, Seymour JF, Zeldis JB, Prince HM. Development of neuropathy in patients with myeloma treated with thalidomide: patterns of occurrence and the role of electrophysiologic monitoring. *J Clin Oncol.* 2006;24(27):4507-4514.
32. Coelho A, Souto MI, Cardoso CR, Salgado DR, Schmal TR, Waddington Cruz M, et al. Long-term thalidomide use in refractory cutaneous lesions of lupus erythematosus: a 65 series of Brazilian patients. *Lupus.* 2005;14(6):434-439.
33. Argov Z, Mastaglia FL. Drug-induced peripheral neuropathies. *British Medical Journal.* 1979;1(6164):663-666.
34. Briani C, Zara G, Rondinone R, Iaccarino L, Ruggero S, Toffanin E, et al. Positive and negative effects of thalidomide on refractory cutaneous lupus erythematosus. *Autoimmunity.* 2005;38(7):549-555.
35. Sales Luiz Vianna F, de Oliveira MZ, Sanseverino MT, Morelo EF, de Lyra Rabello Neto D, Lopez-Camelo J, et al. Pharmacoepidemiology and thalidomide embryopathy surveillance in Brazil. *Reprod Toxicol.* 2015;53:63-67.
36. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. D.O.U. 24 Mar 2011.
37. FUNED TALIDOMIDA. Responsável técnico: Juliana Souki Diniz. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias, 2014. Bula de remédio.

Table 1: Main adverse events reported by patients and found in medical records ($\geq 10\%$ in one of the sources, n=110)

Body System Adverse Event	Self-Report n (%)	Medical Record n (%)
Body as a whole		
Weight gain	73 (66,4)	1 (0,9)
Pain	61 (55,5)	93 (84,6)
Headache	42 (38,2)	12 (10,9)
Fever	36 (32,7)	52 (47,3)
Malaise	33 (30,0)	22 (20,0)
Tiredness	20 (18,2)	9 (8,2)
Infections	16 (14,6)	78 (70,9)
Weight loss	15 (13,6)	6 (5,5)
Nervous System		
Paresthesia	95 (86,4)	91 (82,7)
Drowsiness	85 (77,3)	5 (4,6)
Tremor	67 (60,9)	12 (10,9)
Anxiety / Agitation	59 (53,6)	6 (5,5)
Dizziness	46 (41,8)	11 (10,0)
Insomnia	21 (19,1)	4 (3,6)
Fainting	15 (13,6)	1 (0,9)
Nervousness	14 (12,7)	3 (2,7)
Permanent Neuropathy	0 (0,0)	42 (38,2)
Muscular Skeletal System		
Weakness	68 (61,8)	27 (24,6)
Cramps	12 (10,9)	27 (24,6)
Skin and Appendages		
Dry skin	105 (95,5)	88 (80,0)
Desquamation	54 (49,1)	31 (28,2)
Pruritus	25 (22,7)	25 (22,7)
Digestive System		
Constipation	40 (36,4)	6 (5,5)
Nausea	21 (19,1)	6 (5,5)
Increased appetite	12 (10,9)	0 (0,0)
Appetite loss	10 (9,1)	13(11,8)
Cardiovascular System		
Tachycardia	34 (30,9)	4 (3,6)
Lower limb edema	25 (22,7)	70 (63,6)
Hypotension	19 (17,3)	2 (1,8)
Upper limbs edema	11 (10,0)	27 (24,6)
Thrombosis†	7 (6,4)	10 (9,1)

Table 1: Main adverse events reported by patients and found in medical records ($\geq 10\%$ in one of the sources, n=110) (continued)

Body System Adverse Event	Self-Report n (%)	Medical Record n (%)
Endocrine System		
Hyperglycemia	11 (10,0)	18 (16,4)
Special Senses		
Loss of visual acuity	12 (10,9)	32 (29,1)
Cataract	2 (1,8)	27 (24,6)
Urogenital System		
Impotence	29 (26,4)	1 (0,9)
Teratogenicity†	0 (0,0)	0 (0,0)
Respiratory System		
Shortness of breath	3 (2,7)	12 (10,9)

†Thrombosis e Teratogenicity have been included due to its relevance as adverse events besides frequencies found.

Table 2: Neurological Assessment of Patients' Disabilities (>10 %)

Disabilities	n = 110	%
Lower Limbs		
Numbness	82	74.6
Wounds/ulcerations	57	51.8
Tibial nerve neuritis	47	42.7
Fibular nerve neuritis	19	17.3
Reactional feet	13	11.8
Loss of strength	12	10.9
Upper Limbs		
Numbness	59	53.6
Loss of strength	45	40.9
Wounds/ulcerations	44	40.0
Ulnar nerve neuritis	33	30.0
Claw	16	14.6
Reactional hands	12	10.9
Eyes		
Decreased corneal sensitivity	32	29.1
Madarosis	25	22.7
Pupils less reactive to light	20	18.2
Opacity of the cornea	10	9.1
Ocular hyperemia	17	15.5
Itchy eyes	13	11.8
Lacrimation disorder	13	11.8
Burning in the eyes	13	11.8

Table 3: Univariate analysis for comparison of adverse events and socio-demographic and clinical variables (n=110)

Variables	n	(%)	OR 95% (CI)						
			Adverse Events ≥ 11	Paresthesia	Weakness	Cramp	Permanent neuropathy	DVT	Edema
Sex									
Male	72	65.5	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Female	38	34.6	1.1 (0.5- 2.4)	0.5 (0.1-2.6)	1.0 (0.5-2.3)	1.8 (0.8-4.2)***	1.0 (0.5-2.4)	3.0 (0.9-10.3)**	0.9 (0.42-3)
Age (years)									
< 47	55	50.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
≥ 47	55	50.0	2.8 (1.3-6.1)*	5.4 (0.6-47.8)**	1.9 (0.9-4.3)***	1.0 (0.4-2.2)	2.6 (1.2-5.7)*	2.2 (0.7-7.7)	2.3 (1.0-5.4)**
Education									
HS+HE	22	20.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
NE+ES	88	80.0	3.5 (1.3-9.8)***	0.8 (0.1-7.1)	1.1 (0.4-2.9)	1.2 (0.4-3.5)	2.5 (0.8-7.3)**	1.3 (0.3-6.3)	1.6 (0.6-4.4)
FI (min. wage)									
> 2	19	17.3	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
≤ 2	91	82.7	2.6 (0.9-7.6)**	2.6 (0.4-15.1)	1.1 (0.4-3.2)	1.3 (0.4-4.0)	1.1 (0.4-3.0)	1.1 (0.2-5.2)	2.8 (1.0-7.8)*
LTT (months)									
> 12	84	76.4	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
≤ 12	26	23.6	3.5 (1.3-9.1)*	†	1.6 (0.6-4.2)	1.0 (0.4-2.6)	1.3 (0.5-3.1)	0.6 (0.1-3.0)	1.4 (0.5-3.9)
Comorbidities									
AH	33	30.0	2.5 (1.1-5.9)*	2.2 (0.3-19.8)	2.5 (1.0-6.5)**	1.4 (0.6-3.4)	2.7 (1.2-6.1)*	1.8 (0.5-6.1)	2.2 (0.8-5.9)***
DM	17	15.5	2.7 (0.9-8.2)**	†	1.9 (0.6-6.2)	0.6 (0.2-2.1)	5.0 (1.6-15.6)*	1.1 (0.2-5.6)	3.4 (0.7-15.8)**
Polypharmacy	80	72.7	29.1 (6.4-131.5)*	15.8 (1.8-141.7)*	4.5 (1.9-10.9)*	1.3 (0.5-3.4)	5.9 (1.9-18.4)*	4.6 (0.6-37.5)***	5.0 (2.0-12.3)*

† Indeterminate values

*p-value <0.05; **p-value<0.10; ***p-value<0.20

ES = Elementary school; HS = High school; HE = Higher education; NE = Never studied

FI = Family income; Min. wage = BRL 880.00

LTT = Length of treatment with thalidomide

AH = Arterial hypertension; DM = Diabetes mellitus

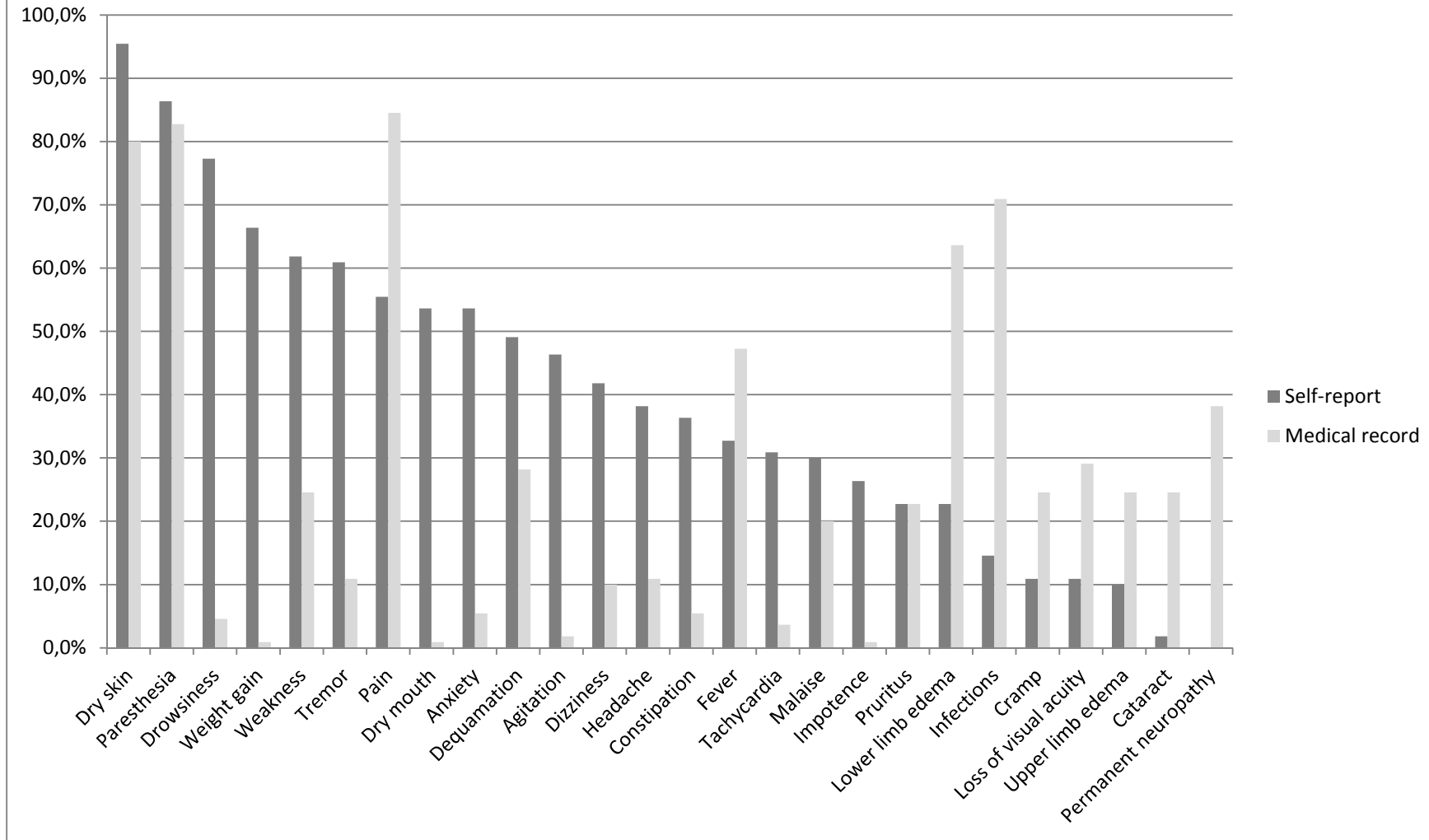
Table 4: - Final model of the multivariate analysis obtained for adverse events to thalidomide (n=110)

Variables	OR 95% (CI)					
	Adverse Events ≥ 11	Paresthesia	Weakness	Permanent neuropathy	DVT	Edema
Sex						
Male	---	---	---	---	1.0	---
Female	---	---	---	---	3.0 (0.9-10.3)	---
Education						
HS+HE	1.0	---	---	---	---	---
NE+ES	4.4 (1.4-14.0)	---	---	---	---	---
DM						
	---	---	---	3.4 (1.1-10.9)	---	---
Polypharmacy	32.4 (7.0-149.8)	15.8 (1.8-141.7)	4.5 (1.8-11.0)	4.6 (1.4-14.7)	---	5.0 (2.0-12.3)

p-value <0.05 for all the combinations showing values

ES = Elementary school; HS = High school; HE = Higher education; NE = Never studied; DM = Diabetes mellitus

Figure 1 - Most Frequent Adverse Events (>20%)



 Pharmacoepidemiology and Drug Safety

 [Home](#)

 [Author](#)

 [Review](#)

Submission Confirmation

 Print

Thank you for your submission

Submitted to

Pharmacoepidemiology and Drug Safety

Manuscript ID

PDS-17-0299

Title

Adverse events in Hansen's disease patients using thalidomide

Authors

Drummond, Paula

Santos, Roberta

Menezes de Pádua, Cristiane

Date Submitted

13-Jul-2017

[Author Dashboard](#)

© Thomson Reuters | © ScholarOne, Inc., 2017. All Rights Reserved.

ScholarOne Manuscripts and ScholarOne are registered trademarks of ScholarOne, Inc.

ScholarOne Manuscripts Patents #7,257,767 and #7,263,655.

[@ScholarOneNews](#) |  System Requirements |  Privacy Statement |  Terms of Use

5 ARTIGO 2

Este artigo refere-se ao Componente 2 do estudo e apresenta os dados obtidos a partir do diagnóstico feito sobre a interlocução e o funcionamento dos serviços envolvidos no uso e no controle da talidomida, hospital de referência em infectologia, laboratório oficial fabricante do medicamento e agência reguladora sanitária.

Título:

Farmacovigilância de talidomida no Sistema Único de Saúde: panorama atual e perspectivas

Pharmacovigilance of thalidomide in the Brazilian Health System: current outlook and perspectives

Short title:

Farmacovigilância de talidomida no SUS

Autores:

Drummond PLM^{1,2}, Santos RMM², Silva CA², Menezes de Pádua CA¹

¹ Departamento de Farmácia Social, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais

² Divisão de Assuntos Regulatórios, Diretoria Industrial, Fundação Ezequiel Dias

Resumo

Introdução: A talidomida é indicada para tratamento do Eritema Nodoso Hansênico (ENH), dentre outras indicações. É fabricada por laboratório oficial nacional e seu uso é estritamente controlado pela agência reguladora sanitária brasileira, devido à teratogenicidade.

Objetivos: Descrever e discutir aspectos referentes à utilização e controle da talidomida e o cuidado com o paciente no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS).

Método: Estudo transversal, no qual foi feito diagnóstico do funcionamento e da articulação entre um serviço de referência em infectologia de Minas Gerais, o laboratório oficial fabricante do medicamento e a agência reguladora sanitária, envolvidos com o controle do uso da talidomida, atendimento e monitoramento dos usuários no âmbito do SUS. Realizaram-se entrevistas com

profissionais de saúde do hospital; coleta de dados do Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC) do laboratório oficial fabricante e notificações relacionadas com o medicamento feitas à agência reguladora.

Resultados: Vinte profissionais de saúde do hospital foram entrevistados. Todos conheciam as principais indicações da talidomida, 80% conhecia as principais reações adversas à talidomida. O registro de eventos adversos nos prontuários dos pacientes era feito por médicos e fisioterapeutas. Nenhum dos profissionais havia notificado eventos adversos à vigilância sanitária, nem entrado em contato com o SAC. Em três anos, foram registrados 330 atendimentos de SAC relacionados com talidomida, sendo 7% deles sobre eventos adversos. Em quase seis anos, 15 notificações foram feitas à agência reguladora, sendo 10 graves e três sobre neuropatia periférica.

Conclusão: Apesar do risco de teratogenicidade, dos eventos adversos graves relacionados com a talidomida e do rigor no controle de seu uso, a farmacovigilância desse medicamento permanece incipiente no país. É necessária a implementação de um sistema de farmacovigilância que integre os serviços envolvidos no cuidado do paciente, visando enriquecer as informações sobre segurança desse medicamento no âmbito do SUS.

Abstract

Introduction: *Thalidomide is indicated for the treatment of Erythema Nodosum Leprosum (ENL), among other indications. It is produced by a national public manufacturer and its use is strictly controlled by the Brazilian health regulatory agency due to teratogenicity.*

Purpose: *To describe and discuss aspects related to the use and control of thalidomide and patient care within the Brazilian Unified Health System (SUS).*

Method: *Cross-sectional study in which a diagnosis was carried out on the functioning and articulation between a referral service in infectious diseases in Minas Gerais, the national public manufacturer of the drug and the sanitary regulatory agency involved in the control of thalidomide use, care and*

monitoring of SUS users. Interviews were conducted with hospital health professionals; Collection of data from the Customer Service of the public manufacturer and notifications related to the medicine made to the regulatory agency.

Results: *Twenty hospital health professionals were interviewed. All were aware of the main indications of thalidomide, 80% knew the main adverse drug reactions to thalidomide. The registry of adverse events in the patients' charts was done by physicians and physiotherapists. None of the professionals had reported adverse events to health surveillance, nor had they contacted the Customer Service. In three years, 330 contacts related to thalidomide were registered via Customer Service, 7% of which were related to adverse events. In almost six years, 15 reports were made to the regulatory agency, 10 of which were severe and three were peripheral neuropathy.*

Conclusion: *Despite the risk of teratogenicity, severe thalidomide-related adverse events and rigorous control of thalidomide use, the pharmacovigilance of thalidomide remains incipient in the country. It is necessary to implement a system of pharmacovigilance that integrates the services involved in patient care, aiming to enrich the information on the safety of this drug within SUS.*

Introdução

A talidomida é um fármaco cujas principais ações farmacológicas são os efeitos sedativo, imunomodulador e anti-inflamatório, inibição de produção de TNF- α e atividade antiangiogênica (1). O uso da talidomida está aprovado no Brasil para o tratamento do Eritema Nodoso Hansênico - ENH, úlceras aftoides idiopáticas em pessoas vivendo com HIV/AIDS, mieloma múltiplo, lúpus, doença enxerto contra hospedeiro e síndrome mielodisplásica (2).

Devido a sua teratogenicidade, o uso da talidomida é controlado no Brasil desde 1994 pelo Ministério da Saúde, e atualmente, por meio da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. As normas para controle da talidomida foram estabelecidas em Resolução de 2011 (2), como fabricação exclusiva por laboratórios oficiais, uso sob controle especial, prescrição com notificação de receita própria acompanhada de termo de responsabilidade e esclarecimento. Os pacientes em uso de talidomida devem ser cadastrados pelas secretarias estaduais de saúde. Os prescritores devem ser cadastrados e as unidades dispensadoras credenciadas pela vigilância sanitária. Os profissionais de saúde envolvidos devem ser treinados periódica e permanentemente sobre os riscos e as normas que envolvem o uso de talidomida. A notificação à Anvisa de eventos adversos relacionados ao seu uso é compulsória. O tratamento de mulheres em idade fértil requer o uso obrigatório de dois métodos contraceptivos e a realização de testes de gravidez antes e durante todo o tratamento (2-7).

A talidomida é produzida atualmente no Brasil por um único fabricante - o laboratório oficial Fundação Ezequiel Dias - FUNED, vinculado à Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. O medicamento é produzido exclusivamente para atendimento de demanda estabelecida pelo Ministério da Saúde que o distribui às secretarias de estado de saúde de todo o país, que então o repassam aos municípios para que seja realizada a dispensação aos pacientes cadastrados (8).

Em 2016, o Ministério da Saúde adquiriu 6.334.560 comprimidos de talidomida (equivalente a 63.345,6 Doses Diárias Definidas – DDD), sendo aproximadamente 5% destinados ao estado de Minas Gerais (9). Nesse

mesmo ano, o número de pacientes cadastrados para recebimento de talidomida no estado era 2.238 pacientes (10). O Hospital Eduardo de Menezes, da Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais - Fhemig, em Belo Horizonte, foi responsável pela distribuição de cerca de 13% dos comprimidos de talidomida no estado em 2014 e cerca de 14% em 2015, representando a principal unidade de distribuição do medicamento em Minas Gerais. A maioria desses comprimidos é destinada a pacientes hansenianos para tratamento de ENH.

O Hospital Eduardo de Menezes é referência para tratamento de doenças infectocontagiosas (e.g. hanseníase) e presta assistência especializada em dermatologia. O hospital integra a Rede Sentinela, na qual os hospitais credenciados devem notificar à Anvisa a ocorrência de eventos adversos relacionados a produtos de saúde (11, 12).

A Anvisa gerencia o Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - Notivisa, desenvolvido para receber as notificações de incidentes, eventos adversos e queixas técnicas relacionadas ao uso de produtos e serviços sob vigilância sanitária. Eventos adversos (casos suspeitos ou confirmados) e queixas técnicas relacionados ao uso de talidomida devem ser notificados compulsória e imediatamente à Anvisa. A responsabilidade de notificação é compartilhada por profissionais e estabelecimentos de saúde envolvidos com o medicamento. Pacientes, familiares, acompanhantes e cuidadores também podem notificar. As notificações são analisadas e classificadas pela vigilância sanitária quanto à gravidade, causalidade, previsibilidade e ao risco associado (2, 13).

O presente estudo tem como objetivo, descrever e discutir, à luz das bases legais vigentes aspectos referentes à utilização da talidomida e seu controle no Brasil, com ênfase no cuidado com o paciente, na perspectiva do laboratório oficial fabricante, de um hospital de referência e da agência reguladora sanitária.

Materiais e métodos

Desenho do estudo

A presente análise faz parte de um estudo transversal de dois componentes. Em um deles avaliou-se a frequência de eventos adversos da talidomida em pacientes hansenianos tratados no Hospital Eduardo de Menezes, por meio de entrevistas e análise dos prontuários. No segundo componente, aqui apresentado, foi feito um diagnóstico do funcionamento e da articulação entre um serviço de referência em infectologia (serviço ambulatorial da dermatologia), o laboratório oficial fabricante do medicamento e a agência reguladora sanitária, envolvidos com o controle do uso da talidomida, cuidado e monitoramento dos usuários (farmacovigilância) no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Aspectos éticos

O estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes (números 54594916.4.0000.5149 - Universidade Federal de Minas Gerais, UFMG e 54594916.4.3001.5124 - Hospital Eduardo de Menezes). A participação no estudo foi voluntária, garantindo-se a confidencialidade sobre as informações coletadas. Os profissionais de saúde participantes deram seu consentimento pela assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Serviço de referência em infectologia

Os profissionais de saúde envolvidos no atendimento ambulatorial dos pacientes hansenianos em tratamento com talidomida foram entrevistados no período de setembro a outubro de 2016. O questionário possuía questões relacionadas ao atendimento dos pacientes, a reações adversas à talidomida (RAM) e à Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 11/2011 (2), com ênfase na prescrição, dispensação e farmacovigilância da talidomida. Havia 36 profissionais de saúde, dentre eles 25 médicos (preceptores, estagiários e residentes), duas farmacêuticas e quatro técnicos da farmácia, duas fisioterapeutas, uma terapeuta ocupacional e duas enfermeiras.

Realizou-se um estudo piloto, entrevistando-se um profissional de cada área, para adequação dos instrumentos e de aspectos logísticos da coleta de dados.

Laboratório oficial fabricante

Foi realizada análise do banco de dados do Serviço de Atendimento ao Cliente - SAC do laboratório oficial fabricante da talidomida no período de 2014 a 2016. Todas as ligações relacionadas ao uso do medicamento, considerando todas as indicações, foram contabilizadas e categorizadas de acordo com o motivo da ligação. O SAC está vinculado ao serviço de farmacovigilância do laboratório, responsável pelo atendimento da população e profissionais de saúde sobre questões diversas (queixas técnicas e notificações espontâneas de eventos adversos) relacionadas a seus produtos. O SAC funciona por meio de atendimento telefônico gratuito nos dias úteis, em horário comercial. O número para o contato é informado na embalagem e bula do medicamento, conforme determina a legislação sanitária.

Agência Reguladora

A Gerência de Farmacovigilância da Anvisa disponibilizou os dados das notificações de eventos adversos associados ao uso de talidomida de janeiro de 2010 a maio de 2016 (momento em que a solicitação foi feita) realizadas via Notivisa. Essas notificações compreendem qualquer indicação de uso da talidomida.

Resultados

Entrevistas com Profissionais de Saúde do Hospital de Referência

Dos 36 profissionais de saúde, 20 foram entrevistados, sendo nove médicos e todos das demais áreas. As principais respostas obtidas estão descritas na Tabela 1.

Com exceção dos farmacêuticos, todos os profissionais entrevistados receberam pelo menos um treinamento sobre o uso da talidomida. A maioria dos profissionais mencionou que o treinamento foi realizado de forma indireta, por meio de curso sobre hanseníase, no qual é abordado o tratamento do ENH e de forma direta em treinamento sobre a legislação de talidomida ministrado pelos farmacêuticos.

Grande parte dos participantes relatou prover alguma orientação sobre o tratamento com talidomida. A orientação ao paciente foi atribuída pelos profissionais como responsabilidade do médico durante a consulta. O uso de métodos contraceptivos para mulheres em idade fértil e o não compartilhamento do medicamento com outra pessoa foram as principais orientações relatadas pelos médicos.

No momento da dispensação, pacientes novos são orientados pelos auxiliares e técnicos da farmácia a não compartilharem o medicamento com outra pessoa e a utilizarem conforme a recomendação médica.

As RAM são registradas em prontuário pelos médicos e fisioterapeutas. Nenhum dos profissionais entrevistados relatou ter notificado RAM e nem utilizado o SAC do laboratório fabricante. Não foi relatada a disponibilidade de serviço de monitoramento de RAM (farmacovigilância) dos pacientes que usam talidomida no hospital de referência.

Todos os profissionais responderam positivamente ao conhecimento das principais indicações da talidomida e às questões legais referentes ao controle do uso. Os médicos dermatologistas, residentes e estagiários em dermatologia relataram usar receituário especial para prescrição da talidomida, referente à quantidade de comprimidos para 30 dias de tratamento, acompanhado do termo de responsabilidade/esclarecimento. Cada médico possuía talonário próprio para prescrição da talidomida.

Os farmacêuticos dispensavam a talidomida de acordo com a quantidade de comprimidos prescritos, informada no cadastro do paciente no sistema eletrônico estadual. Foi relatado que às vezes era necessário fracionar os cartuchos de talidomida para atendimento da posologia prescrita.

Os profissionais informaram que não orientam os pacientes homens quanto ao uso de preservativo, devido à falta de evidências sobre o risco de teratogenicidade quando o homem faz uso do medicamento.

Não foi encontrado no hospital, no período da pesquisa, um setor que fosse responsável pela farmacovigilância dos pacientes em uso de talidomida, internados ou ambulatoriais.

Serviço de Atendimento ao Cliente do laboratório oficial fabricante

Os atendimentos relacionados à talidomida estão descritos na Tabela 2. Foram classificados de acordo com o motivo do contato: evento adverso, queixa técnica por suspeita de desvio de qualidade, reclamação ou pedido de informação (modo de uso, onde obter a talidomida, entre outros). O principal motivo de contato foi a busca por informações (89,4%). Os atendimentos relacionados com possíveis eventos adversos representaram 7% das ligações no período coletado.

Dados do Notivisa/Anvisa

A partir dos dados disponibilizados pela Anvisa foram notificadas 15 RAM relacionadas ao uso de talidomida, sendo 10 (66,7%) classificados pela agência como graves (Tabela 3). Três (20%) das RAM notificadas correspondiam à neuropatia periférica, uma delas de causalidade definida. Outra RAM de causalidade definida foi convulsão, notificada uma vez.

Discussão

Nesse estudo buscou-se descrever a rotina de atendimento de pacientes hansenianos usuários de talidomida no serviço ambulatorial de um hospital de referência em infectologia, brevemente o funcionamento do serviço de farmacovigilância do laboratório oficial fabricante do medicamento no Brasil e compilar as notificações de eventos adversos relacionados à talidomida recebidas e disponibilizadas pela agência reguladora.

Uma questão que merece destaque é o relato dos profissionais referente à necessidade de fracionamento do medicamento no momento da dispensação, de acordo com a prescrição médica. No caso dos pacientes hansenianos, o esquema posológico da talidomida altera bastante ao longo do tratamento, e, principalmente, durante o desmame da medicação, os pacientes tomam doses reduzidas, como em dias alternados, por exemplo (14). Considerando-se que a apresentação da talidomida disponibilizada pelo laboratório oficial fabricante é em cartucho com 30 comprimidos, para que o paciente não leve quantidade superior à correspondente a um mês de tratamento (exigido na legislação), é necessário o fracionamento. O fracionamento da embalagem original de

medicamentos sujeitos a controle especial, incluindo a talidomida, não é permitido pela legislação sanitária (2, 15). Porém essa foi a forma que o hospital e a vigilância sanitária local, que credencia a unidade dispensadora, encontraram para não ser dispensada aos pacientes quantidade de comprimidos diferente da prescrita. Os dados sugerem a necessidade de adequação da apresentação do medicamento para quantidade condizente com as necessidades de tratamento (talvez uma embalagem hospitalar). Assim, se poderia dispensar exatamente a quantidade prescrita, sem a necessidade de fracionamento da embalagem, para se evitar sobra de comprimidos na casa do paciente, melhor utilização dos recursos do SUS e, principalmente, reduzir o risco de uso indevido do medicamento (16).

Talidomida deve ser prescrita em quantidade suficiente para um mês de tratamento (2). Durante as entrevistas com os pacientes (dados não apresentados), observou-se que nem todos comparecem às consultas mensalmente por motivos diversos (e.g. falta de transporte, mal-estar ou indisposição causada pela doença/tratamento). Metade dos pacientes entrevistados reside fora da região central de Minas Gerais e, apesar da talidomida ser distribuída para todas as regiões do estado, muitos pacientes se deslocam de sua região de origem até o hospital de referência para consultar e obter o medicamento (14). Isso pode comprometer o acesso ao medicamento e a integralidade da assistência à saúde desses pacientes, prejudicando o tratamento (17).

Apesar de o hospital de referência fazer parte da Rede Sentinela, não foi encontrado serviço que se ocupe da farmacovigilância dos pacientes usuários de talidomida, nem que fosse responsável pela notificação de seus eventos adversos. Uma vez que não é feita notificação desses eventos adversos à vigilância sanitária pelo Notivisa, nem ao laboratório fabricante via SAC, a adoção de medidas de farmacovigilância fica comprometida devido à ausência de dados.

Observou-se, também, que não são realizados os treinamentos periódicos e permanentes para profissionais de saúde com o objetivo de conscientizá-los quanto às exigências da RDC 11/2011. Os treinamentos que já foram

ministrados para a equipe do hospital, partiram de iniciativa das próprias farmacêuticas do ambulatório, as quais não receberam treinamento prévio do Ministério da Saúde e Secretarias de Saúde (estaduais, municipais e DF), como previsto pela legislação. Nesses treinamentos seria importante reforçar a necessidade de se orientar os pacientes do sexo masculino quanto ao uso de preservativo durante o tratamento, já que a RDC 11/2011 e a bula do medicamento contém essa informação como medida preventiva. Estudos demonstram que a talidomida foi encontrada em sêmen de pacientes com a mesma biodisponibilidade do sangue (2, 18, 19).

Nos Estados Unidos (EUA), há o programa REMS (do inglês *Risk Evaluation and Mitigation Strategy*), antigo STEPS (do inglês *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*), do laboratório Celgene Warren, NJ, EUA, fabricante americano da talidomida. Este programa foi criado pelo laboratório para reduzir o risco de teratogenicidade do medicamento. Nos EUA e na Europa, onde o medicamento desse fabricante é comercializado, a talidomida não pode ser prescrita sem que o paciente tenha sido registrado no programa. O REMS inclui estratégias de controle de acesso ao medicamento e fornece educação aos pacientes, médicos e farmacêuticos com relação ao uso da talidomida (18, 20, 21).

Usando esse modelo como referência o laboratório oficial fabricante do Brasil poderia promover, conjuntamente com as secretarias estaduais de saúde e Ministério da Saúde, ações educativas permanentes de sensibilização sobre a necessidade da notificação e seu estímulo. A partir das ações educativas para profissionais de saúde e pacientes, pode-se orientar o paciente quanto à disponibilidade de SAC, cujo número encontra-se na bula do medicamento, para o qual a ligação é gratuita e que ele pode tirar dúvidas ou relatar qualquer situação relacionada à talidomida e seu uso, dando ênfase aos eventos adversos. Além disso, poderia aproveitar o modelo para fortalecer a farmacovigilância da talidomida.

No Brasil, os pacientes são cadastrados como usuários do SUS e, também, quando a talidomida é dispensada. No entanto, não há um acompanhamento desses pacientes, especificamente por serem usuários de talidomida. Na

farmácia ambulatorial do hospital de referência, é feito atendimento dos pacientes que estão iniciando a terapia antirretroviral, mas pacientes de talidomida não estão incluídos nesses atendimentos. Esse acompanhamento poderia ser feito pelo laboratório oficial fabricante no âmbito da farmacovigilância. Porém, para isso, seria necessário o estabelecimento de um fluxo contínuo de repasse dos dados dos pacientes para o laboratório oficial, sempre que fossem cadastrados, pelo Ministério da Saúde ou pelas Secretarias de Saúde, assim como o estabelecimento de procedimentos e prazos para repasse das informações.

Atualmente, o setor de farmacovigilância do laboratório oficial fabricante recebe poucas notificações de eventos adversos, quando se compara o número de contatos recebidos através do SAC de 2014 a 2016 aos 1.278 eventos adversos registradas nos prontuários de 110 dos pacientes, em uso de talidomida, atendidos no hospital de referência, em período de um ano de consultas, encontrados no outro componente do estudo, no qual foram realizadas entrevistas e análise de prontuários de pacientes (ver Figura 1) (14). O aumento expressivo no número de ligações do SAC em 2016 está provavelmente relacionado com o desabastecimento da talidomida no SUS em outubro deste ano (138 ligações ocorreram de outubro a dezembro). O Notivisa também apresentou número muito pequeno de notificações, registrando apenas 15 notificações relacionadas ao medicamento no período de seis anos. Vale ressaltar que as notificações feitas via Notivisa são confidenciais e somente têm acesso a elas, além do próprio notificante, a Anvisa e Vigilâncias Sanitárias Municipais e Estaduais(13). Dessa forma, o laboratório oficial fabricante não tem acesso direto às notificações que não sejam feitas por ele, por não haver um fluxo de informações estabelecido. Por essa razão foi necessário solicitar essas informações à Anvisa.

Como medida para aumentar o número de relatos espontâneos de RAM, o laboratório oficial fabricante poderia divulgar o SAC de forma contínua distribuindo, junto às caixas de medicamento que vão para as unidades dispensadoras, cartazes de orientação que possam ser afixados nessas unidades, em local onde profissionais, pacientes e outras pessoas possam ler e se informar.

A indústria farmacêutica tem responsabilidade primordial pela segurança dos medicamentos. Os principais notificadores são os consumidores e tem sido demonstrado que as notificações submetidas diretamente por consumidores podem ajudar na detecção dos sinais de segurança dos medicamentos (22). Os pacientes podem participar ativamente na geração de conhecimento sobre o perfil de segurança dos medicamentos, como notificadores de eventos adversos (23).

As notificações constituem o principal objeto de trabalho em um programa de farmacovigilância, sendo responsabilidade compartilhada entre instituições notificadoras, profissionais de saúde e usuários de medicamentos (24). Nem toda notificação gera uma medida sanitária, seja ela regulatória ou não. Muitas vezes é necessário um conjunto de notificações para que as informações geradas sejam consistentes a ponto de desencadear ações por parte da vigilância sanitária. Por isso é importante notificar sempre que houver suspeita de um incidente, eventos adversos ou queixas técnicas (25).

Mendes et al (2008) fizeram um levantamento de notificações de eventos adversos no estado do Rio de Janeiro e concluíram que o farmacêutico é o principal profissional de saúde notificador, hospitais foram as principais instituições notificadoras e, portanto, provavelmente, o maior percentual de notificações seria realizado por profissionais que atuam em farmácias hospitalares (24). A Rede Sentinela, da qual o hospital de referência faz parte, foi criada mediante a dificuldade da Anvisa em receber notificações de RAM, agravos e queixas técnicas sobre produtos de saúde. Isso em virtude da ausência de tradição dos profissionais de saúde e dos dirigentes de serviços em notificar ocorrências envolvendo produtos de saúde (11). Uma opção para o aporte na quantidade e qualidade de notificações é centralização da atividade de notificação no Núcleo de Segurança do Paciente (NSP) do hospital de referência, no contexto do Programa Nacional de Segurança do Paciente (26).

Após a criação desse Programa e a implantação de 2.333 NSPs em diferentes locais do Brasil, de 2014 a 2017, houve um aumento no número de notificações de eventos adversos de 103.285 (27). A talidomida poderia ser incluída como

marcador para notificações no hospital de referência, o que aumentaria significativamente os dados do Notivisa.

Ressalta-se que os dados do hospital de referência não representam a realidade nacional, por terem sido extraídos de um hospital estadual que atende principalmente pacientes hansenianos, porém os dados do SAC e Notivisa são nacionais e englobam o uso da talidomida para todas as indicações.

Mesmo diante do estigma da teratogenicidade causada pela talidomida, dos graves eventos adversos associados a seu uso e do alto nível de controle exigido, a farmacovigilância desse medicamento permanece incipiente, nas três esferas abordadas nesse estudo, sem um acompanhamento institucionalizado dos pacientes que estão em tratamento com esse medicamento. A legislação, específica para controle da talidomida, vem sendo atualizada essencialmente com relação às indicações terapêuticas. Contudo, algumas questões práticas na sua utilização não são efetivamente aplicadas como a legislação preconiza, como a necessidade de fracionamento devido às oscilações de posologia de acordo com o estado clínico do paciente, ou a questões de acesso do paciente ao serviço de saúde e ao medicamento, fazendo-se necessária uma revisão dessa legislação e da apresentação do medicamento. A cultura de subnotificação no Brasil acarreta em falta de informações sobre os eventos adversos causados por esse medicamento. Soma-se a isso a pouca interlocução entre os serviços de saúde, ambulatorial, industrial e regulador, sobre ações sanitárias a serem adotadas para mitigar os riscos evitáveis relacionados com a talidomida. Torna-se clara a necessidade de implementação de um sistema de farmacovigilância que integre os atores envolvidos no cuidado dos pacientes usuários de talidomida, visando tornar a farmacovigilância desse medicamento mais forte e institucionalizada no âmbito do SUS com conseqüente melhoria quantitativa e qualitativa de dados e informações de segurança desse medicamento.

Referências Bibliográficas

1. PATIL, C.R. and BHISE, S.B. Re-emergence of thalidomide. *Indian Journal of Pharmacology*, v. 3, p 204-212, 2003.
2. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. , (24 mar. 2011).
3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em 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.
4. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 149, de 3 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*; 04 fev. 2016.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico., (8 fev. 2013).
6. 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*.; 22 mar. 2013.
7. 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*.; 12 jun. 2015.
8. Fundação Ezequiel Dias. Institucional. História da Fundação. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br>>. Acesso em: 03/11/2015. [03/11/2015].
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Logística. Acesso em 06 nov. 2015.
10. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Hospital Eduardo de Menezes. Disponível em : <<http://www.fhemig.mg.gov.br/atendimento-hospitalar/complexo-de-especialidades/hospital-eduardo-de-menezes>>. Acesso em: 23/08/2015. [23/08/2015].
11. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Rede Sentinela. Apresentação. Disponível em: < <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/hsentinela/historico.htm> > Acesso em: 23/05/2017.
12. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 1.693, de 08 de novembro de 2011. Dispõe sobre os critérios para credenciamento de instituições na Rede Sentinela. *Diário Oficial da União*, Brasília, DF, 09 de novembro de 2011, seção 1, p. 30-31.
13. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Apresentação. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em: 22/05/2017.
14. Drummond PLM. Eventos adversos em pacientes com eritema nodoso hansênico em uso de talidomida. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2017.
15. Ministério da Saúde. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial., (31 dez. 1998).
16. Eickhoff P, Heineck I, Seixas LJ. Gerenciamento e destinação final de medicamentos: uma discussão sobre o problema. *Rev. Bras. Farm.* 2009; 90(1): 64-68.
17. Vieira FS. Qualificação dos serviços farmacêuticos no Brasil: aspectos inconclusos da agenda do Sistema Único de Saúde. *Rev Panam Salud Publica.* 2008;24(2):91-100.
18. Teo S, Resztak KE, Scheffler MA, Kook KA, Zeldis JB, Stirling DI, et al. Thalidomide in the treatment of leprosy. *Microbes Infect.* 2002 Sep;4(11):1193-202.
19. FUNED TALIDOMIDA. Responsável técnico: Juliana Souki Diniz. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias, 2014. Bula de remédio.

20. Zeldis JB, Williams BA, Thomas SD, Elsayed ME. S.T.E.P.S.: a comprehensive program for controlling and monitoring access to thalidomide. Clin Ther. 1999 Feb;21(2):319-30.
21. Celgene Corporation. Thalidomide REMS™. Disponível em <<http://www.thalomidrems.com/>> Acesso em: 24/10/2015.
22. HAMMOND IW, RICH DS & GIBBS TG. Effect of consumer reporting on signal detection: using disproportionality analysis. Expert Opin. Drug Saf. v. 6, n. 6, p. 705-712, 2007
23. OPAS. Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas. Washinton DC.,OPS 2011(Red PARF Documento Técnico 5).
24. MENDES MCP. História da Farmacovigilância no Brasil. Revista Brasileira de Farmácia. 2008;89(3):246-51.
25. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Apresentação. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em: 22/05/2017.
26. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RDC nº 36, de 25 de julho de 2013. Institui ações para segurança do paciente em serviços de saúde e dá outras providências.: Brasília, DF. Diário Oficial da União; 26 jul. 2013.
27. BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Segurança do Paciente. Núcleo de Segurança do Paciente. Disponível em: < <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/1243-sas-raiz/dahu-raiz/dahu/seguranca-do-paciente/seguranca-do-paciente-l2/28065-nucleo-de-seguranca-do-paciente> > Acesso em: 03/06/2017.
28. BRASIL. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Notificação de Eventos Adversos de Talidomida no Notivisa – Ofício 08/2016 GFARM/GGMON/ANVISA. Brasília, 08 jun 2016.

Tabelas

Tabela 1: Entrevista com Profissionais de Saúde do Hospital de Referência

Questões abordadas	Respostas positivas	
	n = 20	%
Você já foi treinado quanto ao uso/prescrição de talidomida?	18	90
Você orienta o paciente sobre o tratamento com talidomida?	17	85
Você conhece as principais RAM de talidomida?	16	80
Você faz registro de RAM?	12	60
Você já notificou RAM?	0	0
Você já ligou no SAC?	0	0
	n = 15*	%
Você conhece as principais indicações da talidomida?	15	100
A talidomida é medicamento de uso controlado?	15	100
A talidomida possui prescrição especial?	15	100
Você sabe que existe legislação específica sobre o controle de talidomida?	9	60
Você orienta o uso de preservativo para pacientes do sexo masculino?	1	6,7

*Aplicável aos profissionais médicos, farmacêuticos e técnicos da farmácia

Tabela 2: Motivos de consulta ao SAC

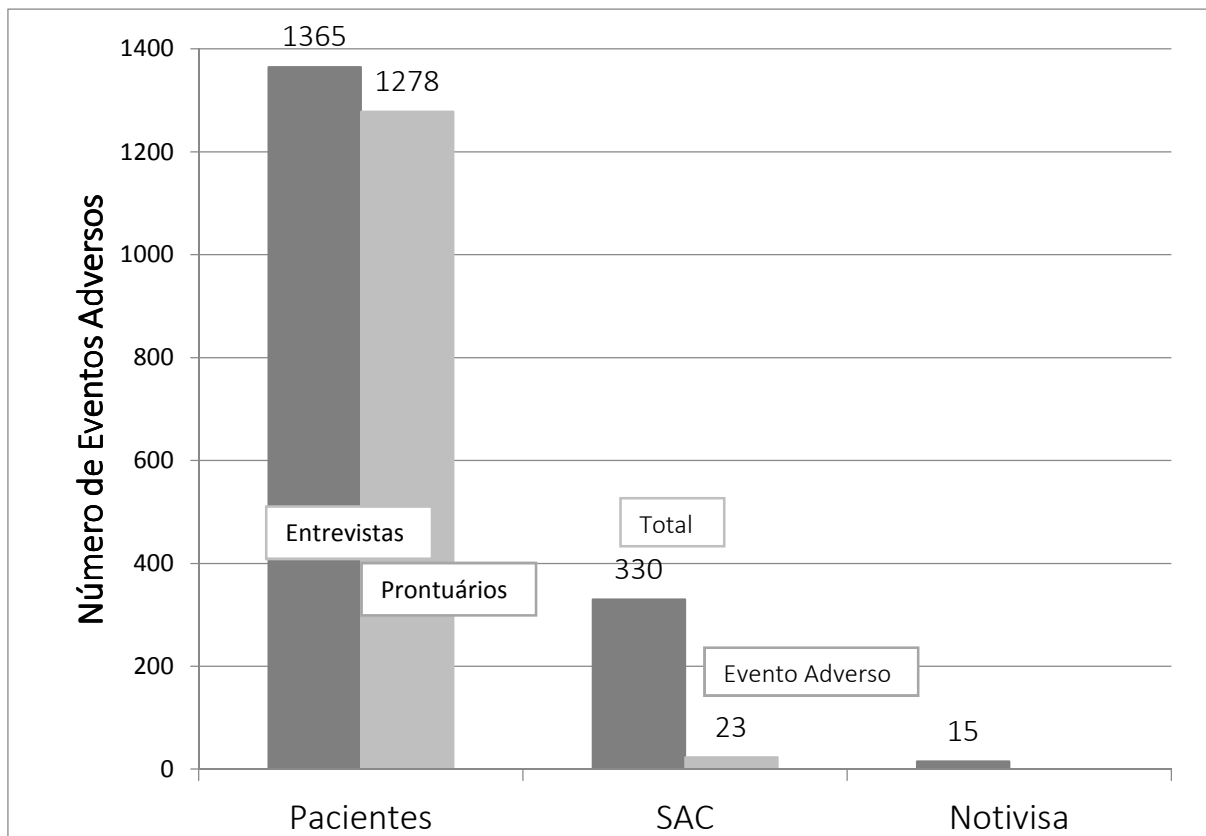
Motivo	2014	2015	2016	Total (%)
Evento Adverso	3	10	10	23 (7,0)
Queixa Técnica	1	4	2	7 (2,1)
Reclamação	4	1	0	5 (1,5)
Informação	41	45	209	295 (89,4)
Total	49	60	221	330 (100,0)

Tabela 3: Notificações de RAM relacionadas ao uso de talidomida (n=15)

RAM	n (%)	Gravidade	Causalidade
Bradycardia sinusal	1 (6,7)	Não grave	Provável
Constipação	2 (13,3)	Não grave	Possível
Convulsões	1 (6,7)	Grave	Definido
Farmacodermia	1(6,7)	Grave	Possível
Neuropatia periférica	3 (20,0)	Grave	1.Definido 2.Possível 3.Condicional
Rash máculo- papular	1 (6,7)	Grave	Provável
Polineuropatia	1 (6,7)	Grave	Possível
Reação alérgica	1 (6,7)	Grave	Possível
Síndrome de Stevens Johnson	1 (6,7)	Grave	Possível
Sonolência	2 (13,3)	Não grave	Provável
Trombose venosa profunda	1(6,7)	Grave	Provável

Fonte: Anvisa, 2016 (28)

Figura 1: Eventos adversos por fonte de dados



6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esse estudo foi importante para se conhecer melhor o perfil dos pacientes com ENH, seus eventos adversos mais frequentes e também qual é a situação atual de uso e de controle da talidomida no âmbito do SUS, dentro do escopo do estudo.

Optou-se por utilizar a nomenclatura evento adverso nesse estudo para que pudessem ser incluídas suspeitas de reações adversas à talidomida; efeitos adversos apresentados pelos pacientes durante o tratamento, reações a outros medicamentos usados; interações medicamentosas (trombose que parece resultar do uso concomitante de talidomida e corticoides³³); além de outros eventos que pudessem ser observados, como queda de paciente por fraqueza. A determinação da relação causal evento-talidomida e a análise de erros de medicação fogem ao escopo do estudo, devido ao seu desenho transversal e a não avaliação de prescrições médicas, respectivamente.

Nem todas as informações obtidas durante a coleta de dados puderam ser contempladas nos artigos. Na fase de recrutamento de participantes percebeu-se que alguns pacientes estavam em uso de talidomida por apresentarem outras doenças, diferentes do ENH e, portanto, não elegíveis. Contudo, o uso incluía indicações não contempladas na legislação vigente¹⁵. Durante as entrevistas com os médicos, pode-se confirmar que nesses casos era feito o uso *off-label* do medicamento, sendo as prescrições baseadas na literatura e não em uso aprovado pela Anvisa. Um dos médicos entrevistados aproveitou a oportunidade para perguntar qual deveria ser o procedimento para prescrição nesses casos. Portanto, é provável que a vigilância sanitária e o laboratório fabricante não tenham conhecimento dessa demanda de inclusão de outras indicações para a talidomida devido à ausência de formalização do uso para estas indicações.

Nas entrevistas dos pacientes, observou-se que a maioria compreendia de forma razoável o tratamento, relatando ter sido orientado com relação à

posologia e ao modo de usar e a não compartilhar o medicamento com outras pessoas. Apenas 88% deles sabiam por que tomavam talidomida, sendo que os outros responderam que tomavam por orientação médica, responderam outro motivo ou responderam não saber para que tomavam o medicamento. Na revisão dos prontuários, concluiu-se que alguns pacientes alteraram o tratamento por conta própria, seja por não terem compreendido alguma alteração na posologia realizada pelo médico (16,3%) ou por terem alterado doses por julgar necessário (40%). Considerando o baixo nível de escolaridade dos pacientes (80% estudou até o ensino fundamental, incluindo 10% que nunca estudaram), acredita-se que isso possa dificultar o entendimento do tratamento. O nível de escolaridade reflete também na renda familiar (82,7% recebiam até dois salários mínimos). A maioria dos pacientes que se declararam ativos (36,4%) ocupavam trabalhos informais e os demais estavam desempregados ou aposentados, seja por idade ou pelo Instituto Nacional do Seguro Social (INSS) devido às incapacidades decorrentes da hanseníase.

Outra informação que impacta na continuidade do tratamento é a cidade de origem dos pacientes e seu deslocamento até o hospital. Metade dos pacientes residia fora da região central de Minas Gerais e muitos deles viajam mais de 12 horas para chegar ao hospital. Apesar de, aparentemente, todos eles terem acesso a transporte do SUS, percebeu-se pelas datas das consultas nos prontuários, que muitos pacientes não compareciam às consultas mensalmente, o que pode ocasionar falta de medicamento, o qual só deve ser prescrito em quantidade suficiente para um mês de tratamento ¹⁵.

Durante as entrevistas, alguns pacientes relataram ter iniciado o tratamento com talidomida em seu município de origem, porém devido à falta de medicamento (mesmo com a descentralização da distribuição de comprimidos) ou a complicações no seu estado de saúde, eles foram transferidos para o hospital de referência. Algumas mulheres em idade fértil informaram que quando o ENH surgiu, os médicos do município de origem tentaram controlá-lo com prednisona, no entanto, devido à ausência de melhora, elas foram transferidas para o hospital de referência para iniciar o tratamento com

talidomida. Pressupõe-se que esses sejam os principais motivos para pacientes de diferentes regiões serem transferidos para o hospital de referência, apesar de a talidomida ser distribuída para todo o estado. O esquema posológico dos pacientes com ENH é bastante dinâmico, o que pode tornar difícil o planejamento do número de comprimidos de talidomida por ano pelas unidades dispensadoras. Não se sabe com exatidão o número de pacientes em uso de talidomida no Brasil, devido à grande oscilação de posologia a cada mês, de acordo com a melhora ou piora dos pacientes com ENH. É importante ressaltar que se estima o número de pacientes com hanseníase no Brasil e no mundo de acordo com o número de pessoas em tratamento com a PQT⁴. Considerando-se que os pacientes hansenianos estão em diferentes estágios da doença, que existem diferentes formas de hanseníase, com distintas manifestações de reações e que o ENH pode se manifestar ao mesmo tempo em que a infecção ou após sua cura, não é possível estimar o número de pacientes em uso de talidomida a partir dos dados epidemiológicos da hanseníase⁶.

As tabelas com dados completos sobre eventos adversos, medicamentos e comorbidades estão disponíveis nos Apêndices I, J e K, respectivamente. Observa-se que, por se tratar de atendimento em serviço dermatológico, os dados obtidos dos prontuários estão muito relacionados a questões de pele e, possivelmente, aspectos relacionados a outras especialidades, principalmente os medicamentos, utilizados concomitantemente, podem não ter sido registrados.

A partir dos dados apresentados nesse trabalho, pode-se notar que os prontuários médicos contêm muitas informações relevantes para a farmacovigilância da talidomida, principalmente com relação aos eventos adversos dos pacientes. No entanto, com base nas respostas das entrevistas dos profissionais de saúde do hospital e nos dados do SAC e do Notivisa, essas informações não são repassadas à vigilância sanitária nem ao laboratório oficial. Diante disso, a cultura de notificar eventos adversos parece

ainda não ter sido estabelecida no Brasil, mesmo após a criação do Programa Nacional de Segurança do Paciente ³⁰.

A hanseníase é uma doença negligenciada ³⁴ e os pacientes hansenianos, também conhecidos pejorativamente como leprosos, sentem-se, de certa forma, constrangidos pela própria condição de saúde. Soma-se a isso a necessidade de usar o medicamento mais estigmatizado da história, devido a sua teratogenicidade ^{9; 35}, para tratar o ENH. Por isso, a farmacovigilância do medicamento ainda não está bem estabelecida no SUS e o cuidado com o paciente pode ser comprometido com o surgimento de eventos adversos não monitorados.

7 CONCLUSÕES

O monitoramento e o cuidado dos pacientes em uso de talidomida são necessários, diante da frequência, gravidade e diversidade de eventos adversos encontrados no presente estudo. Não há integração entre os serviços (hospital de referência, laboratório fabricante e agência regulatória) envolvidos no uso e controle da talidomida, com relação a esse cuidado. É importante que ações de farmacovigilância sejam compartilhadas e implementadas institucionalmente, visando mitigar riscos evitáveis relacionados ao uso da talidomida, principalmente a teratogenicidade e para a obtenção de informações que podem contribuir para melhoria do perfil de segurança do medicamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 World Health Organization. Leprosy elimination. Disponível em: <<http://www.who.int/lep/en/>>. Acesso em: 10 jul. 2015.
- 2 Sociedade Brasileira de Dermatologia. Hanseníase. Disponível em: <<http://www.sbd.org.br/doencas/hanseniase/>>. Acesso em: 10 jul. 2015.
- 3 BRASIL. Ministério da Saúde. SVS. Hanseníase. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/hanseniase>>. Acesso em: 10 jul. 2015.
- 4 COOREMAN EA. WHO. Department of Control of Neglected Tropical Diseases. Leprosy elimination. Global leprosy update, 2015: time for action, accountability and inclusion. Weekly epidemiological record. No. 35, 2016, 91, 405–420. Disponível em: <http://www.who.int/lep/resources/who_wer9135/en/>. Acesso em 26 jun. 2017.
- 5 SOUZA, C. S. Hanseníase: formas clínicas e diagnóstico diferencial. **Medicina**, Ribeirão Preto, v. 30, p. 325-334, 1997.
- 6 VAN, V. N. H. et al. Interventions for erythema nodosum leprosum. **Cochrane Database of Systematic Reviews**: John Wiley & Sons, Ltd 2009.
- 7 VOOREND, C. G.; POST, E. B. A systematic review on the epidemiological data of erythema nodosum leprosum, a type 2 leprosy reaction. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 7, n. 10, p. e2440, 2013.
- 8 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Portaria nº 149, de 3 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** 04 fev. 2016.
- 9 KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide: the tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. **Toxicol Sci**, v. 122, n. 1, p. 1-6, Jul 2011.

- 10 PENNA, G. O. et al. Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 80, p. 511-522, 2005.
- 11 TEO, S. K.; STIRLING, D. I.; ZELDIS, J. B. Thalidomide as a novel therapeutic agent: new uses for an old product. **Drug Discov Today**, v. 10, n. 2, p. 107-14, Jan 15 2005.
- 12 OLIVEIRA, M. A.; BERMUDEZ, J. A. Z.; SOUZA, A. C. M. D. Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? **Cadernos de Saúde Pública**, v. 15, p. 99-112, 1999.
- 13 SHESKIN, J.; CONVIT, J. Results of a double blind study of the influence of thalidomide on the lepra reaction. **Int J Lepr Other Mycobact Dis**, v. 37, n. 2, p. 135-46, Apr-Jun 1969.
- 14 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Expert Committee on Leprosy. Sixth report of WHO Expert Committee. Genève: WHO Technical Report Series; n. 768, 1988.
- 15 BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diretoria Colegiada. Resolução RDC nº 11, de 22 de março de 2011. Dispõe sobre o controle da substância talidomida e do medicamento que a contenha. : **Diário Oficial da União** 24 mar. 2011.
- 16 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria n.º 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.: **Diário Oficial da União** 31 dez. 1998.
- 17 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria nº 100, de 7 de fevereiro de 2013. Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Lúpus Eritematoso Sistêmico.: **Diário Oficial da União** 8 fev. 2013.
- 18 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**. 22 mar. 2013.

- 19 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**. 12 jun. 2015.
- 20 UPPSALA MONITORING CENTER, Definitions. Glossary of Pharmacovigilance Terms, Suécia, Jun 2017. Disponível em: <<https://www.who-umc.org/global-pharmacovigilance/global-pharmacovigilance/glossary/>> Acesso em 10 jul. 2017.
- 21 UPPSALA MONITORING CENTER. Pharmacovigilance. The WHO Programme. Suécia, 11 jun. 2016. Disponível em: <<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=98080&mn1=7347&mn2=7252&mn3=7322&mn4=7324>>, Acesso em 26/06/2016.
- 22 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 4, de 10 de fevereiro de 2009. Dispõe sobre as normas de farmacovigilância para os detentores de registro de medicamentos de uso humano.: Diário Oficial da União. 11 fev. 2009.
- 23 FUNED TALIDOMIDA. Responsável técnico: Juliana Souki Diniz. Belo Horizonte: Fundação Ezequiel Dias, 2014. Bula de remédio.
- 24 THALOMID(R) oral capsules, thalidomide oral capsules. Celgene Corporation (per FDA), Summit, NJ, 2015. Package insert.
- 25 MINAS GERAIS. Fundação Ezequiel Dias. Institucional. História da Fundação. Disponível em: <<http://www.funed.mg.gov.br>>. Acesso em: 03 jul. 2015.
- 26 BRASIL. Ministério da Saúde. Sistema de Logística. Acesso em 06 nov. 2015.
- 27 MINAS GERAIS. Secretaria Estadual de Saúde de Minas Gerais. Resposta ao Ofício FUNED N° 102/2015. Farmacovigilância Ativa de talidomida. Ofício DMEST-SAF-SES-MG N 12/2016. Belo Horizonte, 04 mar. 2016.
- 28 MINAS GERAIS. Fundação Hospitalar do Estado de Minas Gerais. Hospital Eduardo de Menezes. Disponível em : <<http://www.fhemig.mg.gov.br/atendimento-hospitalar/complexo-de->

- [especialidades/hospital-eduardo-de-menezes](#)>. Acesso em: 23 ago. 2015.
- 29 VIANNA, F. S. et al. Epidemiological surveillance of birth defects compatible with thalidomide embryopathy in Brazil. **PLoS One**, v. 6, n. 7, p. e21735, 2011.
- 30 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 529, de 01 de abril de 2013. Institui o Programa Nacional de Segurança do Paciente (PNSP). **Diário Oficial da União**, Brasília, DF, 02 de abr. 2013.
- 31 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária. Apresentação. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/apresenta.htm>>. Acesso em: 22 maio 2017.
- 32 Monégat M, Sermet C, Perronnin M, Rococo E. Polypharmacy: Definitions, Measurement and Stakes Involved Review of the Literature and Measurement Tests. *Questions d'Economie de la Santé*, 204, December 2014. Disponível em: <<http://www.irdes.fr/english/issues-in-health-economics/204-polypharmacy-definitions-measurement-and-stakes-involved.pdf>>. Acesso em 14 jun. 2017.
- 33 BRITO, E.O.X.; QUEEN, S.M.F; PIRES, C.A.A.; DAXBACHER, E.L.R. Trombose venosa profunda em um paciente com reação hansênica em uso de talidomida e corticóide: um raro efeito adverso? **Hansen Int**, v. 35, n. 1, p. 53-56, 2010.
- 34 [Neglected diseases: the strategies of the Brazilian Ministry of Health]. **Rev Saude Publica**, v. 44, n. 1, p. 200-2, Feb 2010.
- 35 KOWALSKI, T. W. et al. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 103, n. 9, p. 794-803, Sep 2015.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) - PACIENTES

Título do estudo: **Eventos Adversos e Fatores Associados em Pacientes com Eritema Nodoso Hansênico em Uso de Talidomida**

Nome do investigador principal: Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Nome da instituição onde será realizada a pesquisa: Hospital Eduardo de Menezes

Endereço: Rua Doutor Cristiano Rezende, 2213 - Bonsucesso, Belo Horizonte - MG, 30622-020

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre a talidomida. Esse medicamento é utilizado para o tratamento de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), uma reação da Hanseníase.

Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar os eventos adversos que acontecem nos usuários de talidomida, quanto a sua gravidade e frequência. E, também, conhecer o perfil do usuário da talidomida quanto ao sexo, idade, local de residência, motivo do uso e tempo de tratamento e sua relação com o serviço de saúde.

O estudo será realizado no Hospital Eduardo de Menezes, da rede Fhemig, estabelecimento de saúde referência para o tratamento da hanseníase.

Você foi convidado a participar desse estudo por ser paciente atendido no ambulatório de dermatologia do hospital, usuário de talidomida para o tratamento de ENH e com consulta agendada no período de coleta do estudo. Você será entrevistado uma única vez, para obtermos informações sobre seu estado de saúde, tratamento e acesso ao serviço de saúde. Também iremos acessar seu prontuário, dados dos livros de registro da enfermagem e informações da farmácia do hospital.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você. Os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a talidomida, contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e nem será remunerada.

RISCOS E DESCONFORTOS

Esse estudo não vai modificar seu tratamento. O único inconveniente para você será o tempo a mais no hospital para responder à entrevista. Você poderá se sentir constrangido durante a entrevista, porém ela será realizada em local reservado. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme explicado no item a seguir.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada.

Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo na Fundação Ezequiel Dias – FUNED, fabricante da talidomida no Brasil. Estas informações serão guardadas por pelo menos 20 anos.

Você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária; você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP da UFMG, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, Campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br.

Este estudo também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Dr. Cristiano Rezende, 2213, Bairro Bonsucesso – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3328-5084. E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br.

O Investigador Principal deste estudo é a Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus

Pampulha - Belo Horizonte - MG – Brasil, Faculdade de Farmácia/UFMG, Sala 1056 Bloco 2. Telefone: (31)3409-6859. E-mail: campadua@farmacia.ufmg.br.

Os dados coletados serão avaliados pela FUNED. Caso necessário, ligar para o Serviço de Atendimento ao Cliente – SAC no número **0800 283 1980**. Essa ligação é gratuita.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador, sua equipe e à FUNED para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê Ética em Pesquisa – COEP/UFMG.

Declaro que li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Concordo em participar desse estudo e entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito.

Receberei uma via assinada deste consentimento.

Identificação do paciente

Nome	
Documento de identidade nº	
Data de nascimento	
Assinatura	
Data	

Identificação do investigador/pessoa que conduziu a discussão sobre o TCLE

Nome	
Assinatura	
Data	

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO PARA USUÁRIOS DE TALIDOMIDA

Nome:	ID:
Data da entrevista:	Nº prontuário:
Ocupação:	
Idade:	
O(a) Sr(a) estudou até que série?	
Onde o(a) Sr(a) mora?	
Com quem o(a) Sr(a) mora?	
Alguém que mora com o(a) Sr(a) também toma talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
As outras pessoas que moram com o(a) Sr(a) já foram examinadas para Hanseníase? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Como o(a) Sr(a) vem para o hospital?	
O(a) Sr(a) vem ao hospital com algum acompanhante?	
Há quanto tempo o(a) Sr(a) toma talidomida?	
Com qual frequência o(a) Sr(a) vem ao HEM?	
Na sua cidade, é feito algum acompanhamento da sua doença?	
O(a) Sr(a) tem outras doenças?	
O(a) Sr(a) toma outros remédios? Quais?	
Para mulheres em idade fértil – A Sra. usa anticoncepcional? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
O(a) Sr(a) usa preservativo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Por que o(a) Sr(a) toma talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Quais explicações o médico te deu sobre seu tratamento com talidomida durante a consulta? <input type="checkbox"/> não pode passar o medicamento para outra pessoa <input type="checkbox"/> riscos de se engravidar Outros:	
Quais explicações te deram na farmácia quando você pegou a talidomida? <input type="checkbox"/> não pode passar o medicamento para outra pessoa <input type="checkbox"/> riscos de se engravidar Outros:	
O(a) Sr(a) conhece o Serviço de Atendimento ao Consumidor – SAC da FUNED? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Já ligou para lá alguma vez? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
Por que motivo? <input type="checkbox"/> NA	
O(a) Sr(a) tem alguma queixa sobre o seu tratamento? Anotar no formulário.	

APÊNDICE C – FORMULÁRIO DE EVENTOS ADVERSOS**Descrição do Evento Adverso****Corpo como um todo:**

Cefaleia Astenia Mal-estar Dor Febre Infecções Fraqueza muscular Perda de peso

Ganho de peso

Sistema Digestivo:

Constipação Diarreia Anorexia Náusea Boca seca

Sistema Nervoso:

Sonolência Dormência, formigamento ou dor nas mãos e/ou pés (Neuropatia periférica) Tontura

Desmaio Depressão

Ansiedade / agitação Tremor Vertigem Convulsão

Pele:

Descamação (Rash) Prurido Pele seca Síndrome de Stevens-Johnson Necrose epidérmica tóxica

Sistema Circulatório:

Trombose

Sangue:

Neutropenia Hiperglicemia

Sistema Cardiovascular:

Infarto do miocárdio Acidente vascular cerebral Doença isquêmica cardíaca Taquicardia Fibrilação atrial

Bradicardia Hipotensão ortostática

Sistema Urogenital:

Impotência

Sistema Imune:

Hipersensibilidade Aumento da carga viral de HIV

Sistema Reprodutor:

Teratogenicidade

Outros:

APÊNDICE D – FORMULÁRIO DE COLETA DOS DADOS DE PRONTUÁRIOS

PRONTUÁRIO DOS USUÁRIOS DE TALIDOMIDA

ID N.º do Prontuário Idade Sexo

Data da notificação de hanseníase Início do tratamento da hanseníase Fim do tratamento da hanseníase

Esquema de tratamento da hanseníase Sem cópia da notificação

Paciente já perdeu consulta por falta de transporte? Já alterou o tratamento por conta própria?

Em algum momento não compreendeu bem o tratamento?

Grau de incapacidade

Séquelas Causadas pela Hanseníase

- | | | |
|--|--|---|
| <input type="checkbox"/> Ressecamento no nariz | <input type="checkbox"/> Sequela motora | <input type="checkbox"/> Pés reacionais |
| <input type="checkbox"/> Ferida no nariz | <input type="checkbox"/> Mãos reacionais | <input type="checkbox"/> Neurite de fibular |
| <input type="checkbox"/> Perfuração no septo nasal | <input type="checkbox"/> Neurite de ulnar | <input type="checkbox"/> Neurite de tibial |
| <input type="checkbox"/> Perda de força ao fechar os olhos | <input type="checkbox"/> Neurite de mediano | <input type="checkbox"/> Perda de força dos MMII |
| <input type="checkbox"/> Não fecha os olhos completamente | <input type="checkbox"/> Neurite de radial | <input type="checkbox"/> Perda de sensibilidade de MMII |
| <input type="checkbox"/> Triquiase/equitrópio | <input type="checkbox"/> Perda de força dos MMSS | <input type="checkbox"/> Garra móvel de MMII |
| <input type="checkbox"/> Diminuição de sensibilidade da córnea | <input type="checkbox"/> Perda de sensibilidade dos MMSS | <input type="checkbox"/> Garra rígida de MMII |
| <input type="checkbox"/> Opacidade da córnea | <input type="checkbox"/> Garra móvel de MMSS | <input type="checkbox"/> Feridas/ulcerações nos MMII |
| <input type="checkbox"/> Pupilas pouco reativas à luz | <input type="checkbox"/> Garra rígida de MMSS | <input type="checkbox"/> Anestesia plantar/dorsal |
| <input type="checkbox"/> Lagoftalmo | <input type="checkbox"/> Feridas/ulcerações nos MMSS | <input type="checkbox"/> Pé caído |
| <input type="checkbox"/> Madarose caudal/ciliar | <input type="checkbox"/> Anestesia palmar/dorsal | <input type="checkbox"/> Reabsorção óssea |
| | <input type="checkbox"/> Orquite | <input type="checkbox"/> ENH Necrotizante |
| | <input type="checkbox"/> Neurite de trigêmeo | <input type="checkbox"/> Fenômeno de Lúcio |

Outras sequelas

Co-Morbidades

- | | | | | |
|--|---|---|---|--|
| <input type="checkbox"/> Arritmia | <input type="checkbox"/> Depressão | <input type="checkbox"/> Hepatite | <input type="checkbox"/> Insuficiência venosa | <input type="checkbox"/> Osteoporose |
| <input type="checkbox"/> Artralgia | <input type="checkbox"/> Diabetes mellitus | <input type="checkbox"/> Hérnia de disco | <input type="checkbox"/> Labirintite | <input type="checkbox"/> Pangastrite |
| <input type="checkbox"/> Artrite | <input type="checkbox"/> Distúrbio psiquiátrico | <input type="checkbox"/> Hipertensão arterial | <input type="checkbox"/> Nefrolitíase | <input type="checkbox"/> Problema pulmonar |
| <input type="checkbox"/> Artrose | <input type="checkbox"/> Doença de Chagas | <input type="checkbox"/> Hipotireoidismo | <input type="checkbox"/> Neoplasia | <input type="checkbox"/> Reumatismo |
| <input type="checkbox"/> Asma | <input type="checkbox"/> Epilepsia | <input type="checkbox"/> HIV | <input type="checkbox"/> Neurofibromatose | <input type="checkbox"/> Rinite alérgica |
| <input type="checkbox"/> Bronquite | <input type="checkbox"/> Erisipela | <input type="checkbox"/> Insuficiência cardíaca | <input type="checkbox"/> Obesidade | <input type="checkbox"/> Sinusite |
| <input type="checkbox"/> Déficit cognitivo | <input type="checkbox"/> Fibromialgia | <input type="checkbox"/> Insuficiência renal | <input type="checkbox"/> Osteomielite | <input type="checkbox"/> Tuberculose |

Tabagista Ex-tabagista Outras co-morbidades

Etilista Ex-etilista

Mulheres: Menopausa Salpingotripsia Histerectomia Laqueadura tubária

Há quanto tempo toma TLD? (meses)

Comentário sobre o tratamento com TLD

Observação

ID

MEDICAMENTOS USADOS

<input type="checkbox"/> AAS	<input type="checkbox"/> Ciprofibrato	<input type="checkbox"/> Eritropoietina	<input type="checkbox"/> Hidroxizina	<input type="checkbox"/> Metildopa	<input type="checkbox"/> Prometazina
<input type="checkbox"/> Albendazol	<input type="checkbox"/> Ciprofloxacino	<input type="checkbox"/> Espirinolactona	<input type="checkbox"/> Histamina	<input type="checkbox"/> Metoprolol	<input type="checkbox"/> Propranolol
<input type="checkbox"/> Amitriptilina	<input type="checkbox"/> Clindamicina	<input type="checkbox"/> Fenitoína	<input type="checkbox"/> Ibuprofeno	<input type="checkbox"/> Metronidazol	<input type="checkbox"/> Rifampicina
<input type="checkbox"/> Amox+clavulanato	<input type="checkbox"/> Clofazimina	<input type="checkbox"/> Fenobarbital	<input type="checkbox"/> Imipramina	<input type="checkbox"/> Minociclina	<input type="checkbox"/> Risperidona
<input type="checkbox"/> Anlodipino	<input type="checkbox"/> Clonazepam	<input type="checkbox"/> Fenofibrato	<input type="checkbox"/> Insulina	<input type="checkbox"/> Nimesulida	<input type="checkbox"/> Rivaroxabana
<input type="checkbox"/> Atazanavir/Ritonavir	<input type="checkbox"/> Clonidina	<input type="checkbox"/> Ferro	<input type="checkbox"/> Isoconazol	<input type="checkbox"/> Nistatina	<input type="checkbox"/> Salbutamol
<input type="checkbox"/> Atenolol	<input type="checkbox"/> Colchicina	<input type="checkbox"/> Finasterida	<input type="checkbox"/> Isoniazida	<input type="checkbox"/> Nifedipina	<input type="checkbox"/> Sertralina
<input type="checkbox"/> Beclometasona	<input type="checkbox"/> Codêina	<input type="checkbox"/> Fludrocortida	<input type="checkbox"/> Itraconazol	<input type="checkbox"/> Nortriptilina	<input type="checkbox"/> Simvastatina
<input type="checkbox"/> Biogvir	<input type="checkbox"/> Dapsona	<input type="checkbox"/> Flucônazol	<input type="checkbox"/> Ivermectina	<input type="checkbox"/> Ofloxacino	<input type="checkbox"/> Simeticona
<input type="checkbox"/> Biperideno	<input type="checkbox"/> Diazepam	<input type="checkbox"/> Flunarizina	<input type="checkbox"/> Lamivudina	<input type="checkbox"/> Omeprazol	<input type="checkbox"/> Tacrolimus
<input type="checkbox"/> Bromazepam	<input type="checkbox"/> Diclofenaco	<input type="checkbox"/> Fluoxetina	<input type="checkbox"/> Levofloxacino	<input type="checkbox"/> Orfenadrina	<input type="checkbox"/> Tenofovir
<input type="checkbox"/> Captopril	<input type="checkbox"/> Dimenidrinato	<input type="checkbox"/> Furosemida	<input type="checkbox"/> Levotiroxina	<input type="checkbox"/> Oxaciclina	<input type="checkbox"/> Terbinafina
<input type="checkbox"/> CC +Vit D	<input type="checkbox"/> Dipirona	<input type="checkbox"/> Gabapentina	<input type="checkbox"/> Loratadina	<input type="checkbox"/> Paracetamol	<input type="checkbox"/> Tiabendazol
<input type="checkbox"/> Carvedilol	<input type="checkbox"/> Doxazosina	<input type="checkbox"/> Gardenal	<input type="checkbox"/> Lorazepam	<input type="checkbox"/> Penicilina benzatina	<input type="checkbox"/> Timolol col.
<input type="checkbox"/> Cefalexina	<input type="checkbox"/> Doxepina	<input type="checkbox"/> Glibenclamida	<input type="checkbox"/> Losartana	<input type="checkbox"/> Pentoxifilina	<input type="checkbox"/> Vacina
<input type="checkbox"/> Cetoconazol	<input type="checkbox"/> Efavirenz	<input type="checkbox"/> Glicazida	<input type="checkbox"/> Medroxiogest.	<input type="checkbox"/> Pericazina	<input type="checkbox"/> Varfarina
<input type="checkbox"/> Ciclobenzaprina	<input type="checkbox"/> Enalapril	<input type="checkbox"/> Haloperidol	<input type="checkbox"/> Metformina	<input type="checkbox"/> Prednisona	
<input type="checkbox"/> Citalopram	<input type="checkbox"/> Enoxaparina	<input type="checkbox"/> Hidroclorotiazida	<input type="checkbox"/> Meloxicam	<input type="checkbox"/> Pregabalina	

Outros medicamentos

RAM

Corpo como um todo Epistaxe Congestão nasal Desnutrição Desidratação Hiperidrose Dispneia Tosse

Nódulo/Cisto Distensão abdominal Febre Dor Calafrios Dor de garganta Cefaleia Mal-estar

Infecções Apatia Adinamia Agitação Perda de peso Ganho de peso Atrofia de musculatura

Cansaço Fadiga Dificuldade de locomoção Queda Fratura Diminuição de libido

Sistema Nervoso Perda de memória Nervosismo Confusão mental Sonolência Insônia Convulsão

Parestesia Hemiparesia Tremor Tontura Desmaio Depressão Ansiedade

Neuropatia periférica Neuropatia sequelar

Pele Acne Queda de cabelo Alopecia Prurido Descamação Furúnculo Foliculite Ictiose

Pele seca Rash cutâneo Verruga Assadura Dermateite Vitiligo Xantelasma Escurecimento da pele

Sistema Digestivo Esteatose Gastrite Cólica Dispepsia Esofagite Gastroenterite Dor epigástrica

Constipação Diarreia Hiporexia Náusea Boca seca Cárie Dentes em mal estado Dor de dente

Sistema Circulatório Edema MMSS Edema MMII Trombose Embolia Câimbra Varizes Linfangite

Sangue Anemia Hiperglicemia Hiperlipidemia Plaquetopenia BHCG +/US - Reação leucemóide

Sistema Cardiovascular Infarto AVC Taquicardia Bradicardia Hipotensão Hipertensão

Olhos Esclerose de cristalino Glaucoma Catarata Olho seco Prurido nos olhos Lesão retiniana Pteríge

Olhos vermelhos Irritação ocular Lacrimejamento Ardor Blefarite Perda de acuidade visual

Sistema auditivo Otalgia Zumbido no ouvido Déficit auditivo

Sistema Urogenital Disúria Cor da urina alterada Elevação Ureia/Creatinina Nefropatia Impotência Poliúria

Sistema imunológico Esplenomegalia Linfadenopatia

Outras RAM

Houve internação? Motivo da internação

APÊNDICE E -TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) – PROFISSIONAIS DE SAÚDE

Título do estudo: **Eventos Adversos e Fatores Associados em Pacientes com Eritema Nodoso Hansênico em Uso de Talidomida**

Nome do investigador principal: Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Nome da instituição onde será realizada a pesquisa: Hospital Eduardo de Menezes

Endereço: Rua Doutor Cristiano Rezende, 2213 - Bonsucesso, Belo Horizonte - MG, 30622-020

Você está sendo convidado a participar de um estudo sobre a talidomida. Esse medicamento é utilizado para o tratamento de Eritema Nodoso Hansênico (ENH), uma reação da Hanseníase.

Este estudo tem como objetivo identificar e avaliar os eventos adversos que acontecem nos usuários de talidomida, quanto a sua gravidade e frequência. E, também, conhecer o perfil do usuário da talidomida quanto ao sexo, idade, local de residência, motivo do uso e tempo de tratamento e sua relação com o serviço de saúde.

O estudo será realizado no Hospital Eduardo de Menezes, da rede Fhemig, referência em doenças infectocontagiosas.

Você, profissional de saúde que tem contato com os pacientes usuários de talidomida, está sendo convidado a participar desse estudo e responderá a um questionário individual sobre o serviço de saúde prestado.

A participação na pesquisa não trará benefício direto para você. Os dados coletados nessa pesquisa ajudarão a melhorar o conhecimento sobre a talidomida, contribuindo para seu uso adequado. Dessa forma, a pesquisa será benéfica indiretamente a todos os usuários do medicamento, profissionais de saúde e para o Sistema Único de Saúde (SUS) como um todo.

CUSTOS, NÃO REMUNERAÇÃO OU COMPENSAÇÃO

Sua participação neste estudo não terá nenhum custo para você e nem será remunerada.

RISCOS E DESCONFORTOS

O risco desse estudo é o inconveniente para você em interromper sua rotina de trabalho no hospital para responder à entrevista. Além disso, todos os seus dados serão mantidos em sigilo conforme o item a seguir. Você poderá se sentir constrangido durante a entrevista, porém ela será realizada em local reservado.

CONFIDENCIALIDADE

A garantia de sigilo e privacidade dos seus dados, de acordo com as normas brasileiras, será assegurada.

Toda informação obtida durante este estudo, incluindo os registros médicos, dados pessoais e da pesquisa são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo na Fundação Ezequiel Dias – FUNED, fabricante da talidomida no Brasil. Estas informações serão guardadas por pelo menos 20 anos.

Você tem o direito de acessar seus dados junto ao investigador do estudo e pedir correções, caso estes estejam errados ou incompletos.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária; você não é obrigado a participar. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de nenhuma forma, nem deixará de receber o devido tratamento médico.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa – COEP da UFMG, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627, Unidade Administrativa II – 2º andar – Sala 2005, C campus Pampulha – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3409-4592. Email: coep@prpq.ufmg.br.

Este estudo também foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Eduardo de Menezes, que pode ser encontrado no seguinte endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213, Bairro Bonsucesso – Belo Horizonte – MG. Telefone: (31)3328-5084. E-mail: hem.cep@fhemiq.mg.gov.br.

O Investigador Principal deste estudo é a Dra Cristiane Aparecida Menezes de Pádua, que pode ser encontrada no seguinte endereço: Av. Antônio Carlos, 6627 - Campus Pampulha - Belo Horizonte - MG – Brasil, Faculdade de Farmácia/UFMG, Sala 1056 Bloco 2. Telefone: (31)3409-6859. E-mail: campadua@farmacia.ufmg.br.

Os dados coletados serão avaliados pela FUNED. Caso necessário, ligar para o Serviço de Atendimento ao Cliente – SAC no número **0800 283 1980**. Essa ligação é gratuita.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso ao investigador, sua equipe e à FUNED para esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Este estudo foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos e está de acordo com as normas nacionais e internacionais para sua realização. Se você tiver alguma dúvida ou quiser alguma informação adicional sobre seus direitos como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com o Comitê Ética em Pesquisa – COEP/UFMG.

Declaro que li ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para esse estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo, duração, efeitos e riscos previsíveis do estudo, assim como sobre as minhas responsabilidades. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.

Concordo em participar desse estudo e entendo que minha participação é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito.

Receberei uma via assinada deste consentimento.

Identificação do profissional de saúde

Nome	
Documento de identidade nº	
Data de nascimento	
Assinatura	
Data	

Identificação do investigador/pessoa que conduziu a discussão sobre o TCLE

Nome	
Assinatura	
Data	

APÊNDICE F – QUESTIONÁRIO PARA MÉDICOS

1. Nome:	
2. Profissão / ocupação no HEM:	Desde (data):
3. Você já fez algum treinamento a respeito do uso e/ou prescrição de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
3.1 Se sim, quem o ministrou?	
4. Você sabe para quais doenças a talidomida é indicada no Brasil? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
4.1 Quais? (não ler as opções) <input type="checkbox"/> Eritema nodoso hansênico (ENH) reação tipo 2 <input type="checkbox"/> Úlcera aftosa associada à imunodeficiência <input type="checkbox"/> Doença enxerto contra hospedeiro <input type="checkbox"/> Lúpus eritematoso <input type="checkbox"/> Mieloma múltiplo refratário à quimioterapia <input type="checkbox"/> Síndrome Mielodisplásica <input type="checkbox"/> Outra(s):	
5. A talidomida é um medicamento de uso controlado? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
6. Em que tipo de receituário é feita a prescrição de talidomida?	
7. Você possui talonário de notificação de receita próprio? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
8. Qual quantidade de talidomida pode ser prescrita em uma Notificação de Receita?	
9. É assinado um Termo de Responsabilidade/Esclarecimento para o uso da talidomida em pacientes ambulatoriais? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
9.1 Quantas vias?	
10. Quais orientações são passadas para o paciente no momento da consulta?	
11. Quais são os pré-requisitos para prescrição de talidomida para mulheres em idade fértil?	
12. Com relação à prevenção da gravidez, é passada alguma orientação a os pacientes do sexo masculino? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
12.1 Quais?	
13. Você sabe quais são as reações adversas esperadas mais comuns da talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
13.1 Quais?	

14. As reações adversas observadas/relatadas pelos pacientes são registradas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
14.1 Como?
15. Você já notificou alguma reação adversa observada ou relatada por paciente usuário de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
15.1 Como foi feita a notificação?
16. Você já utilizou do serviço de atendimento ao consumidor – SAC da FUNED? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
16.1 Por qual motivo?
17. Você sabe que existe uma legislação específica que regulamenta o uso, fabricação, prescrição e dispensação de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

APÊNDICE G – QUESTIONÁRIO PARA FARMÁCIA

1. Nome:	
2. Profissão / ocupação no HEM	Desde (data):
3. Você já fez algum treinamento a respeito do uso e/ou dispensação de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
3.1 Se sim, quem o ministrou?	
4. Você sabe para quais doenças a talidomida é indicada no Brasil? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
4.1 Quais? (não ler as opções)	
<input type="checkbox"/> Eritema nodoso hansênico (ENH) reação tipo 2	
<input type="checkbox"/> Úlcera aftosa associada à imunodeficiência	
<input type="checkbox"/> Doença enxerto contra hospedeiro	
<input type="checkbox"/> Lúpus eritematoso	
<input type="checkbox"/> Mieloma múltiplo refratário à quimioterapia	
<input type="checkbox"/> Síndrome Mielodisplásica	
<input type="checkbox"/> Outra(s):	
5. A talidomida é um medicamento de uso controlado? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
6. Em que tipo de receituário é feita a prescrição de talidomida?	
7. Qual quantidade de talidomida pode ser prescrita em uma Notificação de Receita?	
8. É assinado um Termo de Responsabilidade/Esclarecimento para o uso da talidomida em pacientes ambulatoriais? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
8.1 Quantas vias?	
9. Como é feito o credenciamento do estabelecimento de dispensação de talidomida?	
10. Como é feito o cadastro dos pacientes usuários de talidomida?	
11. Quais orientações são passadas ao paciente no momento da dispensação?	
12. Com relação à prevenção da gravidez, é passada alguma orientação a os pacientes do sexo masculino? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
12.1 Quais?	
13. Você sabe quais são as reações adversas esperadas mais comuns da talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
13.1 Quais?	
14. As reações adversas observadas/relatadas pelo paciente são registradas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	

14.1 Como?
15. Você já notificou alguma reação adversa observada ou relatada por paciente usuário de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
15.1 Como foi feita a notificação?
16. Você já utilizou do serviço de atendimento ao consumidor – SAC da FUNED? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
16.1 Por qual motivo?
17. Como é feito o preenchimento do cartucho de talidomida no momento da dispensação?
18. Nos casos de prescrições que necessitem de quantidade de comprimidos diferente da que vem nos cartuchos, como você procede?
19. Como são feitos a escrituração e o balanço da talidomida no HEM?
20. Você já recebeu devolução de talidomida por algum motivo? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não
20.1 Como você procedeu?
21. Como é feito o descarte de talidomida?
22. Você sabe que existe uma legislação específica que regulamenta o uso, fabricação, prescrição e dispensação de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não

APÊNDICE H – QUESTIONÁRIO PARA ENFERMAGEM

1. Nome:	
2. Profissão / ocupação no HEM:	Desde (data):
3. Você já fez algum treinamento a respeito do uso e/ou prescrição de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
3.1 Se sim, quem o ministrou?	
4. Quais são as queixas mais comuns dos pacientes com ENH? <input type="checkbox"/> Eventos adversos <input type="checkbox"/> Adesão ao tratamento <input type="checkbox"/> Acesso ao serviço de saúde <input type="checkbox"/> Outros:	
5. A enfermagem passa alguma orientação ao paciente com ENH sobre seu tratamento? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
5.1 Quais?	
6. Você sabe quais são as reações adversas esperadas mais comuns da talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
6.1 Quais?	
7. As reações adversas observadas/relatadas pelos pacientes são registradas? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
7.1 Como?	
8. Você já notificou alguma reação adversa observada ou relatada por paciente usuário de talidomida? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
8.1 Como foi feita a notificação?	
9. Você já utilizou do serviço de atendimento ao consumidor – SAC da FUNED? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
9.1 Por qual motivo?	

**APÊNDICE I – LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS
COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS
PACIENTES**

Sistema do corpo	Autorrelato		Registro em Prontuário	
	Eventos adversos	n=110	%	n=110
Corpo como um todo				
Ganho de peso	73	66,4	1	0,9
Dor	61	55,5	93	84,6
Cefaleia	42	38,2	12	10,9
Febre	36	32,7	52	47,3
Mal-estar	33	30,0	22	20,0
Cansaço	20	18,2	9	8,2
Infecções	16	14,6	78	70,9
Perda de peso	15	13,6	6	5,5
Fadiga	3	2,7	4	3,6
Apatia	3	2,7	3	2,7
Nódulo/cisto	1	0,9	8	7,3
Dificuldade para falar	1	0,9	0	0,0
Rosto vermelho a noite	1	0,9	0	0,0
Estresse	1	0,9	0	0,0
Distensão abdominal	0	0,0	7	6,4
Calafrios	0	0,0	7	6,4
Desidratação	0	0,0	3	2,7
Hipocorado	0	0,0	3	2,7
Logorreico	0	0,0	2	1,8
Poliqueixoso	0	0,0	2	1,8
Inflamação	0	0,0	2	1,8
Desnutrição	0	0,0	1	0,9
Deficiência de vitamina D	0	0,0	1	0,9
Sistema Nervoso				
Parestesia	95	86,4	91	82,7
Sonolência	85	77,3	5	4,6
Tremor	67	60,9	12	10,9
Ansiedade	59	53,6	6	5,5
Agitação	51	46,4	2	1,8
Tontura	46	41,8	11	10,0
Insônia	21	19,1	4	3,6
Desmaio	15	13,6	1	0,9
Nervosismo	14	12,7	3	2,7
Depressão	5	4,6	7	6,4
Convulsão	3	2,7	1	0,9
Perda de memória	1	0,9	3	2,7
Hemiparesia	1	0,9	2	1,8
Neuropatia sensitiva	1	0,9	1	0,9
Neuropatia sequelar	0	0,0	42	38,2
Agitação	0	0,0	2	1,8
Confusão mental	0	0,0	2	1,8
"Agonia na mente"	0	0,0	1	0,9

LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES (continuação)

Sistema do corpo	Autorrelato		Registro em Prontuário	
	n=110	%	n=110	%
Eventos adversos				
Alucinações auditivas	0	0,0	1	0,9
Transtorno de humor	0	0,0	1	0,9
Neurólise	0	0,0	1	0,9
Sistema Tegumentar				
Pele seca	105	95,5	88	80,0
Descamação	54	49,1	31	28,2
Prurido	25	22,7	25	22,7
Queda de cabelo	1	0,9	4	3,6
Dermatite	0	0,0	16	14,6
Verruga	0	0,0	5	4,6
Escurecimento da pele	0	0,0	5	4,6
Acne	0	0,0	4	3,6
Alopecia	0	0,0	4	3,6
Furúnculo	0	0,0	4	3,6
Xantelasma	0	0,0	4	3,6
Ceratose actínica	0	0,0	3	2,7
Foliculite	0	0,0	2	1,8
Vitiligo	0	0,0	2	1,8
Ictiose	0	0,0	1	0,9
Rash cutâneo	0	0,0	1	0,9
Assadura	0	0,0	1	0,9
Dermatofibroma	0	0,0	1	0,9
Sistema Digestório				
Constipação	40	36,4	6	5,5
Náusea	21	19,1	6	5,5
Aumento do apetite	12	10,9	0	0,0
Hiporexia	10	9,1	13	11,8
Diarreia	8	7,3	6	5,5
Boca amarga	6	5,5	1	0,9
Distensão abdominal	4	3,6	0	0,0
Gastrite	2	1,8	0	0,0
Vômito	1	0,9	7	6,4
Dor epigástrica	1	0,9	6	5,5
Dentes em mal estado	1	0,9	4	3,6
Dispepsia	1	0,9	1	0,9
Gases	1	0,9	0	0,0
Cárie	0	0,0	11	10,0
Esteatose	0	0,0	3	2,7
Dor de dente	0	0,0	3	2,7
Gastroenterite	0	0,0	2	1,8
Periodontopatia	0	0,0	2	1,8
Cólica	0	0,0	1	0,9
Alteração hepática	0	0,0	1	0,9
Hepatomegalia	0	0,0	1	0,9

LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES (continuação)

Sistema do corpo	Autorrelato		Registro em Prontuário	
	n=110	%	n=110	%
Eventos adversos				
Hepatite medicamentosa	0	0,0	1	0,9
Hepatite reacional	0	0,0	1	0,9
Boca seca	0	0,0	1	0,9
Sangramento bucal	0	0,0	1	0,9
Queilite angular	0	0,0	1	0,9
Sistema Circulatório				
Taquicardia	34	30,9	4	3,6
Edema de membros inferiores	25	22,7	70	63,6
Hipotensão	19	17,3	2	1,8
Edema de membros superiores	11	10,0	27	24,6
Trombose	7	6,4	10	9,1
Hipertensão	5	4,6	5	4,6
Bradycardia	3	2,7	2	1,8
Acidente vascular cerebral	2	1,8	1	0,9
Plaquetopenia	2	1,8	0	0,0
Varizes	1	0,9	4	3,6
Pressão oscilando	1	0,9	0	0,0
Edema facial	0	0,0	5	4,6
Embolia	0	0,0	2	1,8
Linfangite	0	0,0	1	0,9
Ateromatose aórtica	0	0,0	1	0,9
Sistema Endócrino				
Hiperglicemia	11	10,0	18	16,4
Hiperlipidemia	9	8,2	8	7,3
Hiperidrose	4	3,6	5	4,6
Diminuição de libido	1	0,9	1	0,9
BHCG+/US-	0	0,0	1	0,9
Sistema Hematopoiético				
Anemia	1	0,9	21	19,1
Reação leucemoide	0	0,0	2	1,8
Hepercalemia	0	0,0	1	0,9
Hipoalbuminemia	0	0,0	1	0,9
Hiponatremia	0	0,0	1	0,9
Eosinofilia	0	0,0	1	0,9
Leucocitose	0	0,0	1	0,9
Sistema Sensorial				
Perda de acuidade visual	12	10,9	32	29,1
Déficit auditivo	4	3,6	4	3,6
Zumbido no ouvido	3	2,7	4	3,6
Catarata	2	1,8	27	24,6
Fotofobia	2	1,8	0	0,0
Olho seco	1	0,9	3	2,7

LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES (continuação)

Sistema do corpo	Autorrelato		Registro em Prontuário	
	n=110	%	n=110	%
Eventos adversos				
Glaucoma	1	0,9	2	1,8
Calor	1	0,9	1	0,9
Frio	1	0,9	0	0,0
Hiperemia ocular	0	0,0	17	15,5
Prurido nos olhos	0	0,0	13	11,8
Lacrimejamento	0	0,0	13	11,8
Ardor nos olhos	0	0,0	13	11,8
Pterígeo nasal	0	0,0	7	6,4
Irritação ocular	0	0,0	4	3,6
Lesão retiniana	0	0,0	3	2,7
Esclerose de cristalino	0	0,0	2	1,8
Secreção nos olhos	0	0,0	2	1,8
Blefarite	0	0,0	2	1,8
Fotodano	0	0,0	2	1,8
Edema palpebral	0	0,0	2	1,8
Retinopatia diabética	0	0,0	1	0,9
Melanose conjuntival	0	0,0	1	0,9
Sensação de tampão no ouvido	0	0,0	1	0,9
Otalgia	0	0,0	1	0,9
Dificuldade para falar	0	0,0	1	0,9
Sistema Genito-Urinário				
Impotência	29	26,4	1	0,9
Nefropatia	2	1,8	3	2,7
Poliúria	2	1,8	3	2,7
Elevação de ureia/creatinina	1	0,9	2	1,8
Disuria	0	0,0	5	4,6
Cor da urina alterada	0	0,0	3	2,7
Hematúria	0	0,0	2	1,8
Baixa filtração glomerular	0	0,0	1	0,9
Sistema Imunológico				
Alergia	1	0,9	4	3,6
Linfadenopatia	0	0,0	6	5,5
Esplenomegalia	0	0,0	1	0,9
Sistema Respiratório				
Falta de ar	3	2,7	12	10,9
Tosse	1	0,9	7	6,4
Catarro ressecado	1	0,9	0	0,0
Dor de garganta	0	0,0	3	2,7
Congestão nasal	0	0,0	2	1,8
Coriza	0	0,0	2	1,8
Congestão pulmonar	0	0,0	2	1,8
Epistaxe	0	0,0	2	1,8
Rouquidão	0	0,0	1	0,9

LISTA COMPLETA DE EVENTOS ADVERSOS COLETADOS NAS ENTREVISTAS E PRONTUÁRIOS DOS PACIENTES (continuação)

Pigarro	0	0,0	1	0,9
Sistema Músculo-Esquelético				
Fraqueza	68	61,8	27	24,6
Dificuldade de locomoção	2	1,8	8	7,3
Fratura	1	0,9	3	2,7
Atrofia de musculatura	0	0,0	2	1,8
Queda	4	3,6	2	1,8
Cãimbra	12	10,9	27	24,6
Espasmo	3	2,7	0	0,0

**APÊNDICE J – LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS
REGISTRADOS EM PRONTUÁRIOS**

Medicamento	Número de registros	%
Prednisona	82	74,6
Carbonato de Ca +Vitamina D	57	51,8
Amitriptilina	41	37,3
Omeprazol	35	31,8
Amox+clavulanato	31	28,2
Medroxiprogest.	26	23,6
Losartana	21	19,1
Ácido acetilsalicílico	20	18,2
Ivermectina	19	17,3
Clofazimina	18	16,4
Hidroclorotiazida	17	15,5
Metformina	16	14,6
Gabapentina	14	12,7
Rifampicina	14	12,7
Dipirona	13	11,8
Ciprofloxacino	12	10,9
Dapsona	12	10,9
Penicilina benzatina	12	10,9
Terbinafina	10	9,1
Pentoxifilina	9	8,2
Cefalexina	8	7,3
Varfarina	8	7,3
Cetoconazol	7	6,4
Paracetamol	7	6,4
Enoxaparina	6	5,5
Furosemida	6	5,5
Ofloxacino	6	5,5
Sinvastatina	6	5,5
Clonazepam	5	4,6
Glibenclamida	5	4,6
Atenolol	4	3,6
Carvedilol	4	3,6
Codeína	4	3,6
Diazepam	4	3,6
Enalapril	4	3,6
Fluconazol	4	3,6
Ibuprofeno	4	3,6
Insulina	4	3,6
Itraconazol	4	3,6
Loratadina	4	3,6
Nimesulida	4	3,6
Propranolol	4	3,6
Anlodipino	3	2,7

LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS REGISTRADOS EM
PRONTUÁRIOS (continuação)

Medicamento	n	%
Ceftriaxona	3	2,7
Espirinolactona	3	2,7
Ferro	3	2,7
Hidroxizina	3	2,7
Levotiroxina	3	2,7
Minociclina	3	2,7
Pregabalina	3	2,7
Vacina	3	2,7
Aciclovir	2	1,8
Albendazol	2	1,8
Biovir	2	1,8
Captopril	2	1,8
Citalopram	2	1,8
Ciprofibrato	2	1,8
Clindamicina	2	1,8
Diclofenaco	2	1,8
Fenobarbital	2	1,8
Finasterida	2	1,8
Flunarizina	2	1,8
Fluoxetina	2	1,8
Haloperidol	2	1,8
Levofloxacino	2	1,8
Oxaciclina	2	1,8
Rivaroxabana	2	1,8
Salbutamol	2	1,8
Simeticona	2	1,8
Atazanavir/Ritonavir	1	0,9
Azitromicina	1	0,9
Beclometasona	1	0,9
Biperideno	1	0,9
Ciclo 21	1	0,9
Ciclobenzaprina	1	0,9
Cloranfenicol	1	0,9
Clonidina	1	0,9
Colchicina	1	0,9
Dimenidrinato	1	0,9
Doxazosina	1	0,9
Doxepina	1	0,9
Efavirenz	1	0,9
Eritropoietina	1	0,9
Fenitoína	1	0,9
Fenofibrato	1	0,9
Genfibrozila	1	0,9
Glicazida	1	0,9
Imipramina	1	0,9

LISTA COMPLETA DE MEDICAMENTOS REGISTRADOS EM PRONTUÁRIOS (continuação)

Medicamento	n	%
Isoniazida	1	0,9
Lamivudina	1	0,9
Lorazepam	1	0,9
Metildopa	1	0,9
Metilprednisona	1	0,9
Metoprolol	1	0,9
Metronidazol	1	0,9
Nistatina	1	0,9
Nifedipina	1	0,9
Nortriptilina	1	0,9
Orfenadrina	1	0,9
Periciazina	1	0,9
Prometazina	1	0,9
Risperidona	1	0,9
Tacrolimus	1	0,9
Tenofovir	1	0,9
Tiabendazol	1	0,9
Total	690	

**APÊNDICE K – LISTA COMPLETA DE CO-MORBIDADES
APRESENTADAS PELOS PACIENTES**

Co-morbidade	n=110	%
Hipertensão arterial	33	30,0
Diabetes mellitus	17	15,5
Artralgia	9	8,2
Depressão	7	6,4
Insuficiência venosa	6	5,5
Distúrbio psiquiátrico	5	4,5
Erisipela	5	4,5
Artrite	4	3,6
Artrose	4	3,6
Insuficiência renal	4	3,6
Insuficiência cardíaca	4	3,6
Fibromialgia	3	2,7
Hepatite	3	2,7
Hipotireoidismo	3	2,7
Obesidade	3	2,7
Osteomielite	3	2,7
Tuberculose	3	2,7
Cardiopatía	3	2,7
Bronquite	2	1,8
Déficit cognitivo	2	1,8
Doença de Chagas	2	1,8
Epilepsia	2	1,8
HIV	2	1,8
Problema pulmonar	2	1,8
Sinusite	2	1,8
Cardiomegalia	2	1,8
Arritmia	1	0,9
Hérnia de disco	1	0,9
Labirintite	1	0,9
Nefrolitíase	1	0,9
Neurofibromatose	1	0,9
Osteoporose	1	0,9
Bócio	1	0,9
Sífilis	1	0,9

ANEXO A – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – COEP/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO EM USO DE TALIDOMIDA

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54594916.4.0000.5149

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Fundação Ezequiel Dias

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.549.441

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo observacional transversal, que utilizará questionários a serem aplicados a pacientes com hanseníase que apresentem a forma de eritema nodoso e que utilizem talidomida para tratamento. Segundo os proponentes, a talidomida é o medicamento de primeira escolha em casos de eritema nodoso hansênico, sendo produzida no Brasil apenas pela Fundação Ezequiel Dias e dispensada principalmente pelo Hospital Eduardo de Menezes, da rede Fhemig. Devido aos graves eventos adversos que podem ocorrer nos pacientes usuários de talidomida, torna-se muito importante a farmacovigilância desse medicamento. Com isso, o estudo pretende conhecer melhor o perfil dos pacientes usuários de talidomida, quanto a aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e, principalmente, estimar a frequência de eventos adversos que acometem esses pacientes durante seu tratamento com a talidomida.

O estudo prevê a inclusão de 100 pacientes, a serem recrutados no Hospital Eduardo de Menezes. Os profissionais de saúde envolvidos com os pacientes usuários de talidomida também serão convidados a participar do estudo, sendo pelo menos, 3 médicos, incluindo residentes, 2 enfermeiras, 2 técnicos em enfermagem e 3 farmacêuticos, podendo chegar a 50 participantes.

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.549.441

Objetivo da Pesquisa:

O Objetivo Primário da pesquisa é estimar a frequência e identificar fatores associados aos eventos adversos (EA) do uso da talidomida por pacientes com ENH. Como objetivos secundários são mencionados os seguintes itens: - Descrever as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas e aquelas associadas à utilização do serviço de saúde.- Avaliar a aplicabilidade da RDC 11/201117 no serviço de atendimento ambulatorial do HEM, na perspectiva dos pacientes e dos profissionais de saúde, no que se refere, principalmente, à prescrição, dispensação, farmacovigilância, entre outros itens da legislação. - Identificar como é feito o gerenciamento dos riscos relacionados ao uso da talidomida.- Quantificar e classificar os EA encontrados quanto à sua gravidade (graves ou não-graves) e, se possível, determinar a causalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O risco mencionado no Formulário de Informações Básicas é a maior permanência no hospital para responder à entrevista. Os benefícios citados estão assim descritos: Geração de dados sobre eventos adversos durante a pós-comercialização de talidomida; Conscientizar pacientes e profissionais de saúde quanto ao uso adequado da talidomida; Início de farmacovigilância ativa de talidomida; Integração das ações da Funed com demais órgãos da saúde (SES-MG, Ministério da Saúde); Mitigar riscos evitáveis associados ao uso de talidomida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante para a farmacovigilância de um medicamento muito importante para tratamento de pacientes com hanseníase e que deve ser melhor avaliado quanto a seus efeitos adversos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os seguintes documentos: Formulário de Informações Básicas, Parecer da Câmara Departamental, Folha de Rosto, Termo de compromisso, TCLE direcionado aos pacientes e TCLE direcionado aos profissionais de Saúde. Uma carta resposta à diligência foi incluída na documentação, explicitando as correções realizadas conforme recomendações do parecer da versão anterior.

Recomendações:

Gentileza acrescentar no TCLE direcionado aos profissionais, na parte de riscos e desconfortos: "Você poderá se sentir constrangido durante a entrevista, porém ela será realizada em local

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005
Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.549.441

reservado.” Corrigir também a grafia da palavra incoNveniente nos dois TCLEs.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Somos favoráveis à aprovação do projeto EVENTOS ADVERSOS E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO EM USO DE TALIDOMIDA da pesquisadora Profa. Cristiane Aparecida de Menezes

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Considerações Finais a critério do CEP:

Tendo em vista a legislação vigente (Resolução CNS 466/12), o COEP-UFMG recomenda aos Pesquisadores: comunicar toda e qualquer alteração do projeto e do termo de consentimento via emenda na Plataforma Brasil, informar imediatamente qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento da pesquisa (via documental encaminhada em papel), apresentar na forma de notificação relatórios parciais do andamento do mesmo a cada 06 (seis) meses e ao término da pesquisa encaminhar a este Comitê um sumário dos resultados do projeto (relatório final).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	545949164aprovacao.pdf	18/05/2016 15:52:27	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_680395.pdf	10/05/2016 21:15:59		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pacientes_v2.docx	10/05/2016 21:14:56	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissionais_de_Saude_v2.docx	10/05/2016 21:14:42	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II

CEP: 31.270-901

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



Continuação do Parecer: 1.549.441

Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EA_Talidomida_v2.docx	10/05/2016 21:13:24	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	10/05/2016 21:11:29	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	29/03/2016 14:00:49	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Outros	ProjetoTalidomida_Parecer_Farmacia_Social.pdf	28/03/2016 21:58:48	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/03/2016 21:56:51	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 24 de Maio de 2016

Assinado por:

Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592

E-mail: coep@prpq.ufmg.br

ANEXO B – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EVENTOS ADVERSOS E FATORES ASSOCIADOS EM PACIENTES COM ERITEMA NODOSO HANSÊNICO EM USO DE TALIDOMIDA

Pesquisador: Cristiane Aparecida Menezes de Pádua

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 54594916.4.3001.5124

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Patrocinador Principal: Fundação Ezequiel Dias

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.628.456

Apresentação do Projeto:

A Hanseníase é uma doença endêmica no Brasil e apresenta como uma de suas reações o Eritema Nodoso Hansênico (ENH). O tratamento de primeira escolha do ENH, caso não haja contraindicação, é a talidomida. Atualmente, no Brasil, o único fabricante desse medicamento é a Fundação Ezequiel Dias e a principal unidade de dispensação em Minas Gerais é o Hospital Eduardo de Menezes, da rede Fhemig. Os pacientes com ENH são atendidos mensalmente no ambulatório de dermatologia do hospital, onde recebem atendimento clínico, prescrição do tratamento e têm acesso ao tratamento, dispensado pela farmácia do próprio hospital. Devido aos graves eventos adversos que podem ocorrer nos pacientes usuários de talidomida, torna-se muito importante a farmacovigilância desse medicamento. Esse estudo pretende conhecer melhor o perfil dos pacientes usuários de talidomida, quanto a aspectos epidemiológicos, clínicos e terapêuticos e, principalmente, estimar a frequência de eventos adversos que acometem esses pacientes durante seu tratamento com a talidomida.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Estimar a frequência e identificar fatores associados aos eventos adversos (EA) do uso da talidomida por pacientes com ENH.

Objetivo Secundário: Descrever as variáveis sociodemográficas, clínicas e terapêuticas e aquelas

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@fhemig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.628.456

associadas à utilização do serviço de saúde. Avaliar a aplicabilidade da RDC 11/2011 no serviço de atendimento ambulatorial do HEM, na perspectiva dos pacientes e dos profissionais de saúde, no que se refere, principalmente, à prescrição, dispensação, farmacovigilância, entre outros itens da legislação. Identificar como é feito o gerenciamento dos riscos relacionados ao uso da talidomida. Quantificar e classificar os EA encontrados quanto à sua gravidade (graves ou não-graves) e, se possível, determinar a causalidade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Pacientes: maior permanência no hospital para responder à entrevista.

Profissionais de saúde: interrupção da rotina de trabalho no hospital para responder à entrevista.

Benefícios: Geração de dados sobre eventos adversos durante a pós-comercialização de talidomida; Conscientizar pacientes e profissionais de saúde quanto ao uso adequado da talidomida; Início de farmacovigilância ativa de talidomida; Integração das ações da Funed com demais órgãos da saúde (SES-MG, Ministério da Saúde); Mitigar riscos evitáveis associados ao uso de talidomida.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de uma pesquisa de relevância institucional, científica e acadêmica.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador informou e inseriu corretamente toda a documentação referente à pesquisa (TCLE, projeto de pesquisa, folha de rosto, carta de aprovação do CEP da UFMG, termo de compromisso).

Recomendações:

Recomendo que a pesquisadora inclua o endereço e contato do CEP Eduardo de Menezes nos dois modelos de TCLE (usuários e profissionais).

Recomendo também que seja inserido o telefone de contato e e-mail da pesquisadora.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	545949164aprovacao.pdf	18/05/2016 15:52:27	Telma Campos Medeiros Lorentz	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_680395.pdf	10/05/2016 21:15:59		Aceito

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213

Bairro: Bonsucesso

CEP: 30.622-020

UF: MG

Município: BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3328-5084

Fax: (31)3328-5006

E-mail: hem.cep@themig.mg.gov.br

HOSPITAL EDUARDO DE
MENEZES/ HEM/ FHEMIG



Continuação do Parecer: 1.628.456

TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pacientes_v2.docx	10/05/2016 21:14:56	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissionais_de_Saude_v2.docx	10/05/2016 21:14:42	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EA_Talidomida_v2.docx	10/05/2016 21:13:24	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Outros	CARTA_RESPOSTA.docx	10/05/2016 21:11:29	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_680395.pdf	29/03/2016 14:01:21		Aceito
Outros	Termo_de_compromisso.pdf	29/03/2016 14:00:49	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Outros	ProjetoTalidomida_Parecer_Farmacia_Social.pdf	28/03/2016 21:58:48	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	28/03/2016 21:56:51	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Profissionais_de_Saude.docx	17/03/2016 22:03:45	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_Pacientes.docx	17/03/2016 22:03:35	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_EA_Talidomida.docx	17/03/2016 22:03:06	Cristiane Aparecida Menezes de Pádua	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 08 de Julho de 2016

Assinado por:
JADER BERNARDO CAMPOMIZZI
(Coordenador)

Endereço: Av. Dr.Cristiano Rezende, 2213
Bairro: Bonsucesso **CEP:** 30.622-020
UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE
Telefone: (31)3328-5084 **Fax:** (31)3328-5006 **E-mail:** hem.cep@fhemig.mg.gov.br