



# FARMACOTERAPÊUTICA

Centro Brasileiro de Informação sobre Medicamentos  
CEBRIM  
Conselho Federal de Farmácia - CFF

Ano VIII - Número 03  
ago/2003 a set/2003  
ISSN 1413-9626

## Talidomida: um medicamento controverso

Apresentamos, abaixo, um texto que discute a reintrodução da talidomida na terapêutica de algumas doenças, entre elas a hanseníase, o câncer e a AIDS. Apesar de não ser um documento oficial da Organização Mundial da Saúde (OMS), foi desenvolvido por um técnico que faz parte do Grupo de Hanseníase da OMS, e publicado no *WHO Pharmaceutical Newsletter*, revista desta organização.

(\*)

O nosso propósito é gerar uma discussão sobre a utilização da talidomida para estas doenças, as vantagens de sua aplicação na terapêutica e se os benefícios prevalecem sobre os riscos inerentes ao seu uso. Isto se justifica, porque, no Brasil, este medicamento faz parte do

programa do Ministério da Saúde para eliminação da hanseníase, no País. Segundo a Portaria 1.073/GM, de 26 de setembro de 2000, que estabelece as Instruções Normativas para o Controle e Eliminação da Hanseníase, “recomenda-se o uso de talidomida, na dose de 100 a 400 mg, conforme avaliação clínica, para reações do tipo II (eritema nodoso hansenótico).” (\*\*)

Existem outros documentos sobre a talidomida que devem ser considerados. É importante avaliar, continuamente, ancorado por literatura técnico-científica independente e de qualidade, a validade de utilização de um medicamento, buscando uma terapêutica mais racional para o paciente.

## O retorno da talidomida: novos usos e preocupações renovadas

Dr V. Pannikar

Gerente médico, Doenças Contagiosas (Grupo da Hanseníase), OMS

### História

A talidomida, ou á-(N-fitalimido) glutarimida, era comercializada, em 1957, para náusea, no início da gravidez, e, logo, se tornou o ‘fármaco de escolha para tratar mulheres grávidas’. Foi introduzida para o uso geral, no ano seguinte, e amplamente prescrita na Europa, Austrália, Ásia, África e na América.<sup>1</sup> Supunha-se que o fármaco era inofensivo e não foi estabelecida uma dose letal.<sup>2</sup> Contudo, no início dos anos 60, houve o que poderia ser descrito como o pior caso da negligência farmacêutica – descobriu-se que o fármaco estava associado a uma anormalidade congênita, provocando defeitos graves em recém-nascidos de mulheres que usaram a talidomida, durante a gravidez.

Mais de 10.000 casos de defeitos congênitos pela exposição à talidomida foram relatados em mais de 46 países. Crianças nasceram com ausência (amelia) ou com anormalidade (focomelia) das pernas, braços, pés e mãos; defeitos na medula espinhal; fissura no lábio ou palato; ausência ou anormalidade no ouvido externo; coração, rins, anormalidades genitais e formação anormal do sistema digestivo. Estima-se que 40% das vítimas da talidomida morreram dentro do primeiro ano de vida.<sup>3</sup> Hoje são aproximadamente 5.000 sobreviventes da talidomida.<sup>1</sup> A ‘síndrome da talidomida’ provocou uma resposta mundial.

Sistemas de monitoramento e segurança foram instalados para prevenir que outra tragédia como esta acontecesse novamente e o fármaco foi retirado do mercado, em muitos países, em 1961.

### A talidomida na hanseníase

Poucos anos mais tarde, entretanto, a talidomida foi reintroduzida na terapêutica para o tratamento de uma complicação da hanseníase, denominada eritema nodoso hansenótico (ENH). Embora as evidências não estivessem totalmente estabelecidas, tão logo o fármaco foi anunciado como o de escolha para as reações de ENH em hanseníase, as autoridades reguladoras concederam isenção de licença e permitiram aos médicos obter suprimentos limitados de talidomida, sob controle restrito, para uso em pacientes específicos. A efetividade da talidomida em minimizar sintomas do ENH foi principalmente devida à sua ação antipirética. Sua eficácia no controle de neurite, a maior causa de incapacidade permanente em hanseníase, é limitada.

Vários estudos controlados, realizados, nos anos 70, demonstraram que a prednisolona é mais eficaz no controle do ENH e neurite associada.<sup>4-6</sup> Adicionalmente, foi demonstrado que a clofazimina, um fármaco contra

(\*) – Pannikar V. The return of thalidomide: new uses and renewed concerns. *WHO Pharmaceutical Newsletter* 2003; 2:11-2.

(\*\*) – Ministério da Saúde. Normas Técnicas para Eliminação da Hanseníase no Brasil. Brasília, 2001. Disponível em: <http://dtr2001.saude.gov.br/sps/areastecnicas/atds/home.htm>

hanseníase introduzido em uma menor escala no início dos anos 60, tinha ação antiinflamatória. Estudos mostraram que a clofazimina seria o fármaco de escolha para o tratamento de reações crônicas recorrentes de ENH, bem como apresentava efeito contra a hanseníase e suas reações. Além disso, enquanto quase a totalidade dos pacientes que receberam talidomida sofreu recaída, depois da descontinuação do fármaco, nenhum dos pacientes tratados com clofazimina apresentou novas reações de ENH.<sup>9-11</sup> A clofazimina é, atualmente, um componente da terapia com multidrogas (TMD), introduzida pela OMS, em 1981, como o tratamento padrão para hanseníase. A presença de clofazimina na combinação reduziu significativamente a freqüência mundial e severidade de reações de ENH.<sup>12,13</sup>

Hoje, o ENH é uma complicação rara, limitada a uma pequena parcela de pacientes multibacilares. A maioria das reações de ENH é de natureza branda e não requer nenhum tratamento específico, exceto com algum analgésico ou antipirético. Nos casos dolorosos, associado à neurite, o fármaco de escolha é a prednisolona e, para reações crônicas recorrentes, a clofazimina.

### A talidomida para outras indicações

Os pontos acima demonstram que não há lugar para a talidomida no tratamento da hanseníase. Contudo, muitas vezes, esta doença é usada como porta de entrada para reintrodução da talidomida para muitas outras indicações. Milhões de esquemas terapêuticos são prescritos anualmente e quase todos são para doenças que não a hanseníase, incluindo câncer e AIDS. Existem ensaios clínicos limitados, demonstrando a eficácia da talidomida em outras doenças.<sup>14,15</sup> **Cada doença deve ser avaliada particularmente, e a talidomida deve ser utilizada, seguindo restrições rigorosas com relação à disponibilidade. Adicionalmente, deve haver um sistema de monitoramento adequado.** Não há justificativa para a extrapolação de dados do sistema de monitoramento da hanseníase para outras enfermidades. **A comunidade médica que defende o uso da talidomida para outras doenças deveria justificá-lo.** Eles não podem fundamentar suas ações em estudos de hanseníase que são qualquer coisa, menos exaustivos.

### Conclusão

Hoje, um grande número de bebês vítimas da talidomida continua a nascer a cada ano,<sup>16-18</sup> possivelmente, devido à regulamentação insuficiente e ao seu uso difundido sob supervisão inadequada. No Brasil, que tem mais de 1.000 vítimas da talidomida registradas, o último caso

oficialmente conhecido ocorreu, em 1995.<sup>19,20</sup> Há evidências de que uma segunda geração de bebês com deformidades similares estão nascendo de vítimas da talidomida.<sup>21,22</sup> Nos EUA, a indústria *Celgene Corporation* obteve aprovação, junto à FDA (*Food and Drug Administration*), desde 1998, para a comercialização do fármaco para manifestações cutâneas do Eritema Nodoso Hansenótico (ENH) moderado a severo.

Na União Européia, a companhia norte-americana *Phamion Corporation* e sua rival francesa *Laphal* garantiram tanto a condição de medicamento órfão (\*) como sua comercialização para terapia de mielomas múltiplos e para ENH. Atualmente, a União Européia está discutindo sobre o relançamento da talidomida. Qualquer que seja o resultado dessas discussões, não se pode cessar a ênfase de que qualquer benefício potencial com o uso da talidomida deva ser equilibrado com sua toxicidade conhecida, o acompanhamento ético e restrições legais de seu uso. A experiência mostra que é praticamente impossível desenvolver e implementar um mecanismo de vigilância perfeitamente seguro para combater o uso abusivo da talidomida.

### Referências:

1. Thalidomide Victims Association of Canada. What is Thalidomide? TVAC. 1999. September 01. Disponível em: <http://www.thalidomide.ca>
2. James JS. (ATN) Thalidomide and HIV: Background. AIDS Treatment News Issue 1993. 179, July 23. Disponível em: <http://www.aegis.com/pubs/atn/1993/ATN17902.html>
3. Lenz W. The History of Thalidomide. TVAC: Thalidomide Victims Association of Canada, 1999 September 01. Disponível em: <http://www.thalidomide.ca>
4. Dharmendra. Leprosy Volume 1. Bombay, India: Kothari Medical Publishing House; 1978.
5. WHO. The final push strategy to eliminate leprosy a public health problem, questions & answers. 2<sup>nd</sup> ed. Geneva: WHO; 2003.
6. Ramu G, Iyer CG. Treatment of reactions in leprosy. In: Chatterjee BR, editor. A window on leprosy. Published by Gandhi Memorial Leprosy Foundation; 1978.
7. Browne SG. B 663 – possible anti-inflammatory action in lepromatous leprosy. *Leprosy Review*, 1965; 36:9.
8. Waters MFR. Transactions of the Ninth International Leprosy Congress. *International Journal of Leprosy* 1968; 36: 560.
9. Iyer CG et al. WHO coordinated short term double blind trial with thalidomide on the treatment of acute lepra reactions in male lepromatous cases. *Bull World Health Org* 1971; 45: 719.
10. Iyer CG, Ramu G. An open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction using thalidomide as a control drug. *Leprosy in India* 1976; 48: 690.
11. Ramanujam K, Iyer CG, Ramu G. Open trial with clofazimine in the management of recurrent lepra reaction and of sulphone sensitive cases: A preliminary report. *Leprosy Review* 1975; 46 (supplement): 117.
12. Becx-Bluemink M, Berhe D. Occurrence of reactions, their diagnosis and management in leprosy patients treated with multidrug therapy; experience in the Leprosy Control Programme of All Africa Leprosy and



Conselho Federal de Farmácia - CFF  
CEBRIM  
Centro Brasileiro de Informação  
sobre Medicamentos

**Farmacêuticos:**  
Carlos Cezar Flores Vidotti (Gerente Técnico)  
Emília Vitória Silva  
Rogério Hoefler

**Secretária:**  
Valnides Ribeiro de Oliveira Vianna

#### FARMACOTERAPÊUTICA

Informativo do Centro Brasileiro de  
Informação sobre Medicamentos - CEBRIM  
SBS Qd. 01 - Bl. K

Ed. Seguradoras - 8º andar  
Fones: (61) 321-0555 e 321-0691 / Fax: (61) 321-0819  
CEP 70093-900 - Brasília - DF

e-mail: [cebrim@cff.org.br](mailto:cebrim@cff.org.br)  
home page: <http://www.cff.org.br/cebrim>

- Rehabilitation training Centre (ALERT) in Ethiopia. *International Journal of Leprosy and Other Mycobacterial Diseases* 1992; 60(2): 173.
13. Willcox ML. The impact of multidrug therapy on leprosy disabilities. *Leprosy Review* 1997; 36: 350.
  14. Wines NY, Cooper AJ, Wines MP. Thalidomide in dermatology. *Australian Journal of Dermatology* 2002; 43(4): 229.
  15. Gaspari A. Thalidomide neurotoxicity in dermatological patients: The next "STEP". *The Journal of Investigative Dermatology* 2002; 119: 987.
  16. FDA tries to plug risky drug loopholes. *The Associated Press, ABCNEWS.com*, December 9, 2002. Disponível em: <http://www.boston.com/globe>
  17. Kranish M. New use is found for thalidomide: Fighting cancer. *Boston Globe Online*. 2002, October 20.
  18. 40 years after the thalidomide holocaust: Chemie-Grünenthal still makes a profit on thalidomide. Disponível em: <http://www.thalidomide.org/English/index.htm>
  19. Castilla EE et al. Thalidomide, a current teratogen in South America. *Teratology* 1996; 54:273.
  20. CEATOX - Centro de Assistência Toxicológica, Instituto da Criança Prof. Pedro de Alcântara, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da U.S.P. Communication. São Paulo, Brazil.
  21. "Second generation" Thalidomide claims. *BBC News, Health*, 2000, October 2.
  22. A curse on my baby. *Sunday Times Focus*, 1997, July 20.

(\*) - Medicamento órfão: designação utilizada pela FDA (*Food and Drug Administration*) relativa a alguns medicamentos e produtos que se mostram eficazes no tratamento ou diagnósticos de doenças ou condições raras (que atingem menos de 200.000 pessoas nos Estados Unidos).

## Medicamentos combinados em doses fixas: considerações e proposta de metodologia de análise

Rogério Hoefler

O Brasil possui um mercado farmacêutico que está entre os dez maiores do mundo e foi alvo, no passado, de registro excessivo de medicamentos de perfil duvidoso de segurança e eficácia. Nesse universo, estão diversas formulações combinadas em doses fixas, que carecem de criteriosa e profunda revisão. Em 1978, por exemplo, 54 (37%) dos 146 medicamentos registrados, no Brasil, eram combinações em doses fixas. Baldy et al observaram, em 1984, que, de um universo de 835 produtos antimicrobianos, 69,2% continham associações de antimicrobianos entre si e(ou) com outros fármacos.<sup>1</sup> Em outubro de 1995, o Grupo de Estudos de Medicamentos Antibióticos (GEMA) concluiu relatório dirigido à Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária, no qual apresentaram uma lista de 206 combinações com antimicrobianos, dos quais 174 (84%) foram considerados "indefensáveis".<sup>2</sup> Este relatório foi publicado, em 18 de abril de 1996, por meio da Portaria SVS N° 54.<sup>3</sup>

No início da década de 70, os medicamentos em combinações fixas representavam mais da metade dos produtos farmacêuticos e 40% dos medicamentos mais vendidos nos EUA.<sup>4</sup> Desde então, foi gerada muita controvérsia em relação ao uso desses produtos. Enquanto alguns médicos defendiam ferozmente seu direito de prescrever preparações combinadas,<sup>5</sup> as autoridades reguladoras tentavam restringir o uso. No fim da década de 60, a Academia Nacional de Ciência e o Conselho Nacional de Pesquisa conduziram uma revisão da eficácia de todos os medicamentos, nos EUA, comercializados, entre 1938 e 1962. Eles concluíram que apenas 45 dos 1200 medicamentos combinados em doses fixas poderiam ser classificados como efetivos.<sup>6</sup>

Em 1971, o FDA\* (EUA) publicou, no "*Federal Register*"\*\*, a inclusão de três requisitos fundamentais como parte da política de medicamentos em combinação fixa:

- i. cada componente deve contribuir para o efeito declarado;
- ii. a dose de cada componente deve ser tal que a combinação seja segura e efetiva para uso;
- iii. quando apropriado, e como aplicação especial do primeiro requisito, um componente pode ser adicionado, para aumentar a segurança ou a efetividade do ingrediente ativo principal, ou para minimizar o potencial de abuso deste ingrediente.

A restrição da FDA repercutiu na lista de 250 medicamentos essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS), adotada, em 1977, que incluiu somente sete medicamentos em combinação. O Conselho Americano sobre Medicamentos declarou, então: "as combinações ou misturas contendo dois ou mais ingredientes ativos em proporção fixa não são recomendadas na maioria dos casos". De fato, a lista dos medicamentos aprovados, em cada país, reflete as seqüências do equilíbrio de forças entre as indústrias farmacêuticas e as autoridades reguladoras e os hábitos de prescrição dos médicos.<sup>7</sup>

Cohen E *et al.*, 2001, observaram que o percentual de combinações em doses fixas, nos EUA, Reino Unido e Israel, foram, respectivamente, 19%, 15% e 4% na categoria cardiovascular, 36%, 38% e 19% na categoria gastrointestinal, e 42%, 38% e 28% na categoria dermatológica. Na categoria anti-infecciosos, a porcentagem dos medicamentos combinados em doses fixas foi baixa e similar nos EUA, Reino Unido e Israel, em 7%, 9% e 5%, respectivamente.<sup>7</sup>

A principal vantagem do tratamento combinado em doses fixas é a melhoria na observância ao tratamento em pacientes sob esquema polimedicamentoso, que são menos predispostos a cumprir o tratamento conforme prescrito.<sup>10</sup> Uma outra possível vantagem do tratamento combinado em doses fixas é o sinergismo. A combinação da trime-toprima com o sulfametoxazol, por exemplo, permite que cada fármaco interfira seletivamente em um dos dois passos sucessivos no mecanismo bacteriano do folato.<sup>11,12</sup> Um aumento na eficácia também pode ser uma vantagem, como na combinação da levodopa com a carbidopa.

O uso desta combinação reduz a dose de levodopa requerida e, portanto, diminui a incidência de efeitos colaterais que ocorrem no sistema nervoso central. A adição de um outro fármaco pode, algumas vezes, minimizar os efeitos colaterais de um medicamento. A amilorida, por exemplo, pode prevenir a hipopotassemia causada pela hidroclorotiazida. O potencial para abuso também pode ser diminuído pela combinação de um fármaco.<sup>7,11,12</sup>

A inflexibilidade das doses e as incompatibilidades farmacocinéticas são as principais desvantagens do tratamento com combinações em doses fixas. O uso de dois fármacos também pode aumentar o risco de reações ad-