

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

USO ATUAL DE TALIDOMIDA E DEFEITOS CONGÊNITOS NO BRASIL

Fernanda Sales Luiz Vianna

Dissertação de Mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Genética e Biologia Molecular da UFRGS.

Orientadora: Dra. Lavínia Schüler-Faccini
Co-orientador: Dr. Eduardo Enrique Castilla

Porto Alegre, novembro de 2008.

Esse trabalho foi realizado no Serviço Nacional de Informação sobre Agentes Teratogênicos – SIAT, no Serviço de Genética Médica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – HCPA, com colaboração do Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas – ECLAMC, Departamento de Genética da Fundação Oswaldo Cruz - FioCruz, no Rio de Janeiro, e financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – CAPES e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq.

Agradecimentos

Devo iniciar meus agradecimentos demonstrando minha gratidão a algumas pessoas que fizeram parte da minha iniciação acadêmica e me incentivaram a dar continuidade a ela. Agradeço ao meu mentor científico (e pessoal) durante minha graduação e mestrado (e que provavelmente será durante a minha vida inteira), pessoa que admiro muito, meu amigo Felipe Grazziotin. Agradeço também ao Sandro Bonatto, meu orientador de iniciação científica, pela oportunidade e incentivo ao trabalho e por me apresentar à ciência.

Ao Dr. Roberto Giugliani por ter me aceitado como sua orientada, e principalmente, por ter me encaminhado aos cuidados da Lavinia, para que então eu começasse de fato o mestrado.

Agradeço imensamente à Lavínia por ter me aceitado como orientada, por me depositar confiança em um momento que eu precisava muito, pelo trabalho proposto, compreensão sempre, por sua simpatia e cordialidade presentes diariamente. Realmente sou muito grata pelo aprendizado, oportunidades e convivência.

Ao Dr. Eduardo Castilla, pelo aceite de co-orientação, pelos dados fornecidos, atenção prestada e correções realizadas.

À Graça Dutra, pela paciência e disponibilização dos dados.

Ao Jorge Lopez-Camelo, pela sua participação imprescindível para realização deste trabalho, pela paciência e disponibilidade, constante, nas discussões de resultados.

Ao Júlio Leite, pela disposição em sempre resolver meus problemas, e o mais rápido possível, e considerações, sempre adequadas.

À Maria Teresa Sanseverino, pela sua dedicação, atenção e preocupação em ajudar e fazer o melhor para isso.

A todos os participantes da rede ECLAMC, pela coleta de dados, respostas às minhas dúvidas e atenção em geral.

A todos do PPGBM, em primeiro lugar pela atenção comigo em todos os momentos que passei durante o mestrado. Especialmente ao Elmo e a Ellen, pela simpatia, compreensão e boa vontade em tudo que fazem, por se dedicarem ao máximo em todas as ocasiões. Aos colegas e amigos do PPGBM, especialmente

Valeska, Osvaldo e Vinícius, pela convivência e aprendizado nas discussões, momentos de cafezinho, conversas e distração.

Aos colegas e amigos do Serviço de Genética Médica do HCPA, equipes SIAT e SIEM, em especial à Silvani, Bianca e Luciana pela companhia, conversas e ajudas em geral, e por tornarem mais descontraídos os momentos de trabalho.

Aos meus grandes amigos, companheiros e compadres Leandro e Michele, os quais eu tive que algumas vezes abdicar da companhia para que esse trabalho fosse realizado. Também devo agradecê-los por darem outra alegria imensa para a minha vida, o Eduardo.

Agradeço à Rachel e Adylson, que apesar de não participarem ativamente do processo de construção desse trabalho, sempre estiveram comigo, em pensamento, em todos os momentos dessa jornada. À Cecília e Coly, por serem pessoas maravilhosas, companhias inigualáveis, que sempre me ajudaram em momentos difíceis nesse percurso.

Ao meu Pai, um homem sensacional, que eu me orgulho muito, sempre preocupado em me ajudar e fazer o melhor para mim. À minha mãe, minha melhor amiga, companheira, a pessoa mais dedicada que conheço. Um amor sem igual. Agradeço eternamente a eles, por tudo que fizeram e fazem por mim, e pela minha filha. Não tenho como agradecer esse amor incondicional que têm por mim, e que eu como filha, jamais saberei retribuir.

Ao Leonardo, meu companheiro, meu amor, pelos momentos vividos, pela atenção dada, pela paciência nos meus momentos de loucura e desespero, pelo apoio nos momentos difíceis, por estar comigo em todos os dias, e finalmente, por me ajudar a construir, a cada dia, com muito amor, a nossa família.

À minha filha, minha linda Luiza, que mudou a minha vida de uma forma que jamais poderia imaginar, e sem a qual não sei mais viver. Agradeço a ela todos os dias que passamos juntas, por me fazer querer ser uma pessoa melhor, fazer o melhor e lutar por isso, por me ensinar as coisas mais importantes que eu já aprendi. Enfim, agradeço a minha filha por me fazer entender e sentir o verdadeiro amor.

A Deus, por me dar a oportunidade de conhecer todas essas pessoas e viver momentos inesquecíveis com elas.

Sumário

Lista de Abreviaturas	8
Resumo	10
Abstract	12
1. Introdução	14
1.1 Histórico	14
1.2 Teratogênese e embriopatia por talidomida	16
1.3 Características farmacológicas	18
1.3.1 Propriedades Antiinflamatórias e Imunomoduladoras	19
1.3.2 Propriedade anti-angiogênica	21
1.3.3 Inibição da Ciclooxygenase-2	22
1.4 Usos Atuais	23
1.4.1 Eritema Nodoso da Hanseníase	23
1.4.2 Lupus Eritematoso Sistêmico	24
1.4.3 Reação Enxerto- <i>versus</i> -Hospedeiro (REVH)	25
1.4.4 Doenças relacionadas à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)	26
1.4.5 Câncer	26
1.4.6 Efeitos adversos	27
1.5 Segurança	28
1.6 Talidomida no Brasil	29
1.6.1 Hanseníase no Brasil	30
1.6.2 Regulamentação do uso da talidomida	32
1.6.3 Casos de embriopatia por talidomida no Brasil	33
1.7 Defeitos de Redução de Membros	35
2. Justificativa e Objetivos	37
2.1 Objetivo geral	37
2.2 Objetivos específicos	37
3. Material e Métodos	38
3.1 Delineamento	38
3.2 Hospitais participantes	39

3.3 Período de observação	39
3.4 Instrumento	41
3.5 Amostra	41
3.5.1 Metodologia de Avaliação	43
3.5.1.1 Metodologia de avaliação dos casos compatíveis com embriopatia por talidomida	44
3.6 Frequências dos defeitos	45
3.7 Avaliação das características epidemiológicas de DRM em anos anteriores	46
3.8 Análise de Soma Cumulativa (CUSUM)	47
3.9 Aprovação Ética	48
4. Resultados e Discussão	50
4.1 Características epidemiológicas dos DRM em anos anteriores à vigilância	50
4.1.1 DRM por tipos	55
4.1.1.1 Tempo	55
4.1.1.2 Espaço	59
4.1.1.3 Fatores de Risco	63
4.1.1.4 Características Fenotípicas	68
4.1.2 Fenótipo para vigilância de embriopatia por talidomida	72
4.1.3 Análise de Agrupamentos geográficos dos DRM	73
4.2 Defeitos de Redução de Membros no período de março de 2007 a fevereiro de 2008	76
4.2.1 Número de nascimentos	76
4.2.2 Defeitos de Redução de Membros (DRM)	76
4.3 Avaliação conforme embriopatia por talidomida	85
4.3.1 Casos compatíveis com embriopatia por talidomida	85
4.4 Análise de Soma Cumulativa (CUSUM)	96
4.4.1 Análise CUSUM para DRMTALIDO	97
4.4.2 Análise de CUSUM para DRM	101
5. Considerações finais e Conclusões	104

6. Perspectivas	108
6.1 Características fenotípicas dos DRM	108
6.2 Comparação do formulário ECLAMC com o Campo 34 da Declaração de Nascido Vivo (DNV)	108
7. Referências Bibliográficas	110
Anexos	118
Anexo 1	119
Anexo 2	120
Anexo 3	121
Anexo 4	124
Anexo 5	125
Anexo 6	126
Anexo 7	127
Anexo 8	128
Anexo 9	129
Anexo 10	133
Anexo 11	134
Anexo 12	135

Lista de Abreviaturas

- ABPST – Associação Brasileira de Portadores de Síndrome da Talidomida
- AIDS – Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
- Akt – gene humano homólogo ao oncogene viral v-akt, causador de leucemia em ratos. Sinônimo de PKB.
- Anvisa – Agência Nacional de Vigilância Sanitária
- Bmp – Proteínas Morfogenéticas Ósseas (*Bone morphogenetic proteins*)
- bFGF – Fator básico de crescimento do fibroblasto (*basic fibroblast growth factor*)
- COX-2 – ciclooxigenase-2
- CUSUM – Análise de soma cumulativa
- DCB – Denominação Comum Brasileira
- DRM: Defeito de redução de membro
- DRMA: Defeito de redução de membro axial
- DRMC: Defeitos de redução de membro combinados
- DRMI: Defeito de redução de membro transverso intercalar
- DRMPOS: Defeito de redução de membro longitudinal pos-axial
- DRMPRE: Defeito de redução de membro longitudinal pré-axial
- DRMT: Defeito de redução de membro transverso
- DST – Doença sexualmente transmissível
- ECLAMC – Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas
- ENH – Eritema nodoso da hanseníase
- FDA – *Food and Drug Administration*
- FUNED – Fundação Ezequiel Dias
- ICAM-1 - Molécula de adesão intracelular 1 (*intracellular cell adhesion molecule 1*)
- ICBDSR – *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*
- Ig - Imunoglobulina
- IL - Interleucina
- INF- γ – Interferon gama
- LD – Dose letal
- LPS - Lipopolisacarídeos

Morhan – Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase

NF- κ B – Fator nuclear capa β

PBMC – Células mononucleares de sangue periférico

PTEN – Fosfatase homóloga à tensina (*Phosphatase and Tensin Homologue*)

REXH – Reação enxerto *versus* hospedeiro

STEPS – Sistema para educação e prescrição de talidomida (*System for Thalidomide Education and Prescribing Safety*)

TNF- α – Fator alfa de necrose tumoral (*Tumor necrosis factor – alpha*)

TCR – Receptor de células T (*T cell receptor*)

VCAM-1 - Molécula de adesão de células endoteliais 1 (*vascular cell adhesion molecule 1*)

VEFG – Fator de crescimento do endotélio vascular (*vascular endothelial growth factor*)

Resumo

A tragédia da talidomida na década de 1960 resultou no nascimento de aproximadamente doze mil crianças em todo o mundo com uma grande diversidade de defeitos congênitos (DC), sendo os mais notáveis os defeitos de redução de membros (DRM) do tipo pré-axial e intercalar, principalmente a focomelia, que poderiam ou não estar associados a outras malformações. Após esse episódio, diversos sistemas de vigilância de DC foram criados em todo o mundo a fim de evitar novas tragédias e monitorar as frequências dos DC ao longo dos anos; e os DRM passaram a ser considerados particularmente sensíveis a agentes teratogênicos. Atualmente sabe-se que a talidomida tem importantes propriedades imunomoduladoras e antiangiogênicas, que trazem benefícios terapêuticos para um grande número de doenças, entre elas doenças dermatológicas, crônico-degenerativas e cânceres. No Brasil, a talidomida está aprovada para o tratamento de poucas condições, como o eritema nodoso da hanseníase, reação relacionada a uma doença ainda muito prevalente no país. Embora existam restrições para prescrição e uso por mulheres em idade fértil, o surgimento de novos casos de embriopatia por talidomida (ET) em anos recentes no Brasil, indica a possibilidade de ocorrência de outros casos não diagnosticados. Nosso objetivo foi implementar um sistema de vigilância epidemiológica de defeitos de redução de membros dirigido fundamentalmente para identificação de casos de ET em nascimentos ocorridos em 33 hospitais do Brasil participantes do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC), no período de março de 2007 a fevereiro de 2008. Para isso, as características epidemiológicas dos DRM foram avaliadas nos anos de 2000-2006 e foi estabelecido um fenótipo de DRM para vigilância de ET, o qual inclui os DRM pré-axiais, intercalares, combinados e amelias, denominado DRMTALIDO. A frequência de DRM no período base (2000-2006) para o Brasil foi de 8,59/10000 nascimentos (IC 95%: 7,50 – 9,80), estatisticamente superior quando comparada a todos os outros países participantes do ECLAMC (6,83/10000 nascimentos; IC 95%: 6,40 – 7,30). Os DRM mais frequentemente observados, em ordem decrescente, no período base, foram: transversos, pré-

axial, intercalar, pós-axial, casos com mais de um tipo de DRM (chamado de combinados) e DRM axiais. A freqüência de DRMTALIDO no período base foi de 3,57/10000 nascimentos (IC 95%: 2,90 – 4,40). Durante o ano de vigilância a freqüência de DRM avaliada foi de 10,17/10000 nascimentos (IC95%: 8,20 – 12,40). Os DRM mais freqüentemente visualizados seguiram o mesmo padrão do período base, embora os defeitos combinados tenham apresentado a segunda maior freqüência, seguindo a tendência observada em 2004-2006 no período base. Além disso, os DRM intercalares, que no período base apresentaram tendência ao crescimento, não seguiram esse comportamento no período de vigilância. A freqüência de DRMTALIDO durante o último ano foi de 4,55/10000 nascimentos (IC 95%: 3,30 – 6,10). A região Sudeste do Brasil obteve as maiores taxas de DRM, que são explicadas pelos altos índices de DC registrados nos hospitais de referência inseridos nessa região. A região Sul possui a menor freqüência para o período base. Ainda que os dados disponíveis para região Norte e Centro-oeste sejam muito pequenos, eles são essenciais para vigilância de ET, já que essas regiões representam os maiores focos de hanseníase no Brasil. Foram identificados três casos suspeitos de ET, dois no Nordeste e um no Sudeste. Embora não exista a confirmação materna de uso da talidomida, este é um número preocupante, já que o esperado para essa síndrome deveria ser zero. A avaliação dos DRM no período base nos forneceu dados para realizar a vigilância prospectivamente não só dos DRMTALIDO, mas também de todos os outros DRM, para todo o Brasil e para cada região separadamente. Essa é uma ferramenta importante para o monitoramento dos DRM ao longo dos anos, e pode identificar aumentos nas freqüências de DRM e indicar a possível presença de teratógenos. Os resultados aqui encontrados também possibilitam o estudo mais aprofundado na busca da etiologia dos DRM na América do Sul.

Abstract

The thalidomide tragedy in the 1960s resulted in the birth of approximately twelve thousand children around the world with a wide range of congenital defects (CD), being the most notable limb reduction defects (LRD) preaxial and intercalary type, mainly phocomelia, which might or might not be associated with other malformations. After this episode, several surveillance systems for CD were created around the world in order to prevent further tragedies and to monitor the frequencies of CD over the years, and the LRD have been considered particularly sensitive to teratogenic agents. Currently it is known that thalidomide has significant antiangiogenic and immunomodulatory properties, which bring therapeutic benefits to a large number of diseases, including dermatological, chronic degenerative diseases and cancers. In Brazil, thalidomide is approved for the treatment of a few conditions, such as erythema nodosum leprosum, a reaction related to the disease still very prevalent in the country. Although there are restrictions on prescription and use by women of childbearing potential, the emergence of new cases of thalidomide embryopathy (TE) in recent years in Brazil, indicates the possibility of other cases not diagnosed. Our objective was to implement a system of epidemiological surveillance of limb reduction defects addressed primarily to identify possible cases of TE in births in 33 hospitals in Brazil participating of the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) in the period from March 2007 to February 2008. For this, the epidemiological characteristics of LRD were assessed in the years 2000-2006 and it was established a phenotype of LRD for surveillance of TE, which includes preaxial, intercalary, combined LRD and amelia, called LRDTHALIDO. The frequency of LRD in the baseline period (2000-2006) for Brazil was 8.59/10,000 births (95% CI: 7.50 - 9.80), statistically higher than all other participating countries of the ECLAMC (6.83/10,000 births, 95% CI: 6.40 - 7.30). The most common LRD, in descending order, in the period studied were: transverse, preaxial, intercalary, postaxial, cases with more than one type of LRD (called combined) and axial LRD. The frequency of LRDTHALIDO in the period baseline was 3.57/10,000 births (95% CI: 2.90 - 4.40). During the year of the

surveillance, the frequency of LRD was 10.17/10,000 births (95% CI: 8.20 - 12.40). The most frequently LRD observed followed the same pattern of the baseline period, although the defects combined have shown the second largest frequency, following the trend observed in 2004-2006. Moreover, intercalary LRD, that showed an increased tendency during baseline period, did not follow this behavior in the surveillance period. The frequency of LRD_{THALIDO} during the last year was 4.55/10,000 births (95% CI: 3.30 - 6.10). The Southeastern Brazil obtained the highest rates of LRD, which are explained by high rates of CD recorded in the hospitals of reference included in this region. The Southern region has the lowest frequency for baseline period. While the data available for North and Mid-west are very small, they are essential for monitoring of TE, as these regions represent the largest outbreaks of leprosy in Brazil. We identified three cases suspected of TE, two at Northeast region and one at the Southeast. Although there is no confirmation of maternal use of thalidomide, this number is worrisome, since the expected for this syndrome should be zero. The evaluation of LRD in the baseline period provided data to carry out the surveillance of DR_{MTALIDO} not only prospectively, but also for all other LRD, for all Brazil and for each region separately. This is an important tool for monitoring of LRD over the years and can identify increases in the frequencies of LRD, as an indication of possible presence of teratogens. The results found here also enable the further study in search of the etiology of LRD in South America.

1. Introdução

1.1 Histórico

A Talidomida, (α -[N-ftalimido]-glutarimida), foi sintetizada no ano de 1954 na Alemanha Ocidental pela *German Company Chemie Grünenthal*. Os primeiros ensaios clínicos testaram os efeitos espasmolíticos, anestésicos locais e anticonvulsivantes da molécula, entre outros (Lenz, 1988). Entretanto, o que mais se pôde observar foi o efeito de depressão no sistema nervoso central, induzindo sono, e sendo então indicada primeiramente como um agente sedativo (Shardein, 1993). Em 1956 a talidomida foi introduzida no mercado alemão com os nomes comerciais de *Contergan®* e *Grippex®* (Lenz, 1988). Na época, foi indicada para o tratamento de diversas condições, tais como irritabilidade, baixa concentração, ansiedade, insônia, enjôos, hipertireoidismo, doenças infecciosas, entre outras indicações (Lenz, 1988; Saldanha, 1994). O grande número de condições que a talidomida podia atuar fez com que esse fármaco fosse considerado uma verdadeira panacéia, inclusive podendo ser adquirido sem a necessidade de prescrição médica (Lenz, 1988; Saldanha, 1994).

Rapidamente, então, a talidomida passou a ser fabricada e vendida em todo o mundo, contendo mais de 40 nomes comerciais e alcançando níveis de vendas extraordinários, chegando a quase 15 toneladas de caixas só no ano de 1961 na Alemanha (Miller & Strömland, 1999).

Nos Estados Unidos (EUA) a talidomida não foi aprovada pela *Food and Drug Administration* (FDA) devido ao limitado conhecimento sobre seu metabolismo e pelo risco de neuropatia periférica relatado em pacientes tratados por períodos mais longos (Public Affairs Committee, 2000).

Os estudos de toxicidade em roedores mostravam que a talidomida era um medicamento de baixo risco de intoxicação e poucos efeitos colaterais. A toxicidade observada era tão baixa que não foi possível determinar a dose letal (LD_{50}) em animais (Shardein, 1993). Além disso, episódios de tentativa de suicídio com o fármaco não obtiveram sucesso, tão pouco produziram seqüelas orgânicas (Saldanha, 1994). Todos esses fatos acabavam por reforçar a idéia do medicamento comercializado como “completamente

inócuo...seguro...completamente seguro....atóxico e completamente inofensivo” (Oliveira et al., 1999). Entretanto, não se realizou nenhum teste de teratogenicidade, somente de toxicidade, muito embora naquela época já fosse sabido que muitas substâncias químicas, incluindo as de baixa toxicidade aguda em adultos, poderiam causar danos fetais (Lenz, 1988).

O primeiro caso conhecido de uma malformação congênita relacionada ao fármaco foi no final do ano de 1956, na Alemanha, no mesmo local da empresa de fabricação. A criança em questão não tinha orelhas, e a mãe adquiriu amostras de pílulas de talidomida através do seu marido que trabalhava na própria Grünenthal (Shardein, 1993). Mas foi em 1959, inicialmente na Alemanha, que surgiram relatos mais numerosos de recém-nascidos com malformações congênitas (Lenz, 1988). Essas malformações caracterizavam-se por defeitos no desenvolvimento dos ossos longos dos membros, dos quais mãos e pés variavam entre o normal e rudimentar, além de outras malformações associadas (Oliveira et al., 1999). Entretanto, foi somente no final do ano de 1961, com um número cada vez maior de tais anormalidades, que Lenz sugeriu uma possível correlação entre as malformações congênitas e o uso de talidomida durante a gravidez (Lenz, 1961 e b; Lenz, 1962). Paralelamente, na Austrália, McBride também mencionou um aumento de 20% desse tipo de embriopatia, correlacionando-a com o uso do fármaco (McBride, 1961).

Ainda no ano de 1961 a talidomida já não era mais comercializada na Alemanha e Inglaterra, e posteriormente em diversos outros países (Saldanha, 1994). Em agosto de 1962 já era possível observar um grande declínio no número de nascimentos com as malformações de membros (Shardein, 1993). No entanto, milhares de crianças já haviam nascido em todo o mundo com tais anomalias, e o número estimado de vítimas em todo o mundo é em torno de dez a quinze mil crianças nascidas (Matthews & McCoy, 2003; Oliveira et al., 1999). O número de abortos em consequência do uso do fármaco não é conhecido (Matthews & McCoy, 2003).

Como a talidomida não foi liberada nos EUA, o país não registrou muitos casos de embriopatias derivadas desse fármaco. Com isso, os EUA e a FDA saíram fortalecidos dessa situação, e a FDA passou a coordenar todas as

atividades relativas à política regulatória de medicamentos daquele país (Oliveira et al., 1999). Uma consequência dessa tragédia foi a revolução nas pesquisas com teratologia experimental e o controle na prescrição de novos medicamentos, particularmente para mulheres grávidas (Saldanha, 1994).

1.2 Teratogênese e embriopatia por talidomida

Através de dados epidemiológicos, foi possível estabelecer o período da gestação sensível à ação teratogênica da talidomida. A janela teratogênica foi estabelecida entre o 34º ao 50º dia após a última menstruação, ou 20 a 36 dias após a fertilização (Newman, 1986). Dentro desse período também é possível fazer uma correlação entre os dias de ingestão do fármaco e as malformações observadas (Anexo 1).

Acredita-se que entre 10 e 50% das mulheres que ingerem talidomida durante esse período de sensibilidade têm seus filhos afetados pela embriopatia (Newman, 1986). Isso faz desse fármaco um potente teratôgeno para humanos. Pequenas doses de talidomida, como de 50 a 100mg já são capazes de produzir as malformações típicas (Shardein, 1993).

As malformações de membros são as mais descritas dentre todas produzidas pelo efeito teratogênico da talidomida. Os defeitos são normalmente bilaterais, mas não necessariamente simétricos e membros opostos são afetados de forma desigual. É possível dividir os defeitos de membros em quatro grupos (Newman, 1986; Shardein, 1993; Pergament et al., 1997; Berwanger et al., 2001):

- Focomelia (membros curtos ou rudimentares) nos quatro membros;
- Focomelia ou amelia (ausência total) de membros superiores com outros defeitos de membros inferiores;
- Focomelia ou amelia de membros superiores com membros inferiores normais;
- Defeitos de membros inferiores predominantes (hipoplasia femoral ou focomelia de extremidades inferiores), geralmente associados com membros superiores encurvados ou com outros defeitos;

Os membros inferiores e superiores têm deformações pré-axiais e intercalares, sendo as extremidades superiores geralmente acometidas por perda de dígitos e as inferiores por polidactilia e sindactilia (Newman, 1986; Berwanger et al., 2001).

Os defeitos de membros também incluem aplasia do músculo tenar, polegares com três falanges, ausentes ou hipoplásicos, ausência de falanges, hipoplasia do rádio e da ulna, hipoplasia de ombros e quadril, entre outras malformações (Newman, 1986; Shardein, 1993, Taussing, 1962) (Anexo 1).

Os defeitos de membros podem estar associados com anomalias em outros órgãos, e praticamente todos os órgãos do corpo podem ser afetados (Smithells & Newman, 1992). Malformações e/ou perda auditiva são muito comuns, sendo a microtia e anotia as mais freqüentes (Newman, 1986). Anormalidades oculares, tais como coloboma, oftalmomegalia, microftalmia, anoftalmia, entre outras são comumente encontradas (Smithells, 1973). Anormalidades neurológicas mais comuns são surdez e paralisia de nervos faciais (Smithells, 1973), porém alguns estudos mostram retardo mental em 6,6% dos indivíduos afetados (Miller & Strömland, 1999). Hemangioma na linha média da face e lábio e/ou palato fendidos são mais freqüentemente relatadas em vítimas da talidomida do que na população em geral (Smithells & Newman, 1992).

Dentre as anormalidades de órgãos internos, são freqüentes as anormalidades de laringe, traquéia e lobulação dos pulmões (Newman, 1986). Cardiopatia congênita ocorre com considerável freqüência e é a principal causa de morte (Smithells, 1973). Dentre as anomalias cardíacas estão os defeitos do septo ventricular, coartação da aorta e Tetralogia de Fallot (Smithells & Newman, 1992).

Algumas estimativas de taxa de mortalidade entre os bebês com as malformações de talidomida estão entre 40 e 45% (Shardein, 1993). As principais causas de morte são anomalias cardíacas, renais e do trato intestinal, e essas são menos comuns entre os sobreviventes devido à severidade (Smithells & Newman, 1992). Em decorrência, a maioria dos recém-nascidos vivos apresentava principalmente malformações de membros, e são, portanto, essas melhores documentadas.

Logo após iniciaram-se as pesquisas a respeito do mecanismo de ação da talidomida. Embora as pesquisas prossigam, nenhuma das hipóteses postuladas até o momento é definitiva, e o mecanismo de ação teratogênico da talidomida ainda não é completamente entendido. As hipóteses mais plausíveis a respeito do mecanismo de ação teratogênica da talidomida podem ser agrupadas em seis categorias (Stephens et al., 2000):

- Replicação ou transcrição do DNA;
- Síntese ou função de fatores de crescimento;
- Síntese ou função de integrinas;
- Angiogênese;
- Condrogênese;
- Injúria ou morte celular;

Estudos moleculares recentes indicam que as malformações de membros resultam da morte celular aumentada induzida pela talidomida durante o desenvolvimento embrionário dos membros (Knobloch et al., 2008). Os autores demonstram que o estresse oxidativo gerado pela talidomida induz a sinalização de proteínas morfogenéticas ósseas (Bmps), protege PTEN ativo (gene supressor de tumor) da degradação proteossômica e isso resulta na supressão da sinalização Akt. A proteína quinase Akt protege as células de apoptose mediada por caspase, e é necessária para sobrevivência celular. Com a supressão da sinalização Akt, há estímulo de morte celular dependente de caspase (Knobloch et al., 2008).

Além disso, os autores ainda ressaltam que as malformações induzidas pela talidomida, tais como redução de membros e microftalmia, podem ser recuperadas pelo inibidor farmacológico do PTEN bem como pela insulina que é estimulante para sinalização Akt (Knobloch et al., 2008).

1.3 Características farmacológicas

A talidomida é um derivado do ácido glutâmico com dois anéis, α -N-ftalimido e glutarimida, e duas formas opticamente ativas: levógira (-) (S) e dextrógira (+) (R) (Tseng et al., 1996). A configuração dextrógira é responsável pelos efeitos

sedativos enquanto a configuração levógira é responsável por propriedades imunomoduladoras e teratogênicas (Teixeira & Ferreira, 2005). Infelizmente, não é possível separar os efeitos farmacológicos da talidomida usando um enantiômero puro, pois esses isômeros se interconvertem rapidamente em condições fisiológicas (Borges & Fröhlich, 2003; Melchert & List, 2007).

Após uma administração oral de 200mg do fármaco verifica-se uma concentração plasmática de 1,15 µg por mL dentro de quatro a cinco horas, meia vida de oito a nove horas e eliminação em onze horas (Azulay, 2004; Miller & Strömmland, 1999). É clivada por hidrólise não enzimática espontânea em mais de doze metabólitos que são eliminados, em sua maioria, pela urina (Teo et al., 2004). Menos de 0,7% da dose é excretada na urina como droga inalterada. O *clearance* renal é de 1,15 mL/min, enquanto o *clearance* corporal total é de 10 L/h. A talidomida parece ser bem tolerada em pacientes com insuficiência hepática e renal severas (Meira et al., 2004).

A talidomida pode se ligar a proteínas plasmáticas, como a ligação dos enantiômeros R(+) e S(-) à albumina sérica de 55% e 65%, respectivamente (Teo et al., 2004). Em estudos com animais, altas concentrações de talidomida foram encontradas no trato gastrointestinal, fígado e rim; concentrações mais baixas foram encontradas no músculo, cérebro e tecido adiposo (Teo et al., 2004).

A talidomida atravessa a placenta livremente e estudos sugerem ser por difusão simples, no entanto, ainda não se sabe se é excretada no leite materno (Meira et al., 2004). Também ainda não se sabe se a talidomida está presente no sêmen de homens saudáveis. Entretanto, um estudo duplo-cego placebo-controlado com doses de talidomida de 100mg/dia ou placebo com indivíduos HIV-positivos, mostrou níveis de talidomida no líquido ejaculatório relacionados aos níveis plasmáticos, indicando que esses níveis no sêmen podem aumentar caso a dose seja maior do que a utilizada (Teo et al., 2001).

1.3.1 Propriedades Antiinflamatórias e Imunomoduladoras

Em 1991, Sampaio e colaboradores observaram que a talidomida era capaz de diminuir o nível do fator alfa de necrose tumoral (TNF- α) liberado por

monócitos e macrófagos estimulados por endotoxinas através da degradação do seu RNA mensageiro (mRNA) *in vitro* (Sampaio et al., 1991, Moreira et al., 1993). Também foi observado que não há inibição completa da produção de TNF- α , e a degradação do seu mRNA dá-se por diminuição da meia-vida do mesmo de 30 minutos para 17 minutos (Klausner et al., 1996). A degradação do mRNA do TNF- α é dependente da dose de talidomida (Klausner et al., 1996).

Cabe salientar que os níveis de síntese protéica de outras citocinas em tais ensaios não foram alterados (Klausner et al., 1996).

Entretanto, tais observações nem sempre são reproduzíveis *in vivo*. Poucos estudos mostram aumento nos níveis de TNF- α durante o uso da talidomida, no entanto, a capacidade desse fármaco inibir a produção de TNF- α pode depender do estímulo ou da fonte celular de produção dessa citocina. Além disso, é difícil de avaliar a verdadeira atividade do TNF- α , devido à curta meia-vida e porque somente uma das duas formas ativas é medida (Calabrese & Fleischer, 2000).

A talidomida também possui atividade antiinflamatória através do bloqueio da ativação do fator nuclear κ B (NF- κ B). Esse bloqueio ocorre por inibição da atividade do inibidor quinase κ B (I κ B). O NF- κ B, quando ativado, é um regulador chave dos genes inflamatórios, como TNF- α , IL-8 e IL-12 (Keifer et al., 2001). Além disso, sabe-se que o NF- κ B também regula genes de crescimento celular, metástase e supressão de apoptose. Consistente com essa inibição, a talidomida também bloqueia os genes que são regulados pelo NF- κ B (Keifer et al., 2001).

Além de afetar os níveis das citocinas citadas, a talidomida também inibe outras, tais como a IL-1 β , a IL-6 e o fator estimulante de colônias macrófago-granulócito, e estimula a produção de IL-10 (Teo et al., 2005).

Além disso, também está bem documentado que a talidomida co-estimula as células T primárias de humanos, induzindo sua proliferação, produção de citocinas e atividade citotóxica. Esse efeito de proliferação de células T primárias é mediado pela IL-2 através do TCR, com concomitante aumento na produção do INF- γ . Observou-se também que essa proliferação é maior para o subconjunto de células T citotóxicas do que para o subconjunto T *helper* (Haslett et al., 1998). Mas essas atividades dependem do tipo de célula imune que está ativada e o tipo de estímulo que a célula recebe (Teo et al., 2005).

O aumento do INF- γ em indivíduos normais e pacientes induzidos pela talidomida, juntamente com outras citocinas relacionadas com a resposta Th1, sugere que esse fármaco pode induzir preferencialmente esse tipo de resposta do que a resposta Th2. No entanto, não há concordância total entre os estudos quanto à ativação preferencial da resposta imunológica realizada pela talidomida, e isso pode ser reflexo dos diferentes modelos celulares e o tipo de ativação imune utilizados nos ensaios (Teo et al., 2005).

A talidomida também tem a propriedade de diminuir a expressão de moléculas de adesão celular que estão envolvidas na cascata de adesão celular, tais como a molécula de adesão de células endoteliais 1 (VCAM-1), selectina-E e selectina-L. Geitz e colaboradores chegaram a essa conclusão em um estudo *in vitro* com células endoteliais de veias umbilicais, e observaram que o declínio dessas moléculas de adesão era também induzido pela diminuição dos níveis de TNF- α circulantes causados pelo tratamento com talidomida. Quando há inflamação, existe um recrutamento de leucócitos para o local, com interação entre as células brancas e endotélio. A diminuição da expressão de moléculas de adesão celular pode também diminuir a migração de leucócitos para os locais de inflamação. Entretanto, nesse estudo, houve aumento na expressão da molécula de adesão intracelular 1 (ICAM-1), o que indica um mecanismo complexo de modulação imunológica, dependente do estímulo inflamatório e da natureza do organismo *in vivo* (Geitz et al., 1996).

1.3.2 Propriedade anti-angiogênica

Independente dos efeitos imunomoduladores e antiinflamatórios, a talidomida também possui efeito de inibir o desenvolvimento de novos vasos sanguíneos (D'Amato et al., 1994). Independentemente ativar a IL-2, que pode ter uma atividade anti-tumor, e diminuir a IL-6, que é um potente fator de crescimento para células plasmáticas malignas (Singhal & Mehta, 2002), o mecanismo de inibição da angiogênese pela talidomida parece ocorrer por bloqueio de fatores de crescimento (D'Amato et al., 1994).

D'Amato e colaboradores demonstraram que a talidomida inibe a neovascularização da córnea de coelhos e camundongos por bloqueio do fator básico de crescimento do fibroblasto (bFGF) e do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) quando administrada intraperitonealmente (D'Amato et al., 1994; Kenyon et al., 1997). Administrada oralmente, a talidomida é capaz de inibir a neovascularização pelo bloqueio do bFGF (D'Amato et al., 1994). Além disso, quando os enantiômeros da talidomida são analisados separadamente, a configuração levógira mostra maior inibição da angiogênese quando comparada à outra isoforma, o que pode ser um indício de que a propriedade anti-angiogênica e teratogênica do fármaco podem estar muito correlacionadas (Kenyon et al., 1997).

1.3.3 Inibição da Ciclooxigenase-2

A talidomida também possui a propriedade de inibir a expressão da enzima ciclooxigenase-2 (COX-2). As enzimas ciclooxigenases catalisam a transformação do ácido aracdônico em prostaglandina. A COX-2 é induzida em diversos tipos celulares por estímulos pró-inflamatórios, tais como lipopolisacarídeos (LPS), TNF- α e IL-1 β . Citocinas antiinflamatórias, como a IL-10, são inibidores da função de macrófagos, bloqueando a síntese de TNF- α e IL-1 β , IL-6, IL-8 e COX-2. Diversas condições malignas também têm níveis elevados de expressão de COX-2, estando essa enzima envolvida na promoção da angiogênese, invasão tumoral e metástase (Payvandi et al., 2004).

Em células mononucleares de sangue periférico (PBMC) estimuladas por LPS, a talidomida inibi a expressão de COX-2, por diminuição da meia-vida do mRNA de uma forma dependente da dose, e aumenta a expressão de IL-10. Assim, parece que os efeitos antiinflamatórios e anti-tumor podem resultar, em parte, da expressão diminuída de COX-2 e aumentada de IL-10 (Payvandi et al., 2004).

1.4 Usos Atuais da Talidomida

As observações acima relacionadas indicam que a talidomida é um potencial alvo no tratamento de diversas doenças principalmente devido ao seu efeito imunomodulador e antiangiogênico. Mais de 150 ensaios clínicos já foram realizados com o uso terapêutico da talidomida, e os resultados mais promissores são em condições que apresentam altos níveis TNF- α , condições em que essa citocina exerça um importante papel fisiopatológico e as doenças dependentes de angiogênese. As principais indicações são em doenças dermatológicas, crônico-degenerativas, relacionadas à AIDS e diversos tipos de câncer (Miller & Strömmland, 1999; Oliveira et al., 1999; Borges & Fröhlich, 2003; Azulay, 2004; Penna et al., 2005).

No Anexo 2, constam as diversas doenças nas quais o uso terapêutico da talidomida já foi estudado

Aqui serão abordadas somente as condições para as quais o uso terapêutico da talidomida tem sua eficácia comprovada e uso aprovado no Brasil.

1.4.1 Eritema Nodoso da Hanseníase

A hanseníase é uma infecção causada pela bactéria *Mycobacterium leprae* que acomete principalmente a pele e os nervos periféricos. É dividida em três tipos: tuberculóide, intermediária (*borderline*) e lepromatosa (Borges & Fröhlich, 2003), que são determinadas pela resposta imune do indivíduo (Penna et al., 2005). Partida-Sanchez e cols. caracterizam a doença em dois estados: reação reversa e eritema nodoso leproso ou eritema nodoso da hanseníase (ENH) (Borges & Fröhlich, 2003). Clinicamente, o ENH é caracterizado por nódulos dérmicos ou subcutâneos eritematosos, quentes, móveis e às vezes dolorosos, febre, adenomialgia, perda de peso, atralgia, mialgia, diminuição da função dos nervos periféricos por perda motora e sensorial, entre outras características que podem ser observadas antes, durante ou após o tratamento quimioterápico (Borges & Fröhlich, 2003; Penna et al., 2005).

O início da utilização da talidomida no tratamento do ENH foi em 1963, quando o dermatologista israelense Jacob Sheskin, a receitou como sedativo para seis pacientes (Borges & Fröelich, 2003; Klausner et al., 1996). Além de se mostrar um ótimo sedativo, os sinais e sintomas clínicos foram atenuados dramaticamente em 48 horas. A partir daí, Sheskin realizou de diversos estudos placebo-controlados e concluiu que a talidomida era responsável pela melhora clínica dos pacientes, entretanto sem ação bactericida nem cura da hanseníase. Mas foi somente na década de 1990 que o mecanismo de ação envolvido na melhora dos sintomas do ENH foram atribuídos, principalmente, à degradação dos altos níveis de TNF- α (Klausner et al., 1996; Sampaio et al., 1991).

Em consequência desses estudos, hoje a talidomida é o fármaco de escolha para o tratamento do ENH, em diversos países, inclusive está aprovada pela FDA nos EUA desde 1998, onde ela nunca havia sido comercializada (Kathleen et al., 2006).

As doses utilizadas no tratamento variam de 100-400 mg por dia nos episódios agudos, dependendo do grau de acometimento, e 50 mg a cada duas ou quatro semanas após o desaparecimento dos sintomas (Calabrese & Fleischer, 2000).

1.4.2 Lupus Eritematoso Sistêmico

Lupus é uma doença crônica auto-imune, que apresenta sintomas em diversos órgãos, especialmente pele, articulações, sangue e rins. O lupus eritematoso discóide crônico (LED) está confinado à pele, enquanto o lupus eritematoso sistêmico é uma doença multisistêmica que pode envolver o tecido cutâneo e mucocutâneo (Matthews & McCoy, 2003).

O primeiro uso da talidomida nessa doença foi em 1977 para o tratamento com sucesso de LED, e a partir daí diversos ensaios iniciaram-se principalmente com pacientes não responsivos à terapia padrão (Matthews & McCoy, 2003; Wu et al., 2005). Resultados muito expressivos, com melhora nos sintomas clínicos completa ou quase completa, foram relatados em 80-100% dos pacientes, fazendo com que a talidomida se tornasse o fármaco de segunda linha no tratamento de complicações cutâneas do Lupus (Matthews & McCoy, 2003).

O mecanismo de ação do fármaco na melhora de pacientes não é conhecido. Propõe-se que a talidomida estabilize membranas lisossomais inibindo a produção por neutrófilos de radicais hidroxila e superóxidos livres, inibindo a síntese de IgM e sua deposição na membrana basal, ou suprimindo quimiotaxia de neutrófilos e fagocitose de macrófagos (Wu et al., 2005).

As doses iniciais do tratamento são de 200mg ao dia, e logo após o desaparecimento dos sintomas é necessário terapia de manutenção de 50 mg para evitar o relapso (Matthews & McCoy, 2003).

1.4.3 Reação Enxerto-versus-Hospedeiro (REVH)

A REVH ocorre como uma complicação do transplante alogênico de medula óssea ou transplante de células tronco no sangue periférico, e é a principal causa de morbi-mortalidade após essas intervenções (Kalil et al., 1995; Matthews & McCoy, 2003; Wu et al., 2005). A REVH aguda ocorre durante os 3 primeiros meses após o transplante de medula óssea e a REVH crônica ocorre por um período maior de tempo (Matthews & McCoy, 2003). As manifestações clínicas mais comuns são diarreia, doenças na pele, disfunção hepática e mucosites orais (Borges & Fröhelich, 2003).

O primeiro uso terapêutico da talidomida nessa condição foi em 1988 para um paciente com a forma aguda não responsivo à terapia com corticoesteróide, o qual apresentou melhora geral dos sintomas dentro dos três primeiros dias de tratamento. Entretanto, a eficácia da talidomida no tratamento da REVH é considerada moderada, já que a maioria dos ensaios clínicos é realizada com pacientes refratários a outras terapias (Wu et al., 2005). Sabe-se também que a talidomida não tem eficácia como terapia profilática na REVH (Chao et al., 1996). As doses de tratamento variam de 800-1600 mg diárias, que vão diminuindo cerca de 25% em duas semanas, conforme a resposta clínica (Fundação Ezequiel Dias - FUNED, 2008).

Acredita-se que a talidomida atue na via de ativação de reconhecimento de antígeno dos linfócitos T do enxerto, o que diminui a ação dos linfócitos normais.

Isso pode ser alcançado pelo desenvolvimento de células supressoras específicas do antígeno e inibição o desenvolvimento de células citotóxicas (Wu et al., 2005).

1.4.4 Doenças relacionadas à AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)

As principais condições relacionadas à AIDS que estão sendo alvo de estudo de tratamento da talidomida são a caquexia e ulcerações aftosas.

Ulcerações aftosas são reações comuns em pacientes infectados com HIV, e freqüentemente tornam-se progressivas, destrutivas e debilitantes devido à sua característica extremamente dolorosa. Em um estudo realizado pelo *AIDS Clinical Trials Group* nos Estados Unidos, 55% dos pacientes tratados com 200 mg de talidomida por quatro semanas apresentaram cicatrização completa das ulcerações (Jacobson et al., 1997). A causa das ulcerações não é conhecida, mas presume-se que fatores imunológicos estejam envolvidos, os quais poderiam ser revertidos pelas propriedades imunomoduladoras da talidomida (Borges & Fröhlich, 2003).

A caquexia descreve uma condição clínica de perda de peso, diarréia crônica, fraqueza e febre (Borges & Fröhlich, 2003). Estudos com o uso terapêutico da talidomida de 100 a 200mg mostram resultados favoráveis, com ganho significativo de peso (Kaplan et al., 2000).

O TNF- α é considerado um fator relevante no quadro de caquexia, e a talidomida melhora significativamente esse quadro pela diminuição da produção de TNF- α , induzindo o ganho de massa corporal (Borges & Fröhlich, 2003).

Em ensaios com indivíduos com HIV tipo I e tuberculose tratados com talidomida, há redução nos níveis plasmáticos de TNF- α e de HIV e ganho de peso. Acredita-se que isso ocorra tanto por diminuição do TNF- α , quanto do NF- κ B, ambos necessários à replicação viral (Miller & Strömmland, 1999).

1.4.5 Câncer

A partir da descoberta da ação antiangiogênica, diversos estudo têm focado atenção no uso terapêutico desse fármaco para o tratamento de diversos

tipos cânceres, principalmente após a comprovada eficácia para o tratamento de mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásticas.

O mieloma múltiplo é uma proliferação maligna descontrolada de plasmócitos, caracterizada pela presença no soro de uma imunoglobulina monoclonal, anemia e lesões osteolíticas (Rajkumar et al., 2006). É uma doença que leva invariavelmente à morte dentro de três a cinco anos após o diagnóstico, e soma de 1-2% das mortes por câncer (Bittencourt et al., 2004)

Diversos estudos mostram a eficácia do tratamento com talidomida para pacientes com mieloma múltiplo que não responderam ao tratamento padrão (Rajkumar et al., 2006). Um ensaio clínico de fase III realizado em 2006 com talidomida e dexametasona para o tratamento de mieloma múltiplo culminou na aprovação dessa combinação de medicamentos como terapia inicial de mieloma múltiplo e anterior ao transplante de células tronco autólogas nos EUA (Rajkumar et al., 2006).

Acredita-se que eficácia da talidomida nessa condição ocorra não só pela sua atividade de diminuir a formação de novos vasos sanguíneos, mas também pelas atividades imunomoduladoras de diminuição da adesão celular, ativação e proliferação de células T e inibição de apoptose (Teo et al., 2005).

1.4.6 Efeitos adversos

Em todas as condições de uso terapêutico da talidomida, há presença importante de efeitos adversos, incluindo a conhecida teratogenicidade. Isso dificulta a maioria das terapias, tanto pela interrupção do tratamento quanto pela a aprovação e ampliação do uso do fármaco. Isso tem motivado pesquisas com análogos da talidomida que não apresentem tantos efeitos adversos, principalmente a teratogênese. Dois análogos estruturais da talidomida desenvolvidos na metade da década de 1990, CC-5013 (lenalidomida) e CC-4047 (actimida) têm maior potencial terapêutico e perfil toxicológico mais favorável (Melchert & List, 2007).

O Anexo 3 mostra os efeitos adversos por acometimento de sistemas baseados na bula do fármaco (FUNED, 2008).

Os efeitos adversos mais freqüentes são a neuropatia periférica, que acontece especialmente após tratamentos prolongados, neutropenia, sonolência e vertigem.

1.5 Segurança

Com a volta da talidomida ao mercado, medidas de controle da dispensação e consumo do fármaco devem ser tomadas para evitar a exposição embrionária nos países onde o medicamento é consumido.

Nos EUA, em 1998, foi implementado um programa para evitar o risco de exposição embrionária, o *System for Thalidomide Education and Prescribing Safety* (S.T.E.P.S), e programas similares foram implementados internacionalmente pela *Pharmion®*, que comercializa a talidomida nos EUA, e através de uma licença internacional com a *Celgene®* na Austrália, Nova Zelândia e Turquia. O STEPS é um programa intensivo que restringe o uso da talidomida somente para médicos, farmacêuticos e pacientes que prescrevam, dispensem e utilizem a talidomida, respectivamente, registrados nesse programa. Os pacientes devem preencher questionários e formulários que garantam o completo entendimento dos riscos eminentes do uso da talidomida. Além disso, qualquer mulher em idade fértil que necessite de tratamento com o fármaco, deve utilizar dois métodos contraceptivos simultaneamente (por quatro semanas antes e durante o tratamento e por quatro semanas após o tratamento, enquanto homens casados com mulheres em idade fértil devem usar preservativo masculino como método de contraceptivo). De qualquer forma, essas mulheres também devem apresentar exames periódicos de gravidez, antes e durante o tratamento, e se caso algum destes testes for positivo, a paciente é retirada imediatamente do programa e encaminhada a um serviço especializado do STEPS (Kathleen et al., 2006).

Outros países que utilizam a talidomida, como o Brasil, Argentina, Portugal, Espanha e França também possuem outros métodos de prevenção de malformações associadas ao uso de talidomida, embora elas não tenham o mesmo desenho, amplitude e adesão do STEPS.

1.6 Talidomida no Brasil

A talidomida começou a ser comercializada no Brasil em 1958, e ao longo dos anos em que foi utilizada possuía quatro nomes comerciais: *Sedalis®*, *Sedalis® 100*, *Sedin®* e *Slip®*. Todos esses fármacos eram indicados nos distúrbios do sono e como tranqüilizantes (Sandanha, 1994; Oliveira et al., 1999).

A partir de 1962, com o reconhecimento da teratogênese, o governo federal cassou as licenças dos fármacos à base de talidomida, mas o ato só foi formalmente estabelecido em 1964, e segundo a Associação Brasileira de Portadores da Síndrome da Talidomida (ABPST), a droga só foi de fato retirada do mercado em 1965 (ABPST, 2008).

Na década de 1960 o uso da talidomida no Brasil foi regulamentado pelo Ministério da Saúde para o tratamento do ENH (Oliveira et al. 1999).

Em 1973, em Porto Alegre, foi Registrada a Associação Brasileira de Vítimas da Talidomida (ABVT), que surgiu com intuito de entrar com ações indenizatórias contra o governo brasileiro (Saldanha, 1994). Em 1976 iniciou-se uma ação judicial contra laboratórios e o governo brasileiro exigindo suas responsabilidades pela tragédia das vítimas da talidomida. A ação arrastou-se por muitos anos, principalmente devido à falta de comprovação do uso da talidomida durante a gravidez das mães de indivíduos afetados. Só em 1982 o governo sancionou a lei 7070 garantindo pensão vitalícia para os portadores de embriopatia por talidomida. Em 1992 foi criada ABPST com o objetivo principal de revisão dos valores das pensões, direito a tratamento cirúrgico, ortopédico e reabilitação (Oliveira et al., 1999).

Concomitantemente à mobilização pelos direitos das vítimas pela ABPST, o Movimento de Reintegração das Pessoas Atingidas pela Hanseníase (Morhan) era notificado do surgimento de uma nova geração de casos de embriopatia por talidomida. Todos os núcleos do Morhan iniciaram uma investigação de crianças nascidas com defeitos compatíveis com o uso de talidomida, e após uma triagem inicial, 61 casos foram confirmados através de inquéritos mais detalhados, com visitas domiciliares, consulta a laudos médicos e registros dos prontuários das

unidades onde ocorreram os tratamentos. Nas avaliações desses órgãos, dos 61 casos, 4,9% ocorreram entre os anos de 1965-1969, 13,1% nos anos de 1970-1974, 19,7% de 1975-1979, 31,1% de 1980-1984, 23% de 1985-1989 e 13,1% de 1990 a 1994. Na maioria dos casos, 72,7%, o uso da talidomida foi para o tratamento do ENH, sendo que o restante do uso foi sem prescrição e outros motivos não especificados. E o mais alarmante é que o percentual de automedicação, inclusive nos casos de ENH era muito alto, mesmo a talidomida sendo um fármaco de distribuição exclusivamente em serviços de saúde (Oliveira et al., 1999).

Atualmente, a talidomida é fabricada no Brasil pela Fundação Ezequiel Dias, FUNED, em Belo Horizonte, MG, e só pode ser distribuída para o tratamento do ENH, ulcerações aftosas idiopáticas-HIV, lupus eritematoso, REVH e mieloma múltiplo, sendo somente obtido através do Ministério da Saúde e não sob norma comercializada (ANVISA, 2009; FUNED, 2008). Entretanto, há possibilidade de uso para outras indicações, desde que devidamente comprovadas através de ensaios clínicos e documentadas todas as circunstâncias de uso. Esses documentos são enviados, então ao Ministério da Saúde para avaliação e posterior liberação do fármaco (ANVISA, 2008).

1.6.1 Hanseníase no Brasil

No Brasil, os primeiros documentos que atestavam a existência da hanseníase datam do fim do século XVII, e é provável que essa doença tenha sido trazida pelos colonos espanhóis e portugueses (Opromolla, 2000). Em 1741, a hanseníase foi considerada uma doença contagiosa e, como medida de controle, se estabeleceu o isolamento dos doentes.

A partir de 1952, o isolamento de doentes era questionado por ser inútil para profilaxia, injusto para os doentes, auxiliar de preconceitos e muito oneroso devido ao elevado número de “leprosos” no país. Em 1955 iniciou-se um projeto no Rio de Janeiro para tratamento domiciliar dos doentes, o que logo após rendeu a moderna campanha nacional contra a lepra, que se estendeu por todo o país (Opromolma, 2000).

Em 1970, o Professor Abrão Rotberg conseguiu modificar oficialmente, no Brasil, a designação da doença substituindo o termo “lepra” por “hanseníase”, com o intuito de auxiliar no processo de sua desestigmatização (Opromolla, 2000).

Hoje, com o auxílio de medidas terapêuticas mais eficazes, o Brasil está realizando um trabalho coordenado e intenso para controlar a hanseníase em seu território através do Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase (PNEH), que visa eliminar a doença atingindo a meta de um doente para cada dez mil habitantes (Ministério da Saúde, 2008).

Entretanto, a hanseníase ainda constitui um problema de saúde pública no Brasil. No ano de 2006, o coeficiente de prevalência de hanseníase no Brasil foi de 2,02 casos/10.000 habitantes, o coeficiente de detecção de casos novos de 2,11/10.000 habitantes, e o número de indivíduos afetados passa de 110 mil (Ministério da Saúde, 2008). As regiões Norte e Centro-oeste mostram a maior prevalência da doença no Brasil, seguidas pelas regiões Nordeste, Sudeste e Sul (Anexo 4).

Estima-se que entre 1965 e 2001, 91 mil pacientes tenham recebido talidomida através do Ministério da Saúde com essa finalidade (Penna et al., 2005). No ano de 2006, foram distribuídas quase três milhões de caixas de comprimidos de 100mg de talidomida só para o PNEH (Ministério da Saúde, 2007,). Trata-se da maior utilização do fármaco em um serviço de saúde pública no mundo (Penna et al., 2005). Baseado nesses números torna-se evidente a necessidade de uma legislação rigorosa para dispensação e uso da talidomida além de um sistema de vigilância eficaz de para evitar a exposição embrionária ao fármaco.

1.6.2 Regulamentação do uso da talidomida

Em conseqüência do surgimento de uma nova geração de vítimas da embriopatia por talidomida no Brasil, foi proibida a prescrição deste fármaco para mulheres em idade fértil em todo território nacional, através da Portaria 63 da

Secretaria de Vigilância Sanitária do Ministério da Saúde em julho 1994 (Oliveira et al., 1999).

A Portaria nº 354/97 regulamenta o registro, a produção, a fabricação, a comercialização, a exposição à venda, a prescrição e a dispensação dos produtos à base de talidomida (Meira et al., 2004). Nessa portaria constam as indicações, no âmbito de programas governamentais, da talidomida: hanseníase (reação hansênica, tipo eritema nodoso ou tipo II); DST/AIDS (úlceras aftóide idiopática em pacientes portadores de HIV/AIDS); doenças crônico-degenerativas (lupus eritematoso, REVH) (Meira et al., 2004). A Resolução RDC nº 34/00, acrescenta a utilização da talidomida no tratamento de mieloma múltiplo refratário a quimioterapia (Meira et al., 2004).

Em 2003 foi criada a lei 10.651 que dispõe sobre o controle do uso da talidomida (ANVISA, 2008). Conforme essa lei, a talidomida deve ser prescrita em formulário especial e numerado, sendo que a receita deve ser retida pela farmácia e uma remessa enviada à vigilância sanitária; a embalagem e rótulo devem exibir proibição do uso por mulheres grávidas ou sob risco de engravidar (Anexo 5); a bula deve conter informações completas sobre os efeitos teratogênicos do fármaco, acompanhada do termo de responsabilidade, a ser obrigatoriamente assinado pelo médico e paciente no ato da entrega do medicamento; a distribuição deve ser realizada exclusivamente pelos programas expressamente qualificados pelo governo; tais programas devem oferecer orientações aos usuários sobre os riscos teratogênicos em gestantes, e oferecer os métodos contraceptivos às mulheres em idade fértil; e por fim a lei também dispõe que o poder público deve promover campanhas de educação sobre as conseqüências do uso de talidomida em gestantes, informação de concessão de pensão aos portadores de embriopatia por talidomida e incentivar o desenvolvimento de fármacos mais seguros para substituir a talidomida (ANVISA, 2008).

E em 2005 foi aberta a Consulta Pública nº 63 a fim de regulamentar o registro, produção, fabricação, comercialização, prescrição e dispensação de produtos a base de talidomida (ANVISA, 2008). Trata-se de uma proposta de regulamento técnico sobre o uso do fármaco em todo o território nacional.

Entretanto, ainda há discordâncias entre as autoridades competentes e algumas das normas presentes nessa resolução ainda não estão em vigor (ANVISA, 2008).

1.6.3 Casos de embriopatia por talidomida no Brasil

Os primeiros casos de malformações associadas ao uso de medicamentos à base de talidomida foram relatados em 1960, mas posteriormente foram registrados casos referentes ao ano de 1959. O número de vítimas no Brasil até 1965 é cerca de 300, entretanto, alguns casos foram de difícil comprovação tanto pela elevada ocorrência de automedicação quanto pelo tempo transcorrido da ingestão do fármaco até o diagnóstico (Lenz, 1988; Oliveira et al., 1999; Saldanha, 1994).

Através de 204 registros da ABVT, Schmidt e Salzano avaliaram 93 pacientes com embriopatia por talidomida que nasceram entre os anos de 1959 e 1963. Nesse estudo foi possível estabelecer dados epidemiológicos para tais casos. Observou-se uma maior concentração de nascimentos nos estados do Rio Grande do Sul (RS), Minas Gerais (MG) e São Paulo (SP), respectivamente, e um número maior de nascimentos no ano de 1962 (Schmidt & Salzano, 1983).

Apesar das manifestações do Morhan e ABPST de casos ocorrendo nas décadas de 1970-1990, as únicas manifestações que alcançaram a literatura científica foram a de Gollop e Eigier, em 1987, e Castilla e cols. em 1996. Gollop e Eigier diagnosticaram, pela primeira vez pré-natalmente um caso de embriopatia por talidomida de um feto cuja mãe estava em tratamento para ENH, com doses diárias de 100 mg ingeridas até o 35 dias de gestação. A gestação foi interrompida por decisão dos pais, pois o feto apresentava focomelia dos quatro membros (Gollop & Eigier, 1987).

Castilla e cols. relataram 34 casos de embriopatia por talidomida na América do Sul entre os anos de 1969 e 1995, baseados em informações de maternidades hospitalares que participavam do Estudo Colaborativo Latino Americano de Malformações Congênitas (ECLAMC). Desses, 33 casos são brasileiros, sendo um de 1969, seis da década de 1970, 20 da década de 1980 e

seis da década de 1990. Esses casos ocorreram em nove estados brasileiros, sendo a região Sudeste a região com a maior frequência de embriopatias. Os autores atribuíram o fato da alta incidência de uma segunda geração de vítimas à elevada prevalência de hanseníase no Brasil, e às medidas de controle do fármaco não serem tão severas (Castilla et al., 1996).

Apesar das restrições impostas ao uso de talidomida após o escândalo internacional do surgimento de vítimas nas décadas de 1970-1990 no Brasil e do aparente controle e vigilância de embriopatia por talidomida, nos anos de 2005 e 2006 ainda observou-se a ocorrência de novos casos de embriopatia por talidomida. Esses casos chegaram ao conhecimento do Serviço de Informações sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) de Porto Alegre, de forma totalmente casual, sem qualquer notificação ou registro por partes das autoridades em saúde competentes ou serviços de vigilância do fármaco (Schüler-Faccini et al., 2007).

Esses três casos ocorreram nos estados do Maranhão (MA), Rondônia (RO) e Rio Grande do Sul (RS), e a indicação do uso da talidomida era para tratamento do ENH (dois casos), e mieloma múltiplo. Em dois casos, as mães dos bebês malformados não estavam em tratamento com talidomida e utilizaram por conta própria através de um parente próximo, um hábito muito comum em nossa população (Schüler-Faccini et al., 2007).

Além da situação alarmante de compartilhamento de um medicamento que deve ter orientações expressas de uso exclusivo, outra preocupação é que uma das mães das vítimas estava em tratamento para ENH, e relatou não ter assinado o termo de consentimento informado. Além disso, nesse mesmo caso, as condições de dispensação do fármaco não estavam de acordo a Lei 10.651 (Schüler-Faccini et al., 2007).

O surgimento de novas vítimas da embriopatia por talidomida relatada nos anos recentes indica a possibilidade da existência de muitos outros casos não diagnosticados.

1.7 Defeitos de Redução de Membros

A partir da tragédia da talidomida, os defeitos de redução de membros (DRM) passaram a ser considerados particularmente sensíveis a agentes teratogênicos (Castilla et al., 1995). Exemplos disso são o misoprostol, um análogo da prostaglandina E associado com agenesia de dígitos; antagonistas do ácido fólico, que atuam não só aumentando a ocorrência de defeitos de tubo neural, mas também de DRM; síndrome alcoólica fetal, que ocasionalmente provoca esse tipo de defeito, entre outros (McGuirke et al., 2001; Saldanha, 1994);

Além de serem considerados indicadores de agentes teratogênicos, os DRM estão associados a outras anomalias congênitas de 12 a 33% dos casos. Dentre essas associações cita-se anormalidades cromossômicas, como trissomia do cromossomo 13 e do 18, síndromes de herança monogênica, tais como Síndrome de Roberts e Síndrome de Holt-Oram, e também fazem parte de um espectro de malformações clinicamente reconhecíveis, como associação de VATER e defeitos pré-axiais, DRM transversos e hipogênese oromandibular, e hipospádia aliada a DRM pós-axiais (Rosano et al., 2000).

Considerando a heterogeneidade dos DRM tanto com relação às causas, quanto em relação à extensão do defeito (que vão desde agenesia de uma falange até a ausência de um membro), a necessidade de um sistema de classificação dos DRM é indispensável para a identificação de padrões malformativos que possam sugerir padrões patogênicos mais homogêneos envolvidos na etiologia dos mesmos (Galán et al., 2000; Rosano et al., 2000). A descrição detalhada e a classificação correta são ferramentas importantes para esses fins. Entretanto, existem divergências entre as classificações, o que resulta na falta de um sistema padronizado para classificação de DRM (Castilla et al., 1995; Stoll et al., 1998; Galán et al., 2000; EUROCAT, 2004)

Outra ferramenta imprescindível para o conhecimento dos mecanismos envolvidos na produção dessas malformações, é estabelecer a epidemiologia e freqüências de base para DRM (Rosano et al., 2000). Essas estimativas também possibilitam a monitorização desses defeitos ao longo dos anos, e através disso pode-se avaliar mudanças nessas freqüências, as quais podem evidenciar

alterações de estilo de vida da população, ou indicar componentes ambientais que estejam atuando como agentes teratogênicos.

2. Justificativa e Objetivos

Considerando a gama de usos atuais da talidomida e o surgimento de novas vítimas nos últimos anos, é fundamental estabelecer um sistema de registro e vigilância de defeitos de redução de membros no Brasil, principalmente os fenótipos relacionados ao uso de talidomida. A partir desse sistema, é possível realizar uma monitorização ao longo do tempo, e estimar aumentos ou diminuições nas freqüências desses defeitos.

2.1 Objetivo Geral

Implementar um sistema de vigilância epidemiológica de defeitos de redução de membros dirigido fundamentalmente para identificação de casos de embriopatia por talidomida.

2.2 Objetivos Específicos

1. Avaliar as características epidemiológicas dos defeitos de redução de membros no período anterior a implementação do sistema.
2. Registrar a freqüência de defeitos de redução de membros, especialmente a focomelia, em crianças nascidas vivas em hospitais de diferentes estados brasileiros entre março de 2007 e fevereiro de 2008.
3. Realizar o diagnóstico destes defeitos de membros, identificando aqueles compatíveis com o diagnóstico de embriopatia por talidomida.
4. Nos casos considerados compatíveis com embriopatia por talidomida, fazer a avaliação individual da criança e da história familiar, buscando a confirmação do diagnóstico e as circunstâncias da exposição materna.
5. Estabelecer freqüência de base de defeitos de membros, para cada região do Brasil, para que seja possível uma vigilância permanente de embriopatia por talidomida.

3. Material e Métodos

3.1 Delineamento

Trata-se de um estudo transversal, observacional, de base hospitalar. Essa amostra é avaliada através do *Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congênitas* (ECLAMC).

O ECLAMC foi fundado em 1967 na cidade de Buenos Aires na Argentina e foi gradualmente se expandindo, cobrindo hoje dez países da América Latina, além da Costa Rica e República Dominicana. É um programa para investigação clínica e epidemiológica de fatores de risco na etiologia de anomalias congênitas em hospitais da América Latina, utilizando a metodologia caso-controle. É um acordo voluntário entre pesquisadores, sem base institucional, que tem como objetivo a pesquisa e prevenção de defeitos congênitos (Castilla & Orioli, 2004).

Os hospitais maternidade da rede ECLAMC examinam cerca de 200 mil nascimentos por ano. Entram nesse denominador todas as crianças com anomalias nascidas nesses hospitais que pesem mais de 500g, e para cada uma delas existe um recém-nascido não malformado que é utilizado como controle, pareado por sexo, tempo e local de nascimento (Castilla & Orioli, 2004).

Todas as anomalias congênitas detectadas são descritas de acordo com protocolos pré estabelecidos e documentados com fotos e radiografias sempre que possível. Todas as malformações são codificadas em nível central usando um código padrão de seis dígitos. Além disso, o registro das anomalias é feito por uma ou poucas pessoas, principalmente no que diz respeito à metodologia caso-controle. O ECLAMC opera com dois tipos de coletores de informações: papel e dispositivos do tipo *handheld*, mas ambos têm o mesmo modo operacional. Isso facilita a abordagem de comparações epidemiológicas entre os hospitais, já que em todas as maternidades a metodologia empregada para descrever os defeitos congênitos é a mesma (Castilla & Orioli, 2004).

Mensalmente, o profissional responsável pelo hospital participante realiza o cálculo de nascimentos ocorridos em cada mês. Nesse documento consta o número total de nascimentos vivos, mortos, a distribuição das idades maternas de

todas as crianças nascidas naquele hospital (Anexo 6). O informe mensal é então enviado à coordenação do ECLAMC na FIOCRUZ, RJ, para que se seja possível realizar as comparações epidemiológicas (Castilla & Orioli, 2004).

3.2 Hospitais participantes

Na Figura 1 estão listados os 33 hospitais participantes dessa avaliação. Alguns desses hospitais já faziam vigilância de defeitos congênitos de acordo com a metodologia ECLAMC e, outros hospitais desde março de 2007, dentro de um projeto mais amplo apoiado pelo “*Edital MCT-CNPq / MS-SCTIE-DECIT – no. 21/2006 – Genética Clínica*”, na linha de apoio 02 – Anomalias Congênitas, coordenado pelo Dr. Eduardo Castilla (Fundação Oswaldo Cruz - FIOCRUZ).

Estes 33 hospitais, distribuídos em 14 estados brasileiros de todas as regiões do país, têm um número de nascimentos anuais de 94418 nascimentos/ano. Considerando que se estima uma média de 3.035.096 nascimentos / ano no Brasil (2005), este número representa aproximadamente 3% do total de nascimentos no Brasil (Ministério da Saúde, 2008).

3.3 Período de observação

De março de 2007 a fevereiro de 2008.

Código	Estado	Cidade	Hospital
13A	AM	Manaus	Beneficente Portuguesa
15A	PA	Belém	Maternidade Saúde da Criança
15B	PA	Belém	Santa Casa
23A	CE	Fortaleza	Hospital Geral César Cals: SESA
23C	CE	Fortaleza	Hospital Geral de Fortaleza
23D	CE	Fortaleza	Hospital Distrital Gonzaga Mota de Messejana
23E	CE	Joazeiro do Norte	Mat. São Lucas
25A	PB	João Pessoa	Hos. Univ. Lauro Wanderley
25B	PB	Campina Grande	Intituto de Saúde Elpídio de Almeida: ISEA
26A	PE	Recife	Instituto Maternidade Infantil de PE
27B	AL	Maceió	Maternidade. Escola St ^a . Mônica
28A	SE	Aracaju	Hos. Santa Isabel
28B	SE	Aracaju	Universitário Hildete Falcão Batista
33A	RJ	Angra dos Reis	Maternidade Casa Verde Santa Casa
33B	RJ	Praia Brava	de Praia Brava
35A	SP	São Paulo	Municipal do Tatuapé
43A	RS	Rio Grande	Miguel Riet Correa
43B	RS	Rio Grande	Santa Casa do Rio Grande
50A	MS	Campo Grande	Universitário Maria Aparecida Pedrossiam
A04	SC	Florianópolis	Maternidade Carmela Dutra
A05	RJ	Rio de Janeiro	Instituto Fernandes Figueira
A10	SP	São Paulo	dos Servidores do Estado
A22	SP	São Paulo	Maternidade Leonor Mendes de Barros
A25	RS	Porto Alegre	de Clínicas de Porto Alegre
A33	SP	Campinas	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
A39	MG	Belo Horizonte	das Clínicas da UFMG
A47	BA	Salvador	Maternidade Climério de Oliveira
A49	SP	Campinas	Vera Cruz
A50	SC	Florianópolis	Universitário da UFSC
A51	SC	Joinville	Darcy Vargas
A56	PB	João Pessoa	Cândida Vargas
A60	MG	Belo Horizonte	Municipal Odilon Berhrens
A62	MG	Belo Horizonte	Santa Casa

Figura 1: Hospitais participantes da rede ECLAMC Brasil no período de março de 2007 a fevereiro de 2008.

3.4 Instrumento

Todos os recém-nascidos foram examinados por profissionais treinados, participantes da rede ECLAMC. As anomalias físicas observadas antes da alta hospitalar foram registradas de acordo com um detalhado manual operacional, além das variáveis métricas de peso, comprimento, perímetro cefálico e idade gestacional. Além disso, variáveis familiares (consangüinidade, história familiar), maternas (idade, número de gestações, perdas gestacionais prévias) e gestacionais (uso de medicações, doenças e outras intercorrências) também são registradas (Anexo 7). Essas mesmas variáveis são avaliadas para o coletor eletrônico, e são enviadas eletronicamente à sede do ECLAMC.

3.5 Amostra

Foram incluídos para análise, todos os recém nascidos com defeitos de redução de membros (DRM) superiores ou inferiores. DRM são malformações congênitas caracterizadas pela ausência total ou parcial, ou hipoplasia severa de estruturas esqueléticas dos membros (*International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research*, ICBDRS, 2008). A classificação de DRM, por nós adotada e adaptada de Rosano e cols., 2000, é a seguinte:

- Defeito de redução de membro tipo transversal (DRMT): ausência de estruturas distais dos membros com estruturas proximais deficientes ou normais; esse grupo inclui a amelia;
- Defeito de redução de membro tipo transversal intercalar (DRMI): ausência ou hipoplasia severa das partes proximais dos membros (úmero, fêmur, rádio, ulna, tíbia e fíbula, também em combinação) com mãos e pés normais ou aproximadamente normais. Esse grupo inclui a focomelia.
- Defeito de redução de membro tipo longitudinal pré-axial (DRMPRE): ausência total ou parcial de polegares, primeiro metacarpo ou rádio; ou hálux, primeiro metatarso e tíbia;

- Defeito de redução de membro tipo longitudinal pós-axial (DRMPOS): ausência total ou parcial do quinto dedo, quinto metacarpo ou ulna; e quinto dedo do pé, quinto metatarso ou fíbula;
- Defeito de redução de membro axial (DRMA): defeitos de separação de mão/pé, com comprometimento do raio central, principalmente envolvendo dígitos, com fendas intermetacarpianas/metatarsianas; monodactílias;
- Defeito de redução de membro combinado (DRMC): presença de mais de um tipo de defeito de redução de membro.

Os defeitos de membros que não encaixaram em nenhuma dessas classificações, não foram incluídos nesse trabalho. Isso vale também para os tipos de DRM não especificados. Essa conduta facilitou comparações entre diferentes estudos, que o fazem da mesma forma.

A codificação do ECLAMC para essas malformações é a seguinte:

- 7552: DRM em membros superiores;
- 7553: DRM em membros inferiores;
- 7554: DRM em membros superiores e inferiores;

Associado a esses códigos, adiciona-se uma letra que corresponde ao tipo de DRM visualizado:

- Defeito de redução de membro tipo transverso (DRMT):
 - A:** Amelia
 - B:** Amputação em nível do braço/músculo;
 - C:** Amputação no nível do antebraço/perna
 - D:** Amputação no nível de mão/pé, dedos
- Defeito de redução de membro tipo transverso intercalar (DRMI):
 - I:** Focomelia típica (mãos/pés anexados diretamente nos ombros/quadril);
 - J:** Focomelia atípica (mãos/pés anexados diretamente nos ombros/quadril através de um segmento intermediário, completo ou incompleto);
 - K:** Hipoplasia de fêmur/úmero
 - L:** Amputação com brotos digitiformes;
 - M:** Outras reduções intercalares;

- Defeito de redução de membro do tipo longitudinal pré-axial (DRMPRE):
 - N:** Pré-axial grave;
 - O:** Pré-axial leve;
- Defeito de redução de membro tipo longitudinal pós-axial (DRMPOS):
 - P:** Pós-axial grave;
 - Q:** Pós-axial leve;
- Defeito de redução de membro longitudinal axial (DRMA):
 - R:** defeitos do raio médio dos membros; dedos em garra de lagosta e monodactílias;
- Defeito de redução de membro tipo combinado (DRMC):
 - S:** Longitudinal combinadas;
 - T:** outros e combinados
 - U:** B,C,D + N,O;
 - V:** B,C,D + P,Q;
 - W:** B,C,D + F,G,H;
 - X:** I,J,K,L,M + N,O;
 - Y:** I,J,K,L,M + P,Q;

3.5.1 Metodologia de avaliação

Em todas as fichas de recém-nascidos com DRM foram avaliadas as descrições clínicas em detalhe, e divididas conforme o tipo de DRM e diagnóstico de embriopatia por talidomida, assim sendo:

- Compatíveis com embriopatia por talidomida;
- Incompatíveis com embriopatia por talidomida;
- Inconclusivos.

Estas definições se baseiam pelos seguintes critérios:

- Presença ou ausência de defeitos congênitos descritos na literatura da embriopatia por talidomida.
- Presença ou ausência de outra síndrome etiológica conhecida;
- História materna de uso de talidomida ou outro fator de risco associado: paciente ou familiar próximo afetado por hanseníase, ou outra doença para

a qual a talidomida tem sido empregada: mieloma múltiplo, AIDS; lupus; reação enxerto-hospedeiro.

- Casos nos quais não era possível um diagnóstico do tipo compatível/incompatível com embriopatia por talidomida foram incluídos na categoria inconclusivo até que informações adicionais fossem coletadas.

No início da avaliação, todos os profissionais da rede ECLAMC do Brasil tomaram conhecimento da nossa vigilância de embriopatia por talidomida. Foi enviado a todos os contatos do ECLAMC um questionário com informações referentes à história materna direcionado ao uso de talidomida (Anexo 8). Desta forma, todos os casos de defeitos de redução de membros registrados por estes profissionais, já eram avaliados quanto a essas informações, a fim de tornar o processo de averiguação dos casos compatíveis com embriopatia por talidomida mais rápido.

3.5.1.1 Metodologia de avaliação dos casos compatíveis com embriopatia por talidomida

Nesta categoria foram incluídos DRM do tipo pré-axial e/ou intercalar bilateral e amelia, que os dados da literatura sugerem ser os mais precisos para detecção de embriopatia por talidomida (Yang et al., 1997). O algoritmo para inclusão/exclusão de casos compatíveis com embriopatia por talidomida está apresentado na Figura 2.

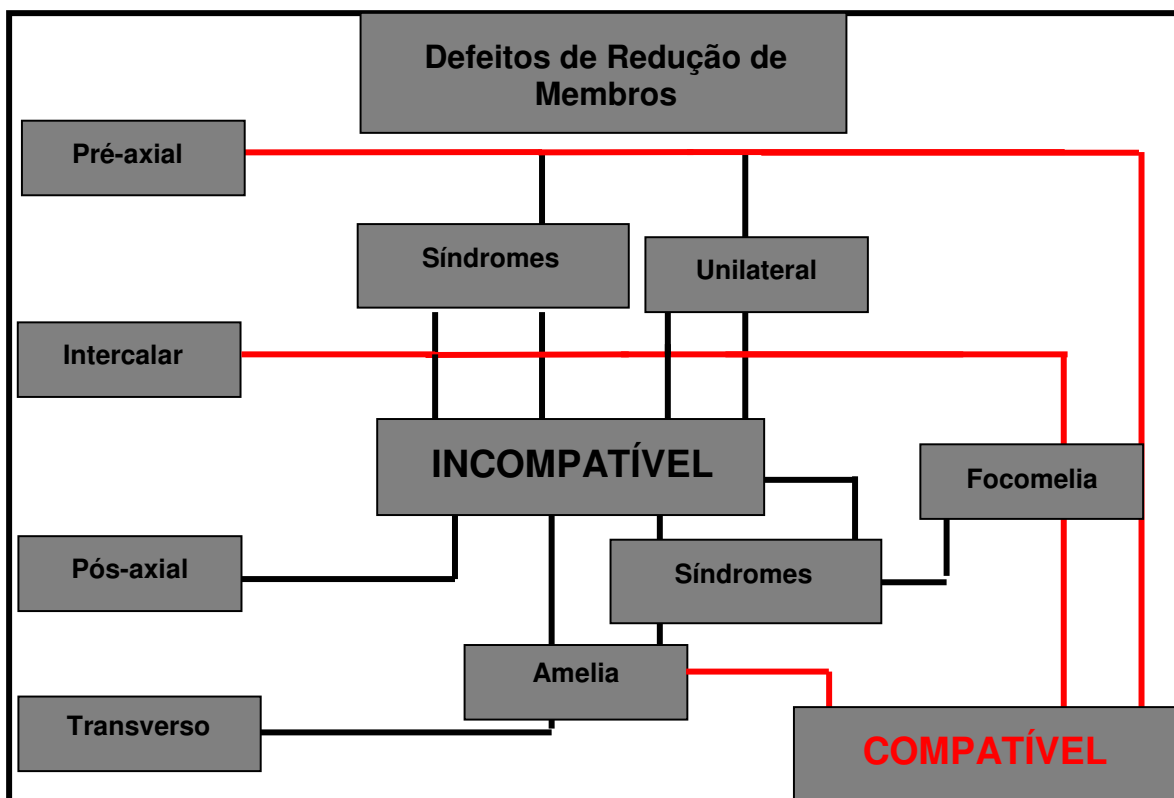


Figura 2: Algoritmo utilizado como critério de inclusão e exclusão de casos compatíveis com embriopatia por talidomida.

Sempre que identificados esses tipos de defeitos, foram solicitados todos os registros hospitalares, como fotografia e radiografia, e realizado um inquérito materno mais detalhado procurando investigar a exposição materna.

3.6 Frequências dos defeitos

Frequências de base (por dez mil nascimentos) foram estabelecidas para DRM e seus tipos separadamente, casos compatíveis com embriopatia por talidomida para cada região do Brasil e para a amostra total. Foi utilizada a distribuição de Poisson, com intervalo de confiança de 95%, já adotada por diversos autores como melhor distribuição para obtenção de frequências de defeitos congênitos.

3.7 Avaliação das características epidemiológicas de DRM em anos anteriores

A epidemiologia dos DRM foi avaliada durante os anos de 2000 a 2006 para observar as características desses defeitos no tempo e espaço, os fatores de risco e as características fenotípicas. A interpretação dessas variáveis e das frequências de base fornece dados comparativos para os anos posteriores à implementação do sistema de vigilância de embriopatia por talidomida.

Fizeram parte da avaliação retrospectiva das características epidemiológicas de DRM 130 hospitais localizados em nove países da América Latina (Uruguai, com sete hospitais; Chile, com 17 hospitais; Argentina, com 48 hospitais; Brasil, com 25 hospitais; Bolívia, com quatro hospitais; Paraguai, com dois hospitais; Equador, com 12 hospitais; Venezuela com quatro hospitais; e Colômbia, com onze) (Anexo 9).

Os casos referentes a esse período também foram registrados pelo ECLAMC utilizando a mesma metodologia descrita no item 3.1. Para as avaliações de frequências de base, tendência secular, características fenotípicas, fatores de risco de DRM nos anos de 2000-2006 utilizamos sempre intervalos de confiança de 95%, os quais foram obtidos através programa FoxPro.

As características fenotípicas avaliadas para esse período foram: defeitos isolados ou com algum outro tipo de malformação associada, além do DRM; recém-nascido com DRM nativo ou natimorto; morte neonatal; diagnóstico pré-natal e proporção sexual.

Foram designados como potenciais fatores de risco para DRM as seguintes variáveis: sistema de saúde do hospital de nascimento (público ou privado); idade materna, dividida em >20 anos, 20-29 e ≤30; altitude (≥2000 e ≤2000 metros); peso no nascimento (<2500 e ≥2500 quilos); número de gestações (uma, duas ou três e quatro ou mais); sexo do recém-nascido; nativo ou natimorto.

Para as comparações de caso e controle, essas mesmas variáveis foram avaliadas como potenciais fatores de risco, com algumas modificações e inclusão de outras: idade paterna (dividida em >20 anos e <40 anos); primigesta ou multigesta; educação materna e educação e ocupação paterna >3 (nível

fundamental incompleto); nível sócio-econômico (combinação de educação materna e paterna e ocupação paterna); nível sócio econômico alto e baixo, designados como graduação incompleta ou completa, e nível fundamental incompleto, respectivamente; ancestralidade africana e ancestralidade nativa (indivíduos ameríndios e ancestrais portugueses e espanhóis dos séculos XVI a XVIII); consangüinidade; doença materna (dividida em crônica e aguda); fatores físicos ocorridos durante a gestação; uso de drogas; metrorragia; restrição de crescimento intra-uterino; prematuridade; macrossomia; apresentação não cefálica; parto não vaginal; gemelaridade; perdas gestacionais e perda gestacional imediatamente anterior; mudança na paternidade de filhos anteriores; e intervalo gestacional >2 anos. Nas comparações do tipo caso-controle foi utilizado o método intrapar com teste de McNemar.

Para detectar agrupamentos geográficos de altas e baixas freqüências de DRM no período de 2000-2006, sob o modelo de Poisson, foram utilizadas informações sobre número de nascimentos e casos, e coordenadas geográficas dos hospitais da rede ECLAMC. Essa análise testa áreas circulares centradas em cada ponto geográfico no tempo, no qual cada ponto é um hospital da rede ECLAMC. Essa área circular vai aumentando em raio para detectar *clusters*, cobrindo toda a extensão onde estão localizados os hospitais avaliados. O teste parte de uma hipótese nula, na qual admite que os DRM são homogêneos em toda a área amostrada. Para testar essa hipótese, usa-se o teste proporção de *maximum likelihood*, que determina as áreas com menor probabilidade de freqüência de DRM incomuns observadas, resultantes da variação de amostragem aleatória. O valor P foi obtido através de múltiplas simulações pelo modelo de replicações de Monte Carlo. Essas análises foram realizadas pelo programa SaTScan (Kulldorff & Nagarwalla, 1995).

3.8 Análise de Soma Cumulativa (CUSUM)

Para registrar aumentos nas freqüências de base para defeitos de redução de membros prospectivamente, foi utilizada a análise de soma cumulativa (CUSUM) (Lucas, 1985). Esse tipo de análise é capaz de detectar variações nas

freqüências de DRM através das freqüências de base pré-estabelecidas e da soma de diferenças entre o número de casos ocorridos em um tempo determinado de vigilância e um valor de referência, denominado K. Se essa soma cumulativa entre as diferenças é igual ou excede um valor limite, denominado H, o alarme para aumento na freqüência do defeito é disparado. Os valores de CUSUM são avaliados pelo cálculo de comprimento médio de corrida ou *average run length* (ARL). O ARL é o número médio de eventos avaliados antes do sinal de alerta ser obtido. O ARL corresponde à hipótese nula, a qual assume que não há modificações nas freqüências observadas comparadas à freqüência de base, e corresponde também ao intervalo de tempo no qual a freqüência varia ao acaso. A hipótese alternativa (OOC ARL) corresponde ao intervalo de tempo necessário para detectar um aumento dentro dos parâmetros utilizados. Habitualmente, se assume que a possibilidade de detecção de aumentos ao acaso seja uma em 500 meses (ARL=500).

A metodologia CUSUM já é bem aceita para análise de variações de freqüência de eventos raros, e já vem sendo utilizada para defeitos congênitos em nosso meio (Castilla et al., 2003; Filho et al., 2001 e Hawkins & Olwell, 1998).

3.9 Aprovação Ética

O presente projeto comporta uma extensão extramural da rede de profissionais do ECLAMC no Brasil, como instrumento para implementar e avaliar as ações propostas. Para participarem da rede ECLAMC, todas as instituições brasileiras atualmente ativas tiveram a aprovação nos seus respectivos Comitês de Ética.

Este projeto é parte do projeto ECLAMC-MOLECLAMC, e conta com os pareceres aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos do Instituto Fernandes Figueira - CEP/IFF No 134/01 e 136/01/CONEP 2.532 [25000.072120/2001-29]. O ECLAMC dispõe de um modelo de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, aprovado pelo CEP-IFF, para ser apresentado às mães dos recém-nascidos autorizando sua participação no estudo, conforme preconização do Conselho Nacional de Saúde. Este modelo pode ser modificado

ou substituído por modelos vigentes nas maternidades, diante de prévia consulta a Coordenação do ECLAMC.

4. Resultados e Discussão

4.1 Características epidemiológicas dos DRM em anos anteriores à vigilância

Entre 2000-2006, foram registrados 960 casos de DRM em um total de 1.406.214 nascimentos consecutivos identificados nos 130 hospitais distribuídos em nove países participantes da rede ECLAMC (Tabela 1). A freqüência de DRM obtida nesse período foi de 6,83/10000 nascimentos, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) de 6,40 – 7,30.

Como todas as freqüências de defeitos congênitos estão expressas sobre o denominador de 10.000 nascimentos, a partir de agora, para facilidade de leitura, vamos apresentar apenas o numerador (por exemplo, 6,83/10.000 será apresentado apenas como 6,83).

Durante esse período observaram-se freqüências oscilando entre 6-7/10000 nascimentos, contudo, no ano de 2005, houve um aumento no registro de DRM. O número de casos desse ano é 17,92% do total de todo o período, isto é, quase 3% superior ao segundo ano com maior número de casos. Esse aumento resultou em uma freqüência estatisticamente superior nesse ano quando comparada ao período total (Tabela 1 e Figura 3). No ano de 2006, a situação volta a ser similar aos anos anteriores.

Tabela 1: Tendência Secular de DRM para os anos de 2000-2006 em todos os hospitais da rede ECLAMC, pela distribuição de Poisson. Freqüências apresentadas por dez mil nascimentos.

Ano	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
2000	121	187851	6,44	5,30 - 7,70
2001	122	206750	5,90	4,90 - 7,00
2002	142	217757	6,52	5,50 - 7,70
2003	143	209880	6,91	5,70 - 8,00
2004	144	219274	6,57	5,50 - 7,70
2005	172	202520	8,49*	7,30 - 9,90
2006	116	162182	7,15	5,90 - 8,60
Total	960	1406214	6,83	6,40 - 7,30

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

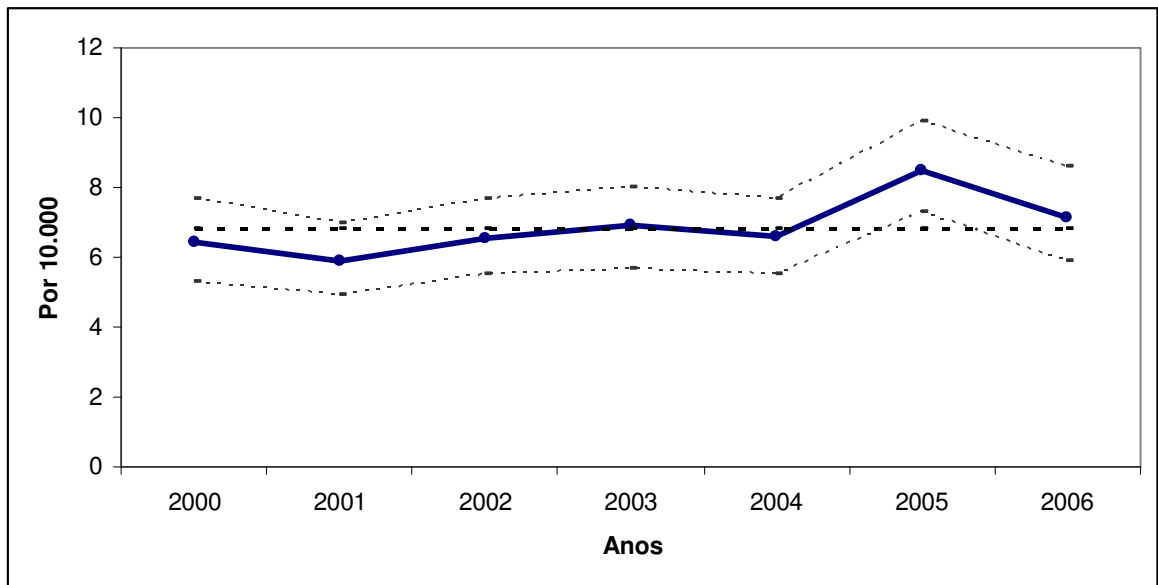


Figura 3: Tendência secular de DRM por ano em todos os hospitais da rede ECLAMC (linha contínua), freqüência total de 2000-2006 (linha tracejada) e intervalo de confiança de 95% para cada ano (linhas pontilhadas).

No mesmo período no Brasil, foram registrados 238 DRM em 277.040 nascimentos, e uma freqüência de 8,59 (IC 95%: 7,50 – 9,80) (Tabela 2).

As freqüências de DRM brasileiras mostram-se maiores comparadas a todo o ECLAMC, com variações de quase 7 a 9 casos a cada dez mil nascimentos. Também pôde-se observar um aumento no registro de DRM no ano de 2005, ainda que não sejam estatisticamente significativas (Tabela 2 e Figura 4). Essa diferença no número de casos registrados comparada aos demais anos pode ser um resultado da exclusão de hospitais com sub-registro desses defeitos, mas com número elevado de nascimentos que ocorreu neste ano. Este aumento no registro de DRM em 2005 é depois normalizado em 2006 e portanto está ainda sem uma conclusão definitiva.

Tabela 2: Tendência Secular de DRM no Brasil para os anos de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências apresentadas por dez mil nascimentos.

Ano	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
2000	29	39806	7,29	4,90 - 10,50
2001	29	38570	7,52	5,00 - 10,80
2002	27	39930	6,76	4,50 - 9,80
2003	38	41776	9,10	6,40 - 12,50
2004	38	43252	8,79	6,20 - 12,10
2005	46	36232	12,70	9,30 - 16,90
2006	31	37474	8,27	5,60 - 11,70
Total	238	277040	8,59	7,50 - 9,80

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

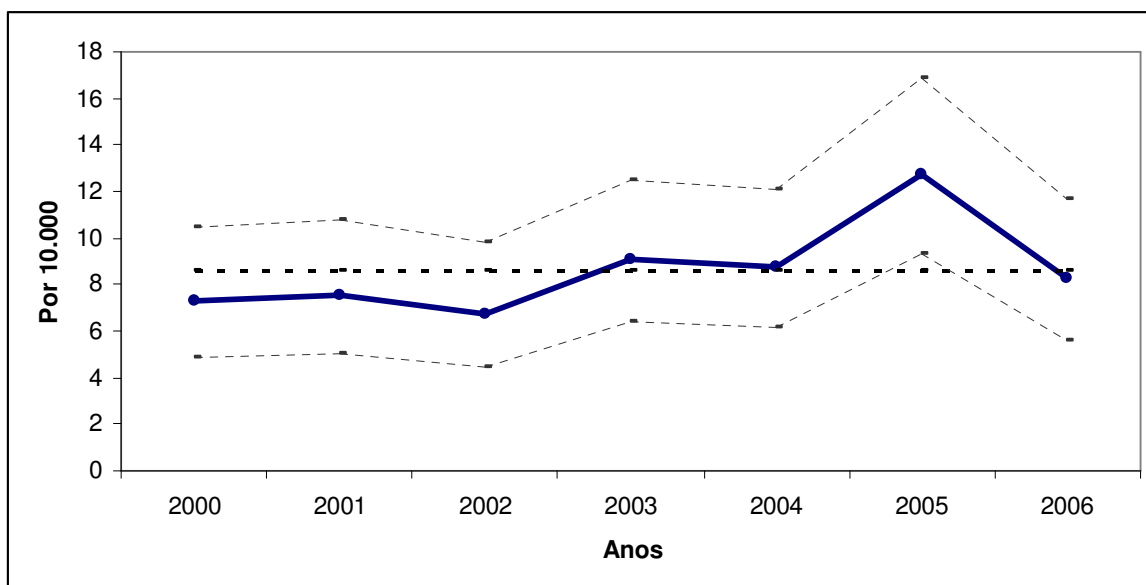


Figura 4: Tendência secular de DRM nos anos de 2000-2006 nos hospitais ECLAMC Brasil (linha contínua), freqüência total de 2000-2006 (linha tracejada) e intervalo de confiança de 95% para cada ano (linhas pontilhadas).

Quanto à distribuição espacial, os países que mais registraram casos foram Argentina (306 casos; 31,88%) e Brasil (238 casos; 24,80%) (Tabela 3), o que é devido ao maior número de hospitais participantes da rede ECLAMC nesses países (Anexo 9).

A maior taxa observada é a do Brasil (8,59; IC 95% 7,50 – 9,80), significativamente maior do que o observado em todo o ECLAMC, enquanto que a

menor taxa observada é da Venezuela, 4,50/10000 nascimentos (IC 95% 3,11 – 5,16) (Tabela 3).

Tabela 3: Freqüências de DRM para cada país da amostra nos anos de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências apresentadas por dez mil nascimentos.

País	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
Uruguai	23	44826	5,13	3,30 - 7,70
Chile	154	262910	5,86	5,00 - 6,90
Argentina	306	419256	7,30	6,50 - 8,20
Brasil	238	277040	8,59*	7,50 - 9,80
Bolívia	49	62561	7,83	5,80 - 10,40
Paraguai	10	14984	6,67	3,20 - 12,30
Equador	52	98206	5,30	4,00 - 6,90
Venezuela	68	151255	4,50*	3,50 - 5,70
Colômbia	60	75176	7,98	6,10 - 10,30
Total	960	1406214	6,83	6,40 - 7,30

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

Quando se analisa a distribuição dos 238 casos de DRM registrados nesse período no Brasil, observa-se que quase metade concentra-se na região Sudeste do país (114 casos; freqüência de 13,76) (Tabela 4). Esse resultado se deve ao fato de que nessa região existem hospitais de referência nas grandes cidades para atendimento de defeitos congênitos, e que têm uma ampla área de cobertura. A segunda região em número de casos é a região Sul (79 casos; freqüência de 5,52) (Tabela 4). Entretanto, esse valor é devido ao número de hospitais participantes da amostra (13), e não de uma freqüência elevada de DRM, já que essa é estatisticamente inferior comparada à freqüência geral do Brasil.

Tabela 4: Freqüências de DRM divididos por região do Brasil nos anos de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências apresentadas por dez mil nascimentos.

Região	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
Nordeste	45	51148	8,80	6,40 - 11,80
Sudeste	114	82841	13,76*	11,40 - 16,50
Sul	79	143051	5,52*	4,40 - 6,90
Total	238	277040	8,59	7,50 - 9,80

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

A freqüência de DRM obtida entre os anos de 2000-2006 é superior a última publicação avaliando DRM na América do Sul, também com base em dados do ECLAMC. Esta avaliação foi realizada entre os anos de 1967-1992, e resultou em uma freqüência de 5,00 (IC 95%: 4,70 – 5,30), e o Brasil, separadamente, obteve uma freqüência de 5,89 (IC 95%: 5,30 – 6,50), também significativamente maior comparada ao total do ECLAMC.

Comparativamente a outros continentes, o Brasil também possui índices mais altos de DRM. Uma investigação realizada por Calzolari e cols. (1990) no período de 1978-1987, em Emilia Romagna na Itália, observou a taxa de 4,80 (IC 95%: 3,80 – 5,90). Na avaliação realizada por Lin e cols., no período de 1983-1987, a taxa de prevalência em Nova Iorque foi de 3,80, entretanto, esse estudo excluiu DRM associados a cromossomopatias e de herança genética conhecida (Lin et al., 1993). Apenas nas Astúrias, em um estudo de base populacional de DRM no período de 1986-1997, foi obtida uma freqüência mais elevada, de 8,00/10000 nascimentos (Galán et al., 2000). Entretanto, comparações entre estes estudos são difíceis, pois os critérios de inclusão de defeitos podem variar, bem como os períodos de observação foram diferentes.

Essas freqüências menores em comparação aos anos de 2000-2006 podem ser explicadas pelo período no qual as avaliações foram realizadas. Se compararmos nossos dados de 2000-2006 com os dados do ECLAMC ou outros sistemas de monitoramento publicados pela *International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research* (ICBDSR), no período de 1995-1999 (para o ECLAMC) ou 2000-2004, veremos freqüências muito semelhantes (ICBDSR, 2006). Esse aumento da freqüência salienta que ao passar dos anos há uma melhoria nos registros do DRM, o que faz com que as freqüências sejam periodicamente elevadas, mas sem significar um verdadeiro aumento dos defeitos na população em estudo. Entretanto, essa não é uma explicação completa para essas comparações, já que os DRM geralmente são externos e facilmente identificáveis ao nascimento, e na sua maioria não teriam aumentos nas freqüências por serem melhor registrados. Já o Brasil, está entre as maiores freqüências observadas nas comparações realizadas com outros sistemas de monitoramento da ICBDSR.

A avaliação das características epidemiológicas (tempo, espaço, fatores de risco e características fenotípicas) para cada tipo de DRM, serão abordadas em conjunto a seguir.

4.1.1 DRM por tipos

4.1.1.1 Tempo

Entre 2000-2006 o tipo de DRM mais comum foi o do tipo transverso (DRMT) para todo o ECLAMC e para o Brasil (Tabela 5 e Tabela 6, respectivamente). Foram observadas freqüências de 3,34 na América Latina (IC 95%: 2,94 – 3,74) e 4,19 no Brasil (IC 95%: 3,18 – 5,19).

É interessante observar que enquanto os defeitos transversos diminuem de freqüência nos anos de 2005 e 2006, o número de defeitos do tipo combinado (presença de mais de um tipo de defeito de membro presente em um só indivíduo - DRMC) aumenta (Figura 5 e 6). Estas curvas com tendências inversas nestes tipos de defeitos de membros podem ter resultado de um problema operacional do ECLAMC. No ano de 2004, alguns hospitais do acordo voluntário abandonaram o sistema de preenchimento manual das malformações, e passaram a operar com dispositivos do tipo *handheld*. Em 2005, o ECLAMC detectou um problema operacional desses hospitais e a codificação T dos DRM. Portanto, tal aumento na freqüência de DRMC pode ser atribuída a esse artefato funcional. Outra questão causada por esse problema no ano de 2005, é que o código T não permite avaliar quais tipos de DRM estão sendo observados juntos, para fomar a classificação dos tipos inclusos nos DRMC. Essas observações são válidas para o Brasil, onde também se obteve uma freqüência significativamente aumentada em 2005, mas não em 2006.

Ao contrário do que foi observado para DRM em geral e DRMT, os DRMPRE, DRMI e DRMPOS não tiveram queda de freqüência em 2006, e sim um aumento (Figuras 5 e 6). Tais resultados sugerem que essas diferenças podem perfeitamente ser explicadas pela saída de hospitais com subregistro de DRM, mais que fatores que influenciem as taxas dessas malformações. A exclusão de hospitais com subregistro gera um aparente aumento na freqüência de DRM mais

raros, tais como DRMI e DRMPOS, que são mais freqüentemente reconhecidos em hospitais de alta freqüência de defeitos congênitos.

Tabela 5: Frequência dos tipos de DRM para cada ano no período de 2000-2006 em todo o ECLAMC, pela distribuição de Poisson. Frequências apresentadas por dez mil nascimentos.

	Nascimentos	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
2000	187851	3,51	2,80 - 4,50	0,48	0,20 - 0,90	1,49	1,00 - 2,20	0,48	0,20 - 0,90	0,37	0,10 - 0,80	0,11*	0,00 - 0,40
2001	206750	3,14	2,40 - 4,00	0,44	0,20 - 0,80	1,45	1,00 - 2,10	0,34	0,10 - 0,60	0,44	0,20 - 0,80	0,10*	0,00 - 0,30
2002	217757	4,00	3,20 - 4,90	0,28	0,10 - 0,60	1,47	1,00 - 2,10	0,32	0,10 - 0,60	0,32	0,10 - 0,70	0,14*	0,00 - 0,40
2003	209880	3,95	3,10 - 4,90	0,43	0,20 - 0,80	1,43	1,00 - 2,00	0,34	0,20 - 0,80	0,38	0,20 - 0,80	0,19*	0,10 - 0,50
2004	219274	3,56	2,80 - 4,40	0,55	0,30 - 1,00	1,09	0,70 - 1,60	0,50	0,30 - 0,90	0,32	0,10 - 0,70	0,55	0,30 - 1,00
2005	202520	3,21	2,50 - 4,10	0,74	0,30 - 1,20	1,28	0,80 - 1,90	0,30	0,10 - 0,60	0,10	0,00 - 0,40	2,86*	2,20 - 3,70
2006	162182	1,60*	1,00 - 2,30	1,05	0,60 - 1,70	1,42	0,90 - 2,10	0,69	0,30 - 1,20	0,12	0,00 - 0,40	2,28*	1,60 - 3,10
Total	1406214	3,34	2,94 - 3,74	0,55	0,43 - 0,68	1,37	1,12 - 1,63	0,43	0,33 - 0,55	0,30	0,21 - 0,41	0,84	0,64 - 1,04

Freq: Frequência. IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

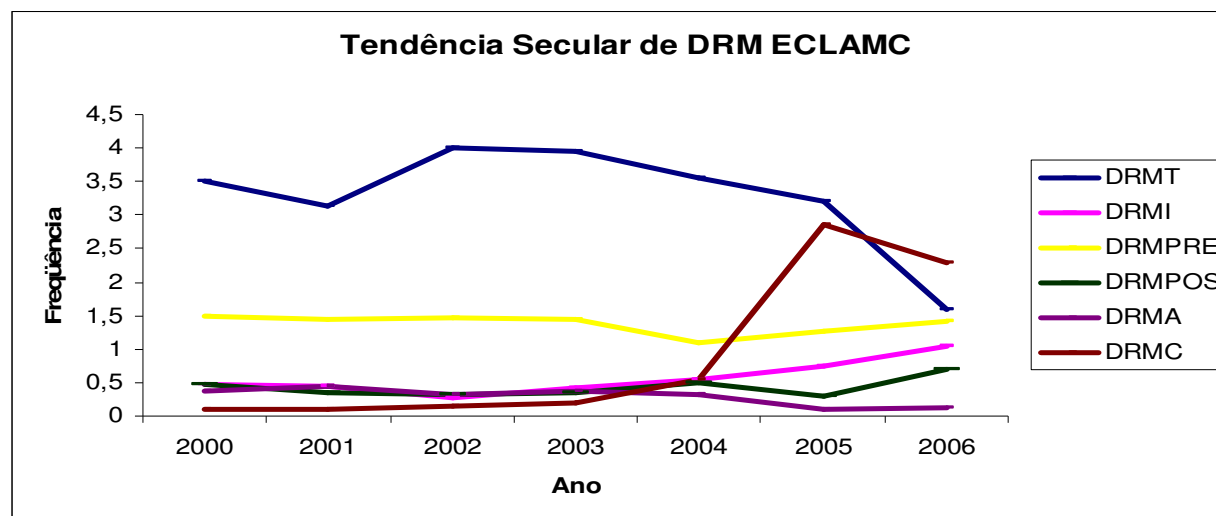


Figura 5: Tendência secular dos DRM para todos os hospitais da rede ECLAMC no período de 2000-2006. Frequências por dez mil nascimentos.

Tabela 6: Freqüências dos tipos de DRM para cada ano no período de 2000-2006 no Brasil, pela distribuição de Poisson. Freqüências apresentadas por dez mil nascimentos.

	Nascimentos	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
2000	39806	4,27	2,50 - 6,80	0,75	0,20 - 2,20	1,51	0,60 - 3,30	0,25	0,00 - 1,40	0,25	0,00 - 1,40	0,25	0,00 - 1,40
2001	38570	3,89	2,20 - 6,40	0,52	0,10 - 1,90	1,55	0,60 - 3,40	0,52	0,10 - 1,90	0,78	0,20 - 2,30	0,26	0,00 - 1,40
2002	39930	3,51	1,90 - 5,90	0,50	0,10 - 1,80	1,75	0,70 - 3,60	0,50	0,10 - 1,80	0,50	0,10 - 1,80	0,00	0,00 - 1,20
2003	41776	5,74	3,70 - 8,50	0,72	0,10 - 2,10	1,67	0,70 - 3,50	0,72	0,10 - 2,10	0,00	0,00 - 1,25	0,24	0,00 - 1,30
2004	43252	4,86	3,00 - 7,40	0,70	0,10 - 2,00	1,62	0,60 - 3,30	1,10	0,40 - 2,70	0,23	0,00 - 1,30	0,23	0,00 - 2,30
2005	36232	5,24	3,20 - 8,20	1,66	0,60 - 3,60	2,21	0,10 - 4,40	0,83	0,20 - 2,40	0,00	0,00 - 1,30	2,76*	1,30 - 5,10
2006	37474	1,60	0,60 - 3,50	2,67	1,30 - 4,90	1,07	0,30 - 2,70	1,33	0,40 - 3,10	0,27	0,00 - 1,50	1,33	0,40 - 3,10
Total	277040	4,19	3,18 - 5,19	1,05	0,69 - 1,52	1,62	1,19 - 2,17	0,76	0,47 - 1,16	0,29	0,11 - 0,58	0,69	0,40 - 1,08

Freq: Freqüência. IC 95%: intervalo de confiança de 95% ($p = 0,05$).

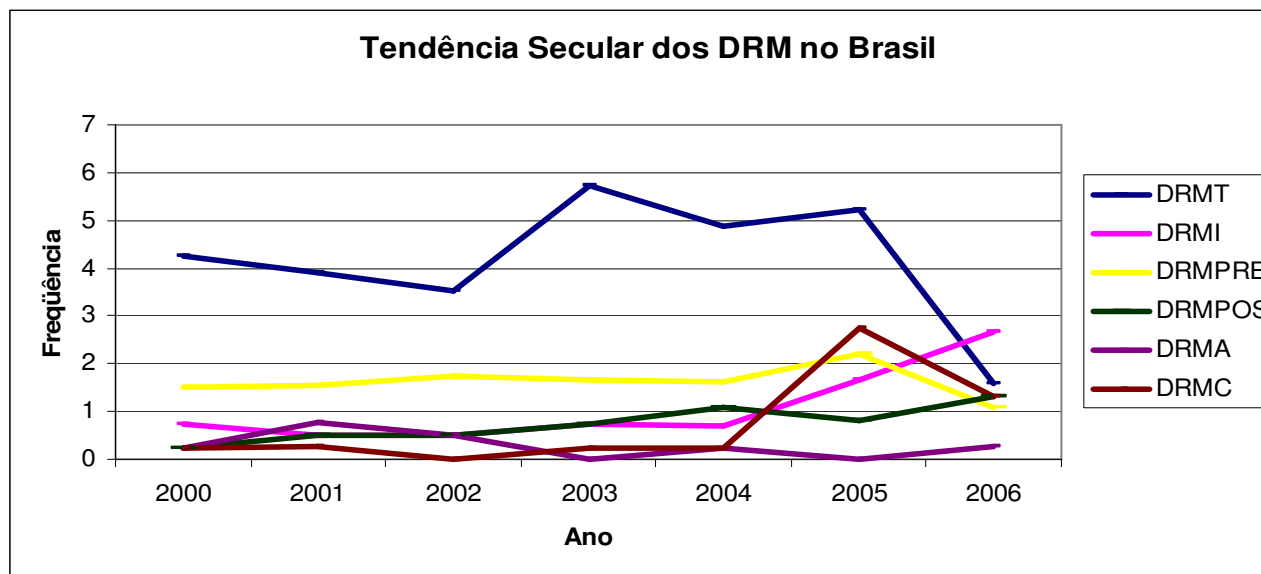


Figura 6: Tendência secular dos tipos DRM para os hospitais da rede ECLAMC Brasil no período de 2000-2006. Freqüências por dez mil nascimentos.

4.1.1.2. Espaço

De todos os casos de DRMT registrados pelo ECLAMC, os países com maiores freqüências desses defeitos foram Paraguai (5,34), Colômbia (4,66) e Brasil (4,19). Apesar de possuírem os maiores registros e freqüências, nenhum desses países obteve uma diferença estatisticamente superior comparada ao restante da amostra (Tabela 7).

No Brasil, metade dos casos de DRMT registrados provém da região Sudeste, tendo esta também uma freqüência significativamente superior quando comparada às demais regiões e ao total da amostra (Tabela 8). Essa taxa é explicada pelos hospitais de Campinas (A33) e Belo Horizonte (A39). As freqüências observadas nesses dois hospitais foram superiores estatisticamente comparadas ao total da amostra, 9,69 (IC 95%:5,81-15,02) e 11,31 (IC 95%: 7,24 – 16,73), respectivamente. Nenhuma das outras regiões avaliadas possui diferença estatisticamente significativa quando comparadas uma com a outra e com a amostra total para DRMT.

O país que mais registrou DRMI foi o Brasil (1,05) (Tabela 7). Interessantemente, quando se avalia a distribuição de DRMI nas três regiões brasileiras com hospitais participantes do ECLAMC, observa-se uma situação contrária a todos os outros tipos de defeitos: as duas regiões que mais contribuem para DRMI são Nordeste e Sul (Tabela 8), mas não há diferenças estatisticamente significativas para as freqüências observadas. Entretanto, essa distribuição incomum é de interessante investigação, principalmente no Nordeste, já que somente os dois hospitais representantes dessa região nesse período apresentaram número de casos maior do que as demais regiões, que têm tanto número de hospitais quanto de nascimentos maiores que o Nordeste. A possibilidade de que esses defeitos sejam o resultado da ação de teratógenos, incluindo a talidomida, não pode ser descartada. Por isso, essa região deve ser monitorada periodicamente e com atenção especial, já que esse defeito não é comum e pode ser causado pelo uso inadvertido de talidomida durante a gestação.

O único país que apresentou frequência significativamente maior de DRMC foi a Colômbia (Tabela 7). Todos os DRMC oriundos da Colômbia são do tipo não especificado.

Quanto aos demais tipos de defeitos de membros, apesar de algumas variações entre países, não foram detectadas diferenças estatisticamente significativas.

A maior frequência de DRMT dentre todos os DRM observados nesses anos está de acordo com os demais estudos de prevalência tanto no ECLAMC, quanto em outros sistemas de monitoramento (Castilla et al., 1995; Calzolari et al., 1990; Lin et al., 1993; Galán et al., 2000). Embora exista um crescimento nas frequências de DRM entre os anos de 1967-1992 e 2000-2006 já discutida aqui, as proporções que os tipos de DRM têm no período base (Figura 7) não são muito divergentes comparadas à avaliação anterior do ECLAMC, e as diferenças são em torno de 1-1,5%. Observou-se apenas um pequeno crescimento dos DRMC (de 8,5% para 12,3%), o qual pode ser atribuído ao problema operacional com a codificação T, já mencionado anteriormente. Essa congruência entre a percentagem dos tipos de DRM nas diferentes avaliações, sugere registros mais completos e ampliação de nascimentos observados.

Tabela 7: Freqüências por tipo de DRM para cada país participante da rede ECLAMC no período de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências por dez mil nascimentos.

	Nascimentos	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
Uruguai	44826	2,90	1,56 – 4,91	0,67	0,00 – 2,01	0,89	0,22 - 2,23	0,45	0,00 – 1,56	0,22	0,00 - 2,34	0,00	0,00 - 1,12
Chile	262910	2,51	1,94 – 3,20	0,23	0,08 – 0,49	1,29	0,91 - 1,79	0,68	0,42 – 1,07	0,49	0,27 - 0,84	0,65	0,38 - 1,03
Argentina	419256	3,60	2,85 – 4,36	0,45	0,26 – 0,72	1,53	1,17 - 1,96	0,21	0,10 – 0,41	0,29	0,14 - 0,50	1,22	0,91 - 1,60
Brasil	277040	4,19	3,18 – 5,19	1,05*	0,69 – 1,52	1,62	1,19 - 2,17	0,76	0,47 – 1,16	0,29	0,11 - 0,58	0,69	0,4 - 1,08
Bolívia	62561	3,20	1,92 – 4,96	0,32	0,00 – 1,12	2,72	1,60 - 4,32	0,64	0,16 – 1,60	0,32	0,00 - 1,12	0,64	0,16 - 1,60
Paraguai	14984	5,34	2,00 – 10,68	0,67	0,00 – 4,00	0,67	0,00 - 4,00	0,00	0,00 – 3,34	0,00	0,00 - 3,34	0,00	0,00 - 3,34
Equador	98206	2,44	1,53 – 3,67	0,61	0,20 – 1,32	1,22	0,61 - 2,14	0,10	0,00 – 0,61	0,00	0,00 - 0,51	0,92	0,41 - 1,73
Venezuela	151255	2,45	1,72 – 3,37	0,46	0,20 – 0,93	0,73	0,33 - 1,32	0,26	0,07 – 0,66	0,33	0,07 - 0,79	0,26	0,07 - 0,66
Colômbia	75176	4,66	3,19 – 6,52	0,53	0,13 – 1,33	0,67	0,13 - 1,60	0,13	0,00 – 0,80	0,13	0,00 - 0,80	1,86*	1,06 - 3,19
Total	1406214	3,34	2,94 – 3,74	0,55	0,43 – 0,68	1,37	1,12 - 1,63	0,43	0,33 – 0,55	0,30	0,21 - 0,41	0,84	0,64 - 1,04

Freq: Freqüência IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

Tabela 8: Freqüências por tipo de DRM para cada região do Brasil período de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências por dez mil nascimentos.

	Nascimentos	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
NE	51148	2,73	1,50 – 4,60	2,15	1,10 – 3,80	0,78	0,20 - 2,00	0,58	0,10 – 1,70	0,59	0,10 - 1,70	1,95	0,90 - 3,60
SE	82841	7,00*	5,30 – 9,10	0,96	0,40 – 1,90	2,89	1,90 – 4,30	1,81	1,00 – 3,00	0,36	0,10 - 1,10	0,72	0,30 - 1,60
S	143051	3,07	2,20 – 4,10	0,69	0,30 – 1,30	1,19	0,70 - 1,90	0,21	0,00 – 0,60	0,14	0,00 - 0,50	0,28	0,10 - 0,70
Total	277040	4,19	3,18 – 5,19	1,05	0,69 – 1,52	1,62	1,20 - 2,20	0,76	0,47 – 1,16	0,29	0,11 - 0,58	0,69	0,40 - 1,08

Freq: Freqüência IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05).

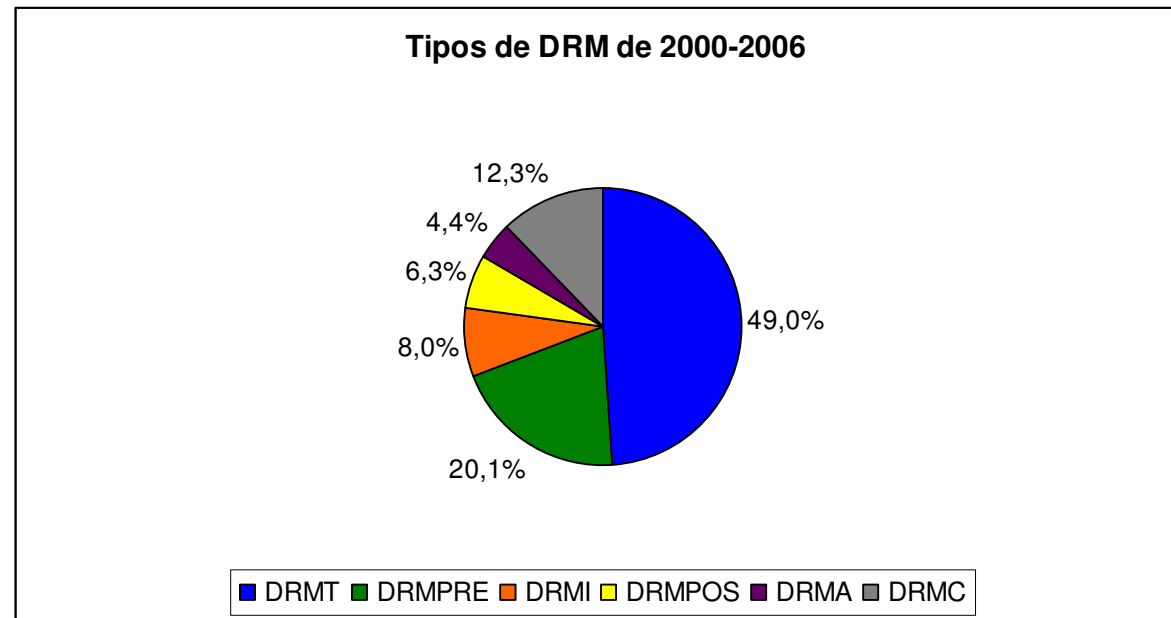


Figura 7: Percentagem dos tipos de DRM observados no período de 2000-2006 nos hospitais participantes da rede ECLAMC. Azul: DRMT. Verde: DRMPRE. Laranja: DRMI. Amarelo: DRMPOS. Roxo: DRMA. Cinza: DRMC.

4.1.1.3. Fatores de Risco

Para todos os tipos de DRM, exceto DRMA, baixo peso e natimortalidade foram identificados como fatores de risco. Tal resultado já era esperado, uma vez que natimortalidade e baixo peso são desfechos freqüentes em bebês portadores de defeitos congênitos. (Tabela 9). Para defeitos específicos, na metodologia caso controle, outros fatores de risco detectados incluíram também presença de doença materna aguda, fatores físicos, restrição de crescimento intra-uterino (RCIU), idade materna e paterna avançada, multigesta (mais de quatro gestações), dificuldade para conceber e apresentação não cefálica ao momento do parto (Tabela 10).

Esses resultados estão de acordo com o que já é descrito na literatura sobre fatores freqüentemente associados a DRM. Doenças maternas, tanto agudas quanto crônicas, já foram associadas em diversos relatos a DRM (Froster & Baird, 1993). Essas variam de diabetes, rubéola, varicela, lupus, doença celíaca, artrite, entre outras, que possuem um espectro diferente de acometimento dos defeitos de membros. Certamente, a doença mais relatada em associações com DRM é a diabetes. Bebês de mães diabéticas têm de duas a quatro vezes mais chance de possuir anomalias congênitas, e essas incluem DRM (Froster & Baird, 1993). Além de DRMT, relatos de DRMI, inclusive focomelia, causado por diabetes materna também já foram descritos (Froster & Baird, 1993; Domínguez & Jimenez, 2006), contudo, em nossa avaliação, esse não foi um fator de risco para DRMI. Com análises contendo um número maior de pares caso-controle, seria possível se obter esse mesmo resultado.

Além dessas, outras doenças sugerem que o defeito seja causado por disrupção vascular, o que geralmente culmina em um DRMT. Em um estudo no Canadá, o uso de drogas e agentes virais foram mais freqüentes na história das mães com bebês portadores de DRMT do naqueles com DRMPRE (Froster & Baird, 1993). Tal resultado é concordante parcialmente com os nossos, já que o uso de drogas não foi um fator de risco aqui, e doenças maternas foram significativamente maiores em casos de DRMT. Nesse mesmo estudo, fatores uterinos, também foram descritos na etiologia dos DRM. Källén em 1997, com

estudos realizados na Suécia, encontrou o fumo como fator de risco para todos os DRM, entretanto sugere maiores investigações, já que em seu trabalho não controlou variáveis de confusão (Källén, 1997).

Diversas causas são atribuídas ao RCIU. No contexto de malformações congênitas, acredita-se que cerca de 1 a 2% dos casos de RCIU seja devido ao defeito congênito. Três hipóteses, não mutuamente exclusivas, são postuladas para esse fenômeno: o RCIU seria um resultado ou uma reação à presença do defeito; o RCIU predisporia o feto a malformações; e o RCIU coexiste com o defeito por um agente etiológico comum (Hendrix & Berghella, 2008). Assim, nosso achado do RCIU ser um fator de risco para DRMT poderia adequar-se a qualquer uma das três hipóteses, assim como a outros fatores maternos e fetais que não as malformações congênitas.

Nos DRMPRE, os diversos fatores de risco observados parecem estar ligados à idade dos pais do recém-nascido, características essas já bem descritas como fatores de risco para o desenvolvimento de defeitos congênitos em geral. McIntosh e cols. encontraram um padrão crescente de risco relativo conforme o avanço da idade paterna dos recém-nascidos com defeitos de tubo neural, DRM nos membros superiores e síndrome de Down (McIntosh et al., 1995). Além disso, muitos DRMPRE fazem parte de cromossomopatias, como Síndrome de Edwards. Portanto os defeitos relacionados a essa síndrome também podem ser explicados pelo efeito da idade. Entretanto, isso não explica completamente esses fatores de risco para DRMPRE.

Obesidade materna também já foi descrita como fator de risco para DRM em mães não diabéticas, contudo não há uma descrição específica dos tipos de defeitos envolvidos (Waller et al., 2007). Essa variável não foi avaliada por nós como um potencial fator de risco.

Em nossa avaliação, os DRMC na Colômbia, com casos pertencentes principalmente à Bogotá, e de forma geral em locais com mais de dois mil metros acima do nível do mar, foram observados mais freqüentemente do que outros DRM. A altitude já foi apontada como um fator de risco para diversos defeitos congênitos por Castilla e cols em um estudo realizado entre os anos de 1967-1995, com hospitais da rede ECLAMC (Castilla et al., 1999). Nessa observação,

principalmente defeitos craniofaciais, mas também bandas de constrição apresentaram maiores frequências em altitudes elevadas. Apesar de ser possível uma associação desses achados, já que bandas de constrição geralmente acometem os membros, este é um resultado de difícil compreensão, pois as bandas de constrição normalmente apareceriam como amputações, e assim a altitude também seria um fator de risco para DRMT. Entretanto, a maneira como os membros são afetados nesse processo, pode gerar um padrão muito disforme, com aparência de diversos tipos de DRM, gerando uma categorização de múltiplos DRM. Também em altitudes acima de 2000 metros, o peso ótimo de nascimento é menor do que o observado em localidades abaixo dessa altitude, entretanto aqui, ele parece estar mais associado com o defeito congênito do que a uma adaptação para essa característica ambiental (Castilla et al., 1999). Outra possibilidade é que os DRMC estariam associados a defeitos craniofaciais, e dessa forma foram observados mais freqüentemente nesses locais. A avaliação de DRM, principalmente DRMC isolados, poderia deixar mais clara essa correlação, contudo seria difícil de ser encontrada pela diminuição no número de casos.

Tabela 9: Fatores de risco avaliados para cada tipo de DRM no período de 2000-2006 para os dados de todo o ECLAMC. Frequências por 10000 nascimentos.

	Nascimentos	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
SS Público	801969	3,14	2,63 – 3,65	0,46	0,32 – 0,64	1,37	1,03 - 1,71	0,41	0,29 – 0,57	0,31	0,2 - 0,46	0,69	0,51 - 0,90
Altitude >2000	151853	2,96	2,17 – 3,95	0,66	0,33 – 1,19	1,65	1,05 - 2,44	0,26	0,07 – 0,66	0,2	0,00 - 0,59	1,65*	1,05 - 2,44
Peso <2500	160753	12,13*	9,89 – 14,37	2,49*	1,80 – 3,36	8,09*	6,26 - 9,92	1,12*	0,68 – 1,74	0,75	0,37 - 1,31	3,61*	2,74 - 4,67
Idade Materna ≤19	265225	3,66	2,98 – 4,45	0,60	0,34 – 0,98	1,66	1,21 - 2,22	0,34	0,15 – 0,64	0,45	0,23 - 0,79	0,90	0,57 - 1,36
Idade Materna ≥30	383157	3,29	2,53 – 4,04	0,60	0,39 – 0,89	1,96	1,54 - 2,45	0,50	0,29 – 0,78	0,31	0,16 - 0,55	0,89	0,63 - 1,23
Gestação 1	501945	3,86	3,15 – 4,58	0,60	0,40 – 0,86	1,37	1,08 - 1,73	0,34	0,20 – 0,54	0,26	0,14 - 0,44	0,90	0,66 - 1,20
Gestação ≥4	285387	3,40	2,77 – 4,13	0,56	0,32 – 0,91	1,93	1,44 - 2,52	0,39	0,18 – 0,70	0,32	0,14 - 0,60	0,88	0,56 - 1,30
Sexo Masculino	721506	3,30	2,75 – 3,85	0,50	0,35 – 0,69	1,43	1,06 - 1,79	0,44	0,30 – 0,62	0,37	0,25 - 0,54	0,94	0,73 - 1,19
Natimorto	17062	28,72*	21,10 – 38,10	5,86*	2,93 – 10,55	26,96*	19,93 - 35,75	3,52*	1,17 – 7,62	1,17	0,00 - 4,10	8,21*	4,69 - 14,07
Total	1406214	3,34	2,94 – 3,74	0,55	0,43 – 0,68	1,37	1,12 - 1,63	0,43	0,33 – 0,55	0,3	0,21 - 0,41	0,84	0,64 - 1,04

IC 95%: intervalo de confiança de 95%. *: Estatisticamente significativo (p = 0,05). SS: Sistema de Saúde. Altitude em metros. Peso em gramas. Idade em anos.

Tabela 10: Avaliação de fatores de risco pela metodologia caso-controle todos os tipos de DRM no período de 2000-2006, com avaliação intrapar e teste estatístico de McNemar.

Fator de Risco	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%	OR	IC 95%
Idade Materna <20	0,87	0,55 – 1,38	1,00	0,42 – 2,40	1,17	0,54 - 2,52	0,50	0,17 – 1,46	1,00	0,25 - 4,00	0,95	0,5 - 1,81
Idade Materna >35	1,33	0,76 – 2,35	2,00	0,60 – 6,64	11,00*	1,42 - 85,20	0,25	0,03 – 2,24	—	—	1,10	0,47 - 2,59
Primigesta	1,08	0,76 - 1,55	0,83	0,42 – 1,65	0,70	0,37 - 1,32	1,40	0,44 – 4,41	1,00	0,25 - 4,00	0,64	0,37 - 1,10
Multigesta >4	0,93	0,61 – 1,43	1,29	0,48 – 3,45	3,75*	1,24 - 11,30	1,00	0,29 – 3,45	1,00	0,2 - 4,95	1,67	0,81 - 3,41
Idade Paterna <20	0,75	0,35 – 1,59	0,67	0,19 -2,36	3,00	0,61 - 14,86	0,50	0,05 – 5,51	1,00	0,06 - 15,99	1,00	0,35 - 2,85
Idade Paterna >40	1,00	0,57 – 1,76	6,00	0,72 – 49,84	9,00*	1,14 - 71,04	0,20	0,02 – 1,71	—	—	1,00	0,43 - 2,31
NEM <3	0,8	0,51 – 1,27	1,43	0,54 – 3,75	2,25	0,69 - 7,31	1,00	0,29 – 3,45	3,00	0,31 - 28,84	1,67	0,73 - 3,81
NEM <3	1,22	0,73 – 2,03	0,88	0,32 – 2,41	3,0	0,81 - 11,08	0,29	0,06 – 1,38	1,00	0,14 - 7,10	1,40	0,62 - 3,15
Ocupação Paterna <3	1,02	0,67 – 1,56	0,71	0,32 – 1,61	1,08	0,49 - 2,37	0,43	0,11 – 1,66	0,50	0,13 - 2,00	0,86	0,47 - 1,60
NSE baixo	0,92	0,53 – 1,61	1,00	0,29 – 3,45	2,50	0,78 - 7,97	0,17	0,02 – 1,38	0,33	0,03 - 3,20	1,60	0,73 - 3,53
Antepassados Africanos	0,91	0,39 – 2,14	2,00	0,37 – 10,92	0,33	0,03 - 3,20	2,00	0,18 – 22,06	—	—	1,00	0,29 - 3,45
Antepassados Sul-americanos	1,38	0,72 – 2,62	1,00	0,20 – 4,95	2,50	0,49 - 12,89	—	—	—	—	2,00	0,6 - 6,64
Consangüinidade	—	—	—	—	1,00	0,06 - 15,99	0,0	—	—	—	—	—
Doença Materna Crônica	1,92	0,98 – 3,76	1,67	0,40 – 6,97	2,33	0,60 - 9,02	1,40	0,44 – 4,41	0,33	0,03 - 3,20	1,89	0,84 - 4,24
Doença Materna Aguda	2,71*	1,55 – 4,75	2,00	0,81 – 4,96	1,14	0,41 - 3,15	2,00	0,50 – 8,00	1,00	0,32 - 3,10	1,71	0,89 - 3,31
Fatores Físicos	4,00*	1,50 – 10,66	1,00	0,20 – 4,95	1,00	0,20 - 4,95	0,33	0,03 – 3,20	—	—	1,00	0,20 - 4,95
Drogas	1,64	0,96 – 2,78	1,14	0,41 – 3,15	0,90	0,37 - 2,21	1,00	0,25 – 4,00	4,00	0,45 - 35,79	1,45	0,68 - 3,13
Metrorragia	1,00	0,20 – 4,95	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
DF	1,27	0,58 – 2,80	4,00	0,45 – 35,70	1,00	0,14 - 7,10	1,00	0,20 – 4,95	0,50	0,05 - 5,51	4,00*	1,13 - 14,17
Peso < 2500	3,75*	2,16 – 6,51	13,00*	3,09 -54,77	10,00*	3,58 - 27,95	2,50	0,49 – 12,89	1,33	0,3 - 5,96	6,43*	2,90 - 14,25
RCIU	6,00*	1,34 – 26,81	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Prematuridade	1,07	0,53 – 2,16	6,00	0,72 – 49,84	0,83	0,25 - 2,73	1,33	0,30 – 5,96	0,67	0,11 - 3,99	—	—
Macrossomia	0,5	0,09 – 2,73	0,00	0,00 - —	—	—	0,00	—	—	—	—	—
Apresentação não-cefalica	1,91*	1,01 – 3,68	11,00*	1,42 – 85,20	3,33	0,92 - 12,11	5,00	0,58 – 42,80	4,00	0,45 - 35,79	4,00*	1,13 - 14,17
Parto Não Vaginal	1,17	0,79 – 1,72	1,23	0,59 – 2,56	2,50*	1,10 - 5,68	1,00	0,38 – 2,66	1,25	0,34 - 4,66	1,08	0,63 - 1,84
Gemelaridade	3,00	0,61 – 14,86	3,00	0,31 – 28,84	—	—	1,00	0,06 – 15,99	—	—	1,00	0,06 - 15,99
Perda gestacional anterior	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Mudança de paternidade	0,67	0,11 – 3,99	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95%. —: Não foi possível calcular * Estatisticamente significativo (p = 0,05). NEM: Nível Educacional Materno. NSE: Nível sócio-econômico. DF: Dificuldade para conceber. RCIU: Restrição de crescimento intra-uterino.

4.1.1.4 Características Fenotípicas

De forma geral, os DRM ocorrem muito freqüentemente associados a outras malformações congênitas. Nossa estimativa de associação para todos os DRM é de 33%, o que está de acordo com outros estudos, de 12-33% (Evans et al., 1994; Rosano et al., 2000). Também de acordo conosco, os DRMPRE são mais freqüentemente observados na forma associada, do que na forma isolada (Tabela 11). Esses defeitos são observados clinicamente em síndromes multisistêmicas, envolvendo sistemas hematológico, geniturinário e cardiovascular, doenças genéticas ou cromossômicas específicas, sugerindo que componentes de estruturas pré-axiais são mais prováveis ser compartilhadas com outros órgãos durante o desenvolvimento do que as demais estruturas dos membros (Rosano et al., Evans et al., 1994). Além disso, os DRMPRE também são visualizados freqüentemente em casos de cromossomopatias, como, por exemplo, em 5-10% dos casos de síndrome de Edwards (Sepulveda et al., 1995).

Diferentemente, os DRMT ocorrem menos freqüentemente associados a outras malformações, o que também está de acordo com os 43% encontrados por nós. Quando associados, parecem estar envolvidos em um mecanismo patogênico diferente dos pré-axiais, pois comumente ocorrem em conjunto com defeitos craniofaciais (Rosano et al., 2000). Em avaliações anteriores, DRMI não parecem apresentar associações fortes com outras malformações (Evans et al., 1994; Rosano et al., 2000). Rosano e colaboradores encontraram associação entre DRMPOS e hipospádias, mais comumente do que outras associações.

Esses resultados evidenciam a heterogeneidade na etiologia dos DRM, e que devem ser estudadas de forma separada, para que se entenda o padrão não só dessas malformações, mas também daquelas com as quais eles se associam.

O diagnóstico pré-natal foi realizado de uma forma geral em aproximadamente 27% dos casos, e com mais freqüência em DRMPRE e DRMC. É provável que isso seja uma conseqüência da severidade desses defeitos, pois DRM menos severos, como DRMA foram diagnosticados antes do nascimento em somente 14% dos casos. Entretanto, essa não é uma explicação completa para o baixo diagnóstico pré-natal dos defeitos, já que isso depende das condições

sócio-econômicas da população em estudo, do tipo de hospital onde o DRM foi detectado e a falta de informação, que em alguns casos não foi coletada.

Um estudo na Columbia Britânica relatou a preferência do sexo masculino para DRMPRE, entretanto aqui, nenhum DRM foi observado preferencialmente em nenhum dos sexos. (Froster-Iskenius & Baird, 1992)

De acordo com nossos dados, os estudos mostram que, de uma forma geral, DRM acometem mais freqüentemente membros superiores do que inferiores ou ambos (Calzolari et al., 1990; Lin et al, 1993; Evans et al., 1994; Castilla et al., 1995; Galán et al., 2000). As percentagens variam muito entre os achados de cada programa de monitoramento, alcançando níveis de 60-80% para MS, de 20-40% para MI e de 10-18% em MSI, concordantes com os nossos 58%, 30% e 12%, respectivamente. A percentagem dividida por tipo também segue o mesmo padrão, embora grandes oscilações sejam observadas devido a diferenças no número de casos observados em cada programa.

Foram observados 39 casos de amelia em todo o ECLAMC de 2000-2006, resultando em uma freqüência de 0,28 (IC 95%: 0,20 – 0,40), ou 1:25.000-50.000 nascimentos. No Brasil, observaram-se oito casos, e uma freqüência de 0,29 (IC 95%: 0,10 – 0,60), ou 1:17.000-100.000 nascimentos. Na última publicação do ECLAMC para DRM, essa taxa foi de 0,17 (IC 95%: 0,10 – 0,20) ou 1:50.000-100.00 nascimentos (Castilla et al., 1995). A freqüência obtida em um sistema de monitoramento de base populacional na Columbia Britânica, no oeste do Canadá, referente aos anos de 1952-1984, observando 1.213.913 nascimentos consecutivos, foi de 1:70.000 nascimentos (Froster-Iskenius & Baird, 1990). Essa freqüência é inferior à observada aqui para todo o ECLAMC, mas não à do Brasil e do período de 1967-1992. Essas diferenças podem ser devido à divergência no número de nascimentos comparada a esse estudo (no Brasil, gerando intervalos de confianças maiores), a diferenças no tipo de descoberta dos casos e pela divergência entre os anos estudados.

Em todo o ECLAMC foram reconhecidas 22 focomelias, nove típicas e 13 atípicas, resultando em uma freqüência geral de 0,16 (IC 95%: 0,10 – 0,20) ou 1:62.500 nascimentos. No Brasil, essa freqüência foi de 0,40 (IC 95%: 0,20 – 0,70) ou 1:25.000 nascimentos. Dentre as focomelias brasileiras, seis foram do

típicas e cinco atípicas, resultando em freqüências para cada um deles de 0,22 ou 1:46.000 nascimentos, e 0,18 ou 1:56.000 nascimentos, respectivamente. Cabe salientar que seis das onze focomelias foram registradas no mesmo hospital (A56), na região Nordeste, estado da Paraíba.

Embora não exista uma taxa de prevalência na literatura especificamente para a focomelia, sabe-se que este é um DRM muito raro, e não é comum observarem-se tantos casos em só um hospital, dentro de um período curto de tempo. Nota-se a importância de investigação dos casos que não são polimalformados com associações reconhecíveis clinicamente, a fim de identificar a etiologia dessas focomelias. De qualquer forma, sempre que visualizada uma focomelia, esta facilmente relembra a embriopatia por talidomida, e assim, deve ser investigada detalhadamente.

Tabela 11: Características fenotípicas de todos os tipos de DRM no período de 2000-2006 para os dados de todo o ECLAMC.

	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Isolado	57,2	52,5 – 61,5	84,4	75,8 – 92,2	39,4	32,1 - 45,9	68,3	56,2 – 79,8	59,5	45,2 - 74,8	93,2	88,4 - 97,6
Natimorto	10,4	7,3 – 12,7	13,0	5,5 – 20,5	23,9	17,9 - 30,0	10,0	2,4 – 17,6	4,8	-1,6 - 11,6	11,7	6,1 - 17,9
Morte Neonatal	17,3	13,4 – 20,6	17,9	8,8 – 27,2	33,6	26,3 - 41,7	16,7	7,0 – 27,0	15,0	3,9 - 26,1	16,3	8,9 - 23,1
Diagnóstico Pré-Natal	24,4	20,1 – 27,9	32,5	21,6 – 42,4	37,8	31,2 - 44,9	21,7	11,5 – 32,5	14,3	3,5 - 24,5	33,9	25,5 - 42,6
Proporção Sexual	52,8	48,4 – 57,6	47,4	35,8 – 58,2	55,7	48,9 - 63,2	59,3	45,9 – 72,1	64,3	49,5 - 78,5	58,6	50,1 - 67,9

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

4.1.2 Fenótipo para vigilância de embriopatia por talidomida

Através da avaliação dos DRM anteriores à vigilância de embriopatia por talidomida, foi possível estabelecer uma freqüência de base brasileira para os DRM que são compatíveis com essa síndrome. Entraram nessa categoria os casos de DRMPRE e/ou DRMI bilaterais, conforme já bem estabelecido na literatura como fenótipos sentinela para embriopatia por talidomida (Castilla et al., 1996; Yang et al., 1997). Entretanto, para nossa vigilância, esses defeitos foram incluídos independentemente de sua lateralidade, pois essa é uma informação que pode ser muitas vezes não mencionada na descrição clínica e perdida durante a análise dos dados. Além disso, incluímos também casos de amelia, por serem freqüentemente visualizados na embriopatia, e também casos de DRMC não especificados, pois algumas combinações visualizadas podem, pela descrição, não se encaixar nas classificações de DRMC mais especificadas do ECLAMC.

Assim, observamos no Brasil durante o período de 2000-2006, 99 casos de DRM com fenótipo compatível com embriopatia por talidomida (DRMTALIDO), nos 277.040 nascimentos. A freqüência observada foi de 3,57 (IC 95%: 2,90 – 4,40) (Tabela 12). Nenhuma das regiões brasileiras apresentou freqüências significativamente diferentes do total, contudo, a região Sul tem freqüência significativamente menor comparada às demais regiões, quando se considera o total de DRM. Como esperado, a região Sudeste tem o maior número de casos e a maior freqüência, pela qualidade do registro e pela presença de hospitais de referencia para defeitos congênitos.

Tabela 12: Número de casos e freqüência de DRMTALIDO nos hospitais da rede ECLAMC Brasil no período de 2000-2006, pela distribuição de Poisson. Freqüências por dez mil nascimentos.

Região	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
Nordeste	25	51148	4,89	3,20 - 7,20
Sudeste	43	82841	5,19	3,80 - 7,00
Sul	31	143051	2,17	1,50 - 3,10
Total	99	277040	3,57	2,90 - 4,40

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4.1.3 Análise dos Agrupamentos geográficos de DRM

Durante os anos de 2000-2006 avaliou-se a distribuição dos DRM em todos os 130 hospitais dos nove países da América Latina. Foram observados dois grandes agrupamentos com taxas de DRM significativamente diferentes de toda a área avaliada: um de alta frequência e outro de baixa frequência (Figura 8). Em cada uma dessas grandes áreas circulares geradas, que possuem aproximadamente 600Km de raio, foram observados agrupamentos secundários, com uma distribuição mais restrita, de aproximadamente 200 Km de raio.

O grande agrupamento geográfico de baixa frequência de DRM foi observado em doze hospitais ECLAMC da Venezuela, Colômbia e Peru. As cidades de Maracaibo e Cabimas e Província de Ciudad Ojedas foram as localidades cobertas pelo *cluster* da Venezuela. Na Colômbia, o agrupamento cobriu as cidades de Cartagena, Barranquilla e Chinchiquirá, e no Peru, a capital Lima. O número esperado de casos para essa região foi calculado em 56. Contudo, o número observado foi somente 31 casos em 86.282 nascimentos. A frequência de DRM nesse agrupamento foi de 3,60 (IC 95%: 2,40 – 5,10). Dentro dessa área, foram investigados *clusters* com até 200 Km de raio. Observou-se, então, um agrupamento menor na Colômbia, nas cidades de Maracaibo e Cabimas, representadas por três hospitais (dois e um, respectivamente) (Figura 8). O número esperado de casos para essa região era 57. Os mesmo 31 casos foram observados em 85.551 nascimentos. A frequência de DRM nos hospitais dessas cidades foi de 3,62 (IC 95%: 2,40 – 5,10).

A segunda área onde houve um agrupamento geográfico de DRM foi no Brasil. Esse *cluster* de alta frequência de DRM foi observado em uma área de 565,6 Km que cobre os estados de Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro e São Paulo. O número de casos esperados para essa região era 49, mas o que foi observado em todo o período foram 109 casos em 69.360 nascimentos. A frequência de DRM nos hospitais desses estados foi de 15,72 (IC 95%: 12,90 – 19,00).

Dentro dessa área foram identificados dois grupos mais restritos de alta frequência de DRM, um na cidade de Campinas (hospitais A19 e A49), em São Paulo, e o outro em Belo Horizonte (hospitais A39 e A60), em Minas Gerais. Na área de Campinas, eram esperados 16 casos de DRM, e foram observados 48. A frequência nessa região foi de 19,72 (IC 95% 14,60 – 26,10). Em Belo Horizonte, o número de casos esperados eram 22, mas foram registrados 48. A frequência dessa região foi de 17,33 (12,80 – 23,00).

Nossa avaliação de *clusters* geográficos está de acordo com estudos realizados com fissuras orais com os dados do ECLAMC (Poletta et al., 2007). Nessa avaliação, também foram observadas baixas frequências desses defeitos na Venezuela, Colômbia e Peru. Entretanto, elas foram divididas conforme as características do defeito (lábio fendido, com ou sem palato fendido, e somente palato fendido). Algumas localidades entre os estudos se sobrepõem, mas a diferença de algumas, que não foram observadas em nosso estudo, podem indicar que esse país como um todo, apresente verdadeiramente uma frequência mais baixa, e que esse resultado não seja somente por um viés de descoberta de casos baseado em hospitais. Outra questão é que as fissuras orais de forma geral têm taxas de prevalência superiores a dos DRM, o que pode evidenciar locais com altas e baixas frequências, mais do que os DRM.

Conforme já discutido anteriormente, essa observação de agrupamentos geográficos de alta frequência de DRM dentro do Brasil é o reflexo das frequências de defeitos congênitos nos hospitais considerados centros de referência em relação a malformações congênitas. Esse mesmo tipo de observação, com altas taxas de malformações congênitas, principalmente em Campinas, já foi realizada para fissuras orais (Poletta et al., 2007) e hidrocefalia (Cavalcanti & Salomão, 2003). Portanto, tais frequências elevadas observadas nessas regiões são enviesadas pelas características desses hospitais.

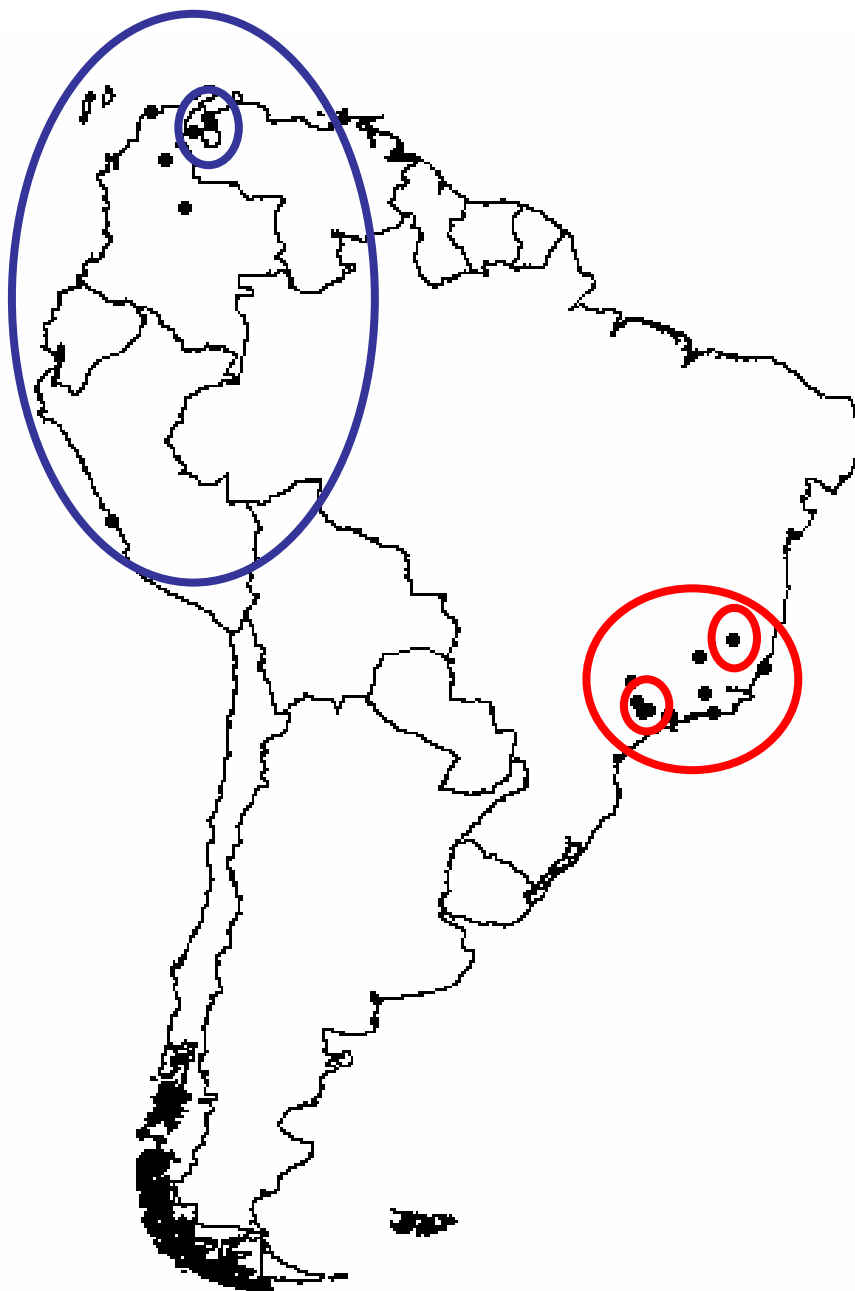


Figura 8: Agrupamentos de DRM observados entre os anos de 2000-2006 em todos os hospitais que participaram da rede ECLAMC durante esse período. *Clusters* gerados através do programa SaTScan, sob o modelo de Poisson, teste de proporções de *maximum likelihood* e $P < 0,05$. Círculos azuis, grande e pequeno, mostram agrupamentos de DRM de baixa frequência. Círculos vermelhos representam *clusters* de alta frequência de DRM.

4.2 Defeitos de Redução de Membros no período de março de 2007 a fevereiro de 2008

4.2.1 Número de nascimentos

Durante os doze meses de avaliação (de março de 2007 a fevereiro de 2008), foram registrados 94.418 nascimentos nos 33 hospitais brasileiros participantes do ECLAMC (Tabela 13). Em alguns hospitais, tais como 23C, 23D, 26A, 28A e 35A, não foi possível realizar a avaliação de DRM no período total pré-estabelecido, pois esses hospitais não enviaram seus dados à sede da rede ECLAMC. Os hospitais 13A, 15B, 27B e 43B iniciaram suas atividades junto ao ECLAMC somente no mês de abril do ano de 2007.

4.2.2 Defeitos de Redução de Membros (DRM)

Durante o período de março de 2007 a fevereiro de 2008, foram registrados 96 DRM nos 33 hospitais avaliados (Tabela 14).

A frequência de DRM observada nesse período foi de 10,17 (IC 95%: 8,20 – 12,40). Apesar de ser superior comparada aos anos anteriores (8,59; IC 95%: 7,50 – 9,80), essa diferença não é estatisticamente significativa.

Tabela 13: Número de nascimentos em cada mês da avaliação de março de 2007 a fevereiro de 2008, para cada hospital participante da rede ECLAMC Brasil.

HOS	EST	MAR	ABR	MAI	JUN	JUL	AGO	SET	OUT	NOV	DEZ	JAN	FEV	TOTAL
13A	AM	*	171	180	233	223	188	232	97	160	144	110	132	1870
15A	PA	187	151	180	209	194	210	227	220	202	199	200	195	2374
15B	PA	*	514	603	517	579	514	504	526	584	560	550	511	5962
23A	CE	392	489	430	408	401	440	437	421	407	414	426	368	5033
23C	CE	162	151	171	161	159	178	158	**	154	**	**	**	1294
23D	CE	449	382	433	441	432	467	384	375	294	**	**	**	3657
23E	CE	338	374	336	312	302	343	374	328	311	301	274	301	3894
25A	PB	57	65	70	71	51	70	52	55	66	66	71	44	738
25B	PB	416	426	439	456	460	424	404	405	449	430	489	406	5204
26A	PE	439	460	495	472	440	425	392	**	**	**	**	**	3123
27B	AL	*	259	278	244	289	230	242	267	231	270	257	263	2830
28A	SE	999	961	971	914	893	834	790	**	**	**	**	**	6362
28B	SE	210	200	210	185	183	188	146	149	77	194	218	241	2201
33A	RJ	202	185	180	159	149	145	153	150	128	154	151	162	1918
33B	RJ	49	33	38	33	33	30	41	33	41	31	39	37	438
35A	SP	109	97	102	102	109	98	**	**	**	**	**	**	617
43A	RS	107	73	129	132	128	145	128	115	110	120	138	138	1463
43B	RS	*	162	104	80	76	115	89	102	102	75	90	94	1089
50A	MS	83	115	105	104	89	96	76	74	73	78	95	82	1070
A04	SC	369	321	315	362	313	279	285	246	256	252	302	302	3602
A05	RJ	103	91	89	89	74	75	74	91	66	66	72	65	955
A10	SP	120	76	82	88	96	74	90	72	62	75	92	73	1000
A22	SP	518	536	501	412	509	453	452	408	435	462	481	492	5659
A25	RS	243	261	362	340	332	311	277	290	261	312	321	352	3662
A33	SO	280	249	246	211	217	231	221	221	209	224	234	233	2776
A39	MG	292	268	288	205	219	181	238	228	202	260	255	239	2875
A47	BA	280	322	295	141	129	144	189	234	209	227	210	220	2600
A49	SP	58	55	62	48	56	57	51	61	62	64	51	56	681
A50	SC	137	128	137	131	123	103	132	125	116	108	135	143	1518
A51	SC	568	465	536	509	512	513	421	386	409	457	427	445	5648
A56	PB	561	544	526	490	506	517	503	498	456	492	544	469	6106
A60	MG	213	201	249	247	270	219	196	201	200	221	229	218	2664
A62	MG	306	328	330	318	335	278	265	277	290	258	250	300	3535
33	14	8247	9113	9472	8824	8881	8575	8223	6655	6622	6514	6711	6581	94418

HOS: Hospital. * Sem Participação na rede ECLAMC; ** Dados não enviados à rede ECLAMC
Nome e localização dos hospitais segundo código, são apresentados na Figura 1.

Ao comparar as frequências de DRM entre os hospitais avaliados, nota-se que alguns não registraram recém-nascidos com DRM de março de 2007 a fevereiro de 2008 (Tabela 14). Tal fato não é considerado improvável devido à raridade desses eventos e ao pequeno número de nascimentos observados em cada hospital no período de um ano.

Tabela 14: Número de casos e freqüências de DRM registrados para cada hospital no período de março de 2007 a fevereiro de 2008, pela distribuição de Poisson. Freqüências por dez mil nascimentos.

Hospital	Casos	Nascimentos	Freqüência	IC 95%
13A	0	1870	0,00	0,00 - 29,00
15A	0	2374	0,00	0,00 - 21,20
15B	4	5962	6,81	1,80 - 17,20
23A	7	5033	13,91	5,70 - 12,80
23C	2	1294	15,45	1,70 - 55,80
23D	2	3657	5,47	0,60 - 19,80
23E	1	3894	2,57	0,20 - 14,30
25A	3	738	40,7	8,20 - 118,80
25B	9	5204	17,2	7,90 - 32,80
26A	4	3123	12,81	3,50 - 32,80
27B	1	2830	3,03	0,30 - 19,70
28A	4	6362	6,29	1,70 - 16,10
28B	4	2201	18,17	4,90 - 46,50
33A	2	1918	10,43	1,20 - 37,70
33B	0	438	0,00	0,00 - 115,00
35A	0	617	0,00	0,00 - 80,00
43A	0	1463	0,00	0,00 - 35,00
43B	0	1089	0,00	0,00 - 47,00
50A	3	1070	28,04	5,70 - 82,00
A04	1	3602	2,78	0,20 - 15,40
A05	8	955	83,77*	36,10 - 165,10
A10	0	1000	0,00	0,00 - 50,00
A22	5	5659	8,84	2,90 - 20,60
A25	4	3662	10,92	2,90 - 28,00
A33	3	2776	10,81	2,20 - 31,60
A39	11	2875	38,26*	19,10 - 68,50
A47	2	2600	7,70	0,90 - 27,80
A49	1	681	14,7	1,10 - 81,70
A50	0	1518	0,00	0,00 - 32,30
A51	5	5648	8,85	2,90 - 20,70
A56	7	6106	11,46	4,60 - 23,60
A60	1	2664	3,75	0,30 - 20,90
A62	2	3535	5,66	0,60 - 20,40
Total	96	94418	10,17	8,20 - 12,40

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.* Estatisticamente significativo ($p = 0,05$).

Em contrapartida, percebe-se que outros hospitais têm um registro elevado desses defeitos. Os hospitais A05, no Rio de Janeiro, e A39, em Belo Horizonte, apresentaram um número de casos muito expressivo (nove e dez casos, respectivamente), os quais resultaram em freqüências de DRM significativamente superiores (83,77 e 38,36, respectivamente) comparadas aos outros hospitais avaliados, que possuem registros de DRM (Tabela 14). Esse índice elevado de DRM pode ser explicado pelo fato de que esses hospitais são considerados

centros de referência nas cidades onde se encontram em se tratando de defeitos congênitos. Logo, não só a frequência de DRM está elevada nesses hospitais, mas também de qualquer outra malformação que seja avaliada.

Para confirmar essa afirmativa, avaliamos o índice de DRM em cada hospital em relação a todos os defeitos registrados. Para isso, foram selecionadas as malformações consideradas graves de cada hospital participante e avaliada a proporção que os DRM têm nesse total de defeitos. Para essa avaliação, foram retirados 52 defeitos considerados leves (Anexo 10).

De março de 2007 a fevereiro de 2008, foram observadas 3008 malformações consideradas graves (Tabela 15). A porcentagem de DRM em relação às malformações maiores foi de 3,19 (IC 95%: 2,56 – 3,82). Nenhum hospital mostrou uma proporção de DRM estatisticamente superior ou inferior ao total observado em todos os hospitais.

Os hospitais mencionados anteriormente como hospitais de alta frequência de DRM (A05 e A39) têm um alto registro de defeitos congênitos em geral (259 e 267, respectivamente) comparados aos demais hospitais. Nesse ano, a frequência de malformados nesses hospitais chega a quase 30% no A05 (27,12%) e 10% no A39 (9,29%), enquanto que para os outros hospitais juntos, esse valor é de aproximadamente 3%.

Essa comparação de DRM *versus* defeitos congênitos maiores, mostra o alto registro de defeitos nesses hospitais, e não só de DRM, confirmando o que já era esperado sobre esses hospitais serem considerados hospitais de referência em se tratando de defeitos congênitos.

Tabela 15: Frequência relativa de DRM em comparação às malformações maiores observadas de março de 2007 a fevereiro de 2008 nos 33 hospitais ECLAMC do Brasil.

Hospital	Malformações maiores	DRM	Frequência de DRM	IC 95%
13A	22	0	0,00	0,00 - 15,44
15A	22	0	0,00	0,00 - 15,45
15B	127	4	3,15	0,11 - 6,19
23A	240	7	2,92	0,79 - 5,05
23C	54	2	3,70	0,00 - 8,74
23D	58	2	3,45	0,00 - 8,14
23E	35	1	2,86	0,00 - 8,30
25A	44	3	6,82	0,00 - 14,27
25B	138	9	6,52	2,40 - 10,54
26A	102	4	3,92	0,15 - 7,69
27B	75	1	1,33	0,00 - 3,93
28A	77	4	5,19	0,24 - 10,15
28B	77	4	5,19	0,24 - 10,16
33A	32	2	6,25	0,00 - 14,64
33B	3	0	0,00	0,00 - 70,76
35A	16	0	0,00	0,00 - 20,59
43A	24	0	0,00	0,00 - 14,25
43B	9	0	0,00	0,00 - 33,63
50A	40	3	7,50	0,00 - 15,66
A04	82	1	1,22	0,00 - 3,60
A05	259	8	3,09	0,98 - 5,20
A10	13	0	0,0	0,00 - 24,71
A22	221	5	2,26	0,30 - 4,22
A25	110	4	3,64	0,14 - 7,13
A33	135	3	2,22	0,00 - 4,71
A39	267	11	4,12	1,74 - 6,50
A47	122	2	1,64	0,00 - 3,89
A49	30	1	3,33	0,00 - 9,76
A50	25	0	0,00	0,00 - 13,72
A51	75	5	6,67	1,02 - 12,31
A56	267	7	2,62	0,71 - 4,54
A60	76	1	1,32	0,00 - 3,88
A62	131	2	1,53	0,00 - 3,63
Total	3008	96	3,19	2,56 - 3,82

IC 95%: intervalo de confiança de 95%

Avaliando os DRM por região do Brasil, não se observou diferença estatisticamente significativa entre as regiões (Tabela 16). A maior frequência observada provém da região Centro-oeste (28,04; IC 95%: 5,70 – 82,00), e a menor, da região Norte (3,92; IC 95%: 1,10 – 10,00). Entretanto, como esses são os primeiros dados para essas regiões e o número de nascimentos acompanhados ainda é muito pequeno, não é possível realizar conclusões à

respeito dessas taxas. A continuidade do monitoramento, aliado a um denominador maior, fornecerá dados mais confiáveis para essas regiões.

A região Sudeste segue com alta frequência de DRM, o que provavelmente é um reflexo do número de casos registrados nos hospitais de alta frequência de malformações congênitas, que continuam fazendo parte do acordo ECLAMC.

Também não foram observadas diferenças significativas na comparação dos DRM observados no período base e no último ano.

Tabela 16: Frequência de DRM pela distribuição de Poisson para cada região do Brasil no período de março de 2007 a fevereiro de 2008. Frequências por dez mil nascimentos.

Região	Total de casos	Nascimentos	Frequência	IC 95%
Norte	4	10206	3,92	1,10 - 10,00
Nordeste	46	43042	10,69	7,80 - 14,30
Centro-oeste	3	1070	28,04	5,70 - 82,00
Sudeste	33	23118	14,27	9,80 - 20,00
Sul	10	16982	5,89	2,80 - 10,80
Total	96	94418	10,17	8,20 - 12,40

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

O DRM mais registrado de março de 2007 a fevereiro de 2008 foi o DRMT. Foram observados 48 casos de DRMT (50% do total; Figura 9), resultando em uma frequência para o Brasil de 5,08 (IC 95%: 3,70 – 6,70) (Tabela 16). Por ser o mais freqüente, esse foi o único tipo de DRM observado nas regiões Norte e Centro-oeste do país. Nenhuma região possui uma frequência de DRMT significativamente diferente das demais regiões e de todo o Brasil. Comparações realizadas entre os dois períodos por região e total da amostra, não mostram modificações significativas.

Foram observados cinco casos de amelia, sendo três na região Nordeste e dois na região Sudeste, resultando em uma frequência de 0,53 (IC 95%: 0,20 – 1,20), ou 1:8.000-50.000 nascimentos. A inexistência de dados atuais de prevalência especificamente para amelias, dificulta as comparações. De qualquer forma, como se trata de um defeito extremamente raro, o acompanhamento das frequências ao longo dos anos poderá rapidamente indicar um aumento na taxa de amelias. Tal observação é importante, pois a amelia entra na nossa vigilância

de embriopatia por talidomida, já que é um defeito comumente observado nessa síndrome.

A tendência ao crescimento de DRMI observada em 2005 e 2006 é interrompida nesse período de observação, e a freqüência observada foi de 0,63 (IC 95%: 0,20 – 1,40). Uma focomelia atípica de membros superiores e inferiores, e uma focomelia típica foram registradas. Entretanto, a focomelia típica não está inclusa nessa classificação de DRM, pois está associada a outro DRM, sendo assim classificada como DRMC. Assim, para esse período, a taxa de focomelia resultante foi de 1:91.000 nascimentos. Embora essa freqüência pareça menor do que no período anterior, o número de nascimentos avaliados não permite realizar comparações confiáveis.

Os DRMPRE foram observados 15 vezes durante os últimos meses de avaliação, resultando em uma freqüência de 1,59 (0,90 – 2,60) (Tabela 16). Não foram visualizadas diferenças significativas na comparação entre regiões nos dois períodos aqui avaliados. Também de acordo com os dados do período base, e outras avaliações de DRM já mencionadas, a maioria dos defeitos pré-axiais acometeram membros superiores e foram observados mais freqüentemente associados a outras malformações comparado ao período anterior (93% (IC 95%: 81-100), e 60% (IC 95%: 53 – 67), respectivamente). Embora o número de casos obtido nesse ano seja pequeno, uma análise mais aprofundada da freqüência dessas associações pode indicar um verdadeiro aumento na taxa no último ano e estimar os possíveis fatores de risco envolvidos no aumento dessas associações, se for o caso.

Diferentemente do que foi observado em 2000-2006, o segundo tipo de DRM mais freqüente em nossa avaliação foi o DRMC (18% de todos os casos; Figura 9) o que também resultou na segunda maior freqüência dentre os tipos de DRM (1,80; IC 95%: 0,10 – 2,90) (Tabela 17). Esse resultado está de acordo com os anos de 2005 e 2006, nos quais se observa uma tendência de crescimento nessa forma de classificação. Todos os DRMC do ano de 2007/2008 foram classificados como “outros e combinados”, e a maioria originada de hospitais com envio eletrônico dos dados, o que corrobora a hipótese de sobre registro dessa codificação nos hospitais com essa modalidade de envio de informações.

Embora o pequeno número de casos observados em um ano não seja suficiente para realizar conclusões, os DRMC avaliados nesse último ano foram observados menos vezes como defeito único do recém nascido comparado aos anos anteriores. No período de 2000-2006, aproximadamente 93% (IC 95%: 88,4 – 97,6) dos DRMC eram isolados, enquanto que no último ano essa estimativa caiu para 52% (IC 95%: 29,2 – 76,3). A ausência da descrição detalhada em alguns casos dificulta também a realização de inferências a respeito de possíveis associações entre DRMC e outras malformações.

Os demais DRM também não apresentaram mudanças significativas nas freqüências entre as regiões no último ano (Tabela 17), assim como em comparação ao período base.

Nesse último ano de avaliação, 43 casos entraram na categoria DRMTALIDO utilizada para a vigilância de embriopatia por talidomida. A freqüência obtida a partir desses 43 casos foi de 4,55 (3,30 – 6,10) (Tabela 17). De acordo com a distribuição dos DRM desse ano, a maior freqüência foi observada no Sudeste, seguida pelo Nordeste e Sul do Brasil, mas não existiram diferenças nas significativas entre as regiões. Também não foram estabelecidas mudanças entre as freqüências dos dois períodos, por mais que se observe um pequeno aumento em todas as regiões nessa última avaliação, mais expressivo no Sudeste.

Tabela 17: Freqüências por tipo de DRM para cada região do Brasil período de março de 2007 a fevereiro de 2008, pela distribuição de Poisson. Freqüências por dez mil nascimentos.

Região	Nasc	DRMT		DRMI		DRMPRE		DRMPOS		DRMA		DRMC		DRMTALIDO	
		Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%	Freq	IC 95%
N	10206	3,92	1,10 - 10,00	0,00	0,00 - 4,90	0,00	0,00 - 4,90	0,00	0,00 - 4,90	0,00	0,00 - 4,90	0,00	0,00 - 4,90	0,00	0,00 - 4,90
NE	43042	5,34	3,20 - 8,00	0,70	0,10 - 2,00	1,63	0,70 - 3,40	0,70	0,10 - 2,00	0,70	0,10 - 2,00	1,63	0,70 - 3,40	4,65	2,80 - 7,20
CO	1070	28,04	5,70 - 82,00	0,00	0,00 - 48,50	0,00	0,00 - 48,50	0,00	0,00 - 48,50	0,00	0,00 - 48,50	0,00	0,00 - 48,50	0,00	0,00 - 48,50
SE	23118	6,49	3,60 - 10,70	0,87	0,10 - 3,10	3,03	1,20 - 6,20	1,30	0,30 - 3,80	0,00	0,00 - 2,15	2,60	0,90 - 5,60	7,35	4,30 - 11,80
S	16982	1,77	0,40 - 5,20	0,59	0,00 - 3,30	0,60	0,00 - 3,30	0,59	0,00 - 3,30	0,00	0,00 - 2,95	2,36	0,60 - 6,00	3,53	1,30 - 7,70
Total	94418	5,08	3,70 - 6,70	0,63	0,20 - 1,40	1,59	0,90 - 2,60	0,74	0,30 - 1,50	0,32	0,10 - 0,90	1,80	0,10 - 2,90	4,55	3,30 - 6,10

IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

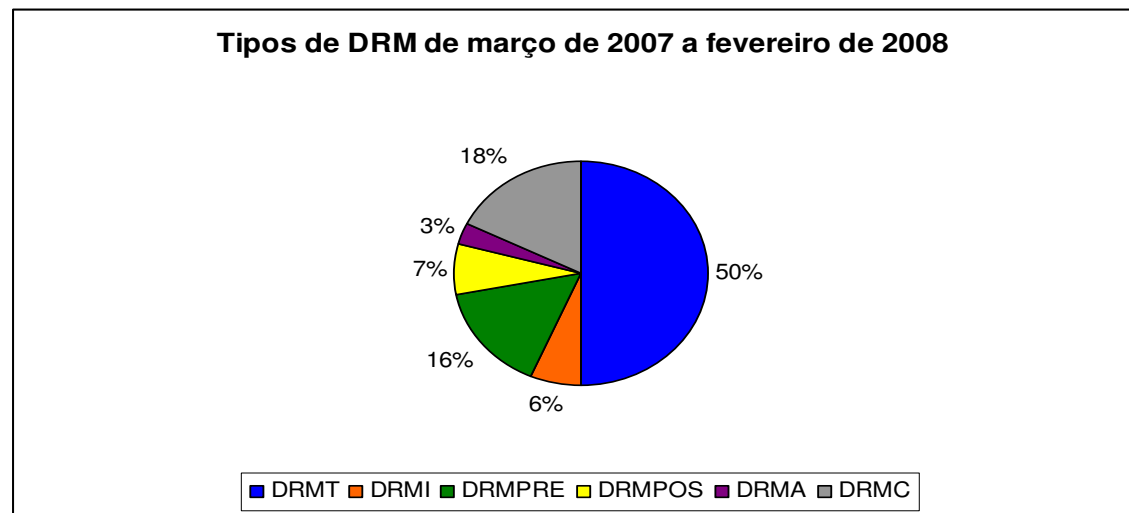


Figura 9: Percentagem dos tipos de DRM observados no período de março de 2007 a fevereiro de 2008 nos hospitais participantes da rede ECLAMC Brasil. Azul: DRMT. Verde: DRMPRE. Laranja: DRMI. Amarelo: DRMPOS. Roxo: DRMA. Cinza: DRM

4.3 Avaliação conforme embriopatia por talidomida

Através da descrição de cada ficha dos 96 casos de DRM, fez-se uma classificação conforme a compatibilidade com as malformações descritas na literatura causadas por uso materno de talidomida. Desses 96 casos, 88 foram considerados incompatíveis, cinco inconclusivos e três compatíveis (Tabela 18).

Os casos nos quais não foi possível classificar com precisão segundo esse tipo de classificação foram considerados inconclusivos. A principal dificuldade foi a descrição do DRM sendo do tipo combinado, principalmente naqueles hospitais que operam com dispositivos do tipo *handheld*. Nesses casos, não há ficha de malformado, e o defeito somente é classificado conforme o código ECLAMC. Descrições livres dos defeitos só aparecem para hospitais que operam com a modalidade papel. Para esse tipo de avaliação mais minuciosa de defeitos raros, a modalidade papel do ECLAMC é mais eficaz, e torna o processo de avaliação da malformação mais precisa. Entretanto, os dois tipos de modalidades possuem câmeras fotográficas e radiografias, que são ferramentas importantes para análises dessa natureza.

Tabela 18: Número de casos conforme diagnóstico de embriopatia por talidomida para cada região do Brasil no período de março de 2007 a fevereiro de 2008.

Região	Incompatíveis	Inconclusivos	Compatíveis
Norte	5	0	0
Nordeste	41	2	2
Centro-oeste	3	0	0
Sudeste	31	1	1
Sul	8	2	0
Total	88	5	3

4.3.1 Casos compatíveis com embriopatia por talidomida

Entraram, a princípio, nessa categoria os casos de DRMPRE, DRMI, DRMC (que possuíam DRMPRE e DRMI, ou sem especificação dos tipos de DRM), e amélias. Tais defeitos são os tipos de DRM incluídos na nossa vigilância de embriopatia por talidomida (DRMTALIDO).

Com a análise detalhada dos 43 casos que entraram nessa classificação (dentre todos os 96 DRM registrados), através da ficha de malformado do ECLAMC, exames adicionais realizados durante a internação hospitalar, fotos, conversa com os médicos do ECLAMC que atenderam os recém nascidos e resposta do questionário de uso da talidomida, 35 casos foram excluídos dessa categoria. Três casos ainda não têm diagnóstico para qualquer outro tipo de síndrome e são sugestivos de uso de talidomida durante a gestação. Entretanto, não foi confirmado pela mãe do recém-nascido o uso do fármaco. Em cinco casos, como mencionado anteriormente, não foi possível fazer essa classificação, sendo assim considerados inconclusivos.

Os três casos sugestivos de uso materno de talidomida serão descritos em detalhe a seguir:

Caso 1:

Hospital: Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida: ISEA

Código: 25 B **Cidade:** Campina Grande **Estado:** PB

Data de nascimento: 28/07/2007 **DRM:** DRMI (focomelia atípica)

Descrição das malformações:

a) Membros afetados:

MS direito (MSD): úmero presente; hipoplasia de radio e ulna; e mão hipoplásica com presença de apenas dois dígitos rudimentares.

MS esquerdo (MSE): agenesia de úmero; hipoplasia de rádio e ulna; e mão hipoplásica com presença de apenas dois dígitos malformados.

b) Outras malformações: fenda labial.

Outros dados disponíveis: Ecocardiograma normal; fotos (Figura 10).

História materna: questionário de uso materno de talidomida foi respondido, entretanto todas as respostas foram negativas quanto ao uso próprio ou compartilhamento de talidomida. Outros dados não disponíveis;



Figura 10: Caso 1 suspeito de embriopatia por talidomida nascido no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida, Campina Grande, PB em 28/07/2007. A: Focomelia de membros superiores e fenda labial. B: detalhe do MSE, com dois dedos malformados. C: detalhe do membro superior direito com perda dos dígitos pré-axiais, e dois dedos malformados.

Caso 2:

Hospital: Instituto Fernandes Figueira

Código: A05 **Cidade:** Rio de Janeiro **Estado:** RJ

Data de nascimento: 28/08/2007 **DRM:** DRMC

Descrição das malformações:

a) Membros afetados:

MSD: ausência do membro; presença de dois brotos com aparência de dois dedos malformados;

MSE: ausente;

MID: hipoplasia de fêmur; tíbia sem alterações grosseiras; pé eqüinovaro; hipoplasia ungueal;

MIE: menor do que o direito em tamanho; fêmur encurtado e encurvado; no raio-x, não foi possível identificar fêmur e fíbula; fenda medial entre dedos malformados do tipo “lagosta”;

b) Outras malformações: assimetria facial, lado esquerdo menor que direito; hipoplasia do terço médio da face esquerda; desvio de comissura labial para direita.

Outros dados disponíveis: Ecocardiograma (Comunicação Atrial permanente pequena e forma oval patente). Ultrasonografia transfontanela com resultado normal. Ultrasonografia abdominal com resultado normal. Raio-x do esqueleto: clavículas, gradil costal e vértebras dorsais sem alterações grosseiras; coluna dorsal antero-posterior normal; hipoplasia de fêmur direito; tíbia direita sem alterações grosseiras; fíbula e fêmur esquerdo não identificados; tíbia esquerda hipoplásica; pés tortos, visualização apenas de rudimentos de tarsos e falandes de MIE;. fotos (Figura 11).

História gestacional: Doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). Questionário de uso materno de talidomida foi respondido, e nele a mãe relata uso de antiemético, anticoncepcional e suplementos nutricionais durante a gestação (Anexo 11). Ainda nesse questionário, relata que sua cunhada tem lupus, mas afirma não ter compartilhado qualquer medicamento com essa pessoa.



Figura 11: Caso 2 suspeito de embriopatia por talidomida nascido no Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, em 28/08/2007. A: visão geral; B: ausência de úmero, rádio e ulna, com presença de dois rudimentos de dedos malformados no MSD. C: amelia de MSE. D: assimetria facial (terço médio do lado esquerdo hipoplásico) e desvio da comissura labial para a direita. E: Focomelia de MID, hipoplasia de fêmur e pé eqüinovaro. F: ausência de fêmur e fíbula, com tíbia hipoplásica no MIE. Fenda entre dois dedos malformados.

Caso 3:

Hospital: Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida: ISEA

Código: 25 B **Cidade:** Campina Grande **Estado:** PB

Data de nascimento: 22/10/2007 **DRM:** DRMT

Descrição das malformações:

a) Membros afetados:

Amelia dos quatro membros

b) Outras malformações: microtia bilateral; implantação baixa de orelhas bilateral; raiz nasal alongada; retromicrognatia moderada; criptorquidia esquerda.

Outros dados disponíveis: Ecocardiograma normal; fotos (Figura 12).

História materna: questionário de uso materno de talidomida foi respondido, entretanto todas as respostas foram negativas quanto ao uso próprio ou compartilhamento desse fármaco. Outros dados não disponíveis;

Esse foi o único caso no qual o próprio médico que examinou o recém-nascido entrou em contato conosco para avaliar uma possível embriopatia por talidomida.

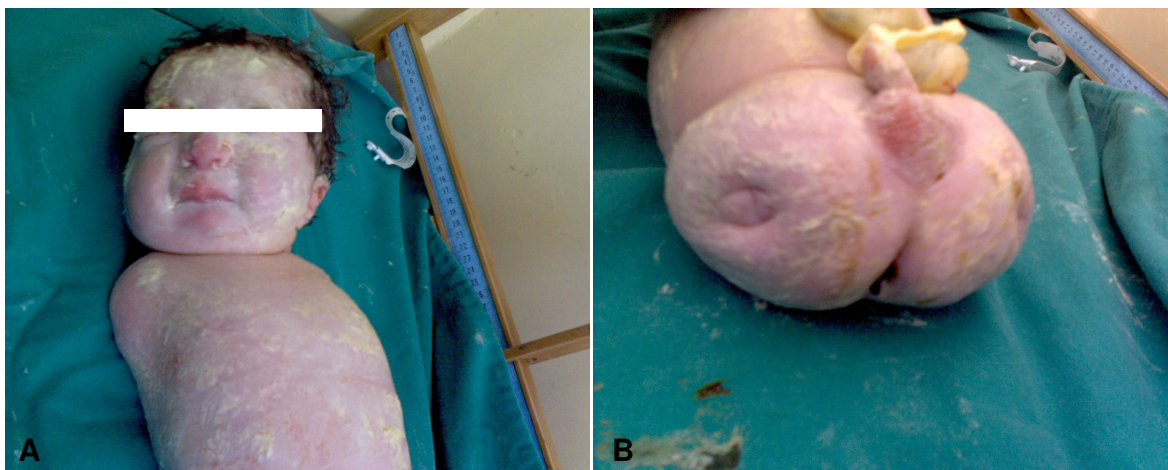


Figura 12: Caso 3 suspeito de embriopatia por talidomida nascido no Instituto de Saúde Elpídeo de Almeida, Campina Grande, PB, em 22/10/2007. A: amelia de membros superiores. B: amelia de membros inferiores e criptorquia esquerda.

Nesses três casos, todas as malformações associadas aos DRM estão descritas na literatura como sendo características comuns de uso materno de talidomida, ou observadas mais frequentemente do que na população em geral (Newman, 1986; Lenz, 1988; Smithells & Newman, 1992; Saldanha, 1994;).

No entanto, não só a talidomida provoca esses DRM e essas associações. É necessário realizar uma avaliação das diferentes síndromes com o mesmo espectro de malformações. As síndromes que geralmente têm características confundíveis com embriopatia por talidomida são: Síndrome de Roberts, Síndrome de Holt-Oram, Pancitopenia de Fanconi, Trombocitopenia-Aplasia Radial (TAR) e Cornélia de Lange (Lenz, 1988; Smithells & Newman, 1992; Jones, 1997) (Figura 13).

Características/Síndromes	Talidomida	Roberts	Holt-Oram	Pancitopenia de Fanconi	Trombocitopenia Aplasia Radial (TAR)	Cornélia de Lange
Etiologia	teratogênica	autossômica recessiva	autossômica dominante	autossômica recessiva	autossômica recessiva	autossômica dominante
Amelia	sim, todos os membros	não relatado	não relatado	não relatado	não relatado	não relatado
Focomelia	sim, todos os membros	sim, todos os membros	10% dos casos	não relatado	sim, membros superiores	sim, membros superiores
Defeitos de redução de membro pré-axial	sim, todos os membros	sim, todos os membros	ausência ou hipoplasia de polegar e/ou rádio;	aplasia e/ou hipoplasia de rádio e polegar	ausência ou hipoplasia bilateral de rádio em 100% dos casos;	hipoplasia de rádio
Sindactilia	membros superiores	membros superiores	pré-axial	pouco freqüente	não relatado	membros inferiores
Polidactilia	membros inferiores	não relatado	pós-axial e central;	pré-axial	não relatado	não relatado
Faciais	lábio e/ou palato fendido; atresia de coanas; fraqueza nos músculos faciais; hemangioma na linha média;	lábio leporino com ou sem fenda palatina; hipertelorismo; hemangioma capilar na região médio-facial;	hipertelorismo	não relatado	não relatado	lábio superior fino e com ângulos da boca direcionado para baixo; palato alto e arqueado; micrognatia;
Oculares	anofthalmia; microftalmia; coloboma; oftalmoplegia	olhos proeminentes em órbitas rasas; escleras azuladas; opacificação da córnea	não relatado	ptose palpebral; estrabismo; nistagmo; microftalmia	estrabismo; ptose palpebral;	miopia; ptose palpebral; nistagmo

Figura 13: Características das síndromes com malformações similares às produzidas pelo uso de talidomida durante a gestação, e o diagnóstico diferencial para cada uma delas em relação à embriopatia por talidomida.

Características/Síndromes	Talidomida	Roberts	Holt-Oram	Pancitopenia de Fanconi	Trombocitopenia Aplasia Radial (TAR)	Cornélia de Lange
Auriculares	anotia; microtia; surdez	lóbulos hipoplásicos	não relatado	surdez e anomalias auriculares são pouco freqüentes	não relatado	não muito freqüentes
Cardíacas	defeito de septo ventricular; coarctação da aorta; tetralogia de Fallot;	defeito de septo atrial (ocasional)	defeitos de septo atrial (ostium secundum); arritmias; defeito de septo ventricular	pouco freqüente;	tetralogia de Fallot; defeitos de septo atrial	defeitos de septo ventricular
Urinário	agenesia ou hipoplasia renal; hidronefrose; rim em ferradura ou policístico;	rim policístico ou em ferradura	não relatado	rins hipoplásicos e/ou malformados; duplicação ureteral;	em poucos casos;	não relatado
Genitália	criptorquidia; pênis pequeno ou ausente; útero bicórnico ou hipoplásico; ausência ou vagina dupla;	criptorquidia; pênis pode parecer grande em relação ao corpo;	não relatado	masculina: hipospádia; pênis e testículos pequenos, criptorquidia;	não relatado	masculina: hipospádia; hipoplasia; criptorquidia;
Hematológicas	normal	normal	normal	leucemia; pancitopenia; trombocitopenia; síndrome mielodisplásica	mais severas nos primeiros anos de vida; trombocitopenia; granulocitose leucemóide em episódios de sangramento; eosinofilia; anemia	trombocitopenia

Figura 13: continuação.

Características/Síndromes	Talidomida	Roberts	Holt-Oram	Pancitopenia de Fanconi	Trombocitopenia Aplasia Radial (TAR)	Cornélia de Lange
Crescimento	baixa estatura com o encurtamento de membros inferiores;	baixo peso ao nascer	normal	baixa estatura pré-natal	baixa estatura;	baixa estatura;
Outras	Malformações intestinais;	Cabelos esparsos	diminuição da mobilidade de cotovelos e ombros; ombros estreitos; estenose pulmonar;	pigmentação acastanhada; microcefalia; deficiência mental	luxação do quadril; coxa valga; torção femoral e tibial; pés pequenos; implantação anormal de pododáctilos	retardo mental; hipertonicidade inicial; microbraquicefalia
Diagnóstico	padrão de malformações e confirmação de exposição;	citogenético	molecular e história familiar	alterações hematológicas, principalmente trombocitopenia; (cariótipo com pesquisa de instabilidade cromossômica com DEB)	deficiências hematológicas; CGH;	Diagnóstico clínico, molecular (detecta em aproximadamente 50% dos casos)

Figura 13: continuação.

Características/Síndromes	Talidomida	Roberts	Holt-Oram	Pancitopenia de Fanconi	Trombocitopenia Aplasia Radial (TAR)	Cornélia de Lange
Diagnóstico Diferencial	-	cabelos esparsos; necessidade de exame citogenético;	ausência de defeitos óticos e renais; polidactilia pós-axial; defeitos de septo atrial; membros inferiores não afetados; história familiar (exceto para mutações novas) necessidade de diagnóstico molecular	deficiências hematológicas;	deficiências hematológicas;	retardo mental; características faciais

Figura 13: continuação.

Além dessas síndromes conhecidas, existe também a possibilidade de se tratar de casos raros, isolados, nos quais não se tenha uma história familiar, o que pode indicar mutações novas em genes envolvidos no desenvolvimento das estruturas afetadas.

Exames para o diagnóstico de algumas dessas síndromes, foram solicitados. Entretanto, ainda sem qualquer resposta devido às dificuldades de contato entre o médico responsável pelo atendimento do ECLAMC e a mãe de cada um dos casos compatíveis.

Mesmo não existindo uma comprovação formal do uso de talidomida durante nenhuma das três gestações, esse é um número que gera alarme por diversos motivos: a talidomida é o teratígeno mais conhecido devido ao desastre da década de 1960, um dos mais potentes dentre todos conhecidos e é prescrito atualmente com restrições rígidas. Nenhum desses argumentos impede que esse fármaco tenha o maior número de distribuição de comprimidos através de um serviço de saúde pública (Anexo 12). Somente em 2006 foram distribuídos 4.136.620 comprimidos. O maior emprego terapêutico é para ENH, mas também há uma grande distribuição desse fármaco para tratamento de outras condições, como doenças crônico-degenerativas, e câncer, que não está inclusa nesse documento do Ministério da Saúde.

Todo esse quadro gera cada vez mais preocupação por parte do sistema de saúde. Os usos da talidomida cada vez tornam-se mais ampliados, e por mais que se atinja a meta de uma pessoa atingida pela hanseníase a cada dez mil habitantes, a talidomida continuará sendo utilizada para o tratamento das demais condições, já que os benefícios clínicos são indiscutíveis. O fato é que se a talidomida ainda é utilizada, nunca existirá risco zero de exposição embrionária.

As pesquisas com análogos da talidomida, como Lenalidomida e Actimida, sugerem resultados promissores, tanto em relação à eficácia nos tratamentos, quanto à diminuição dos efeitos adversos (Melchert & List, 2007), e assim os ensaios clínicos com esse fármaco, visando o tratamento de diversas doenças, cresce cada vez mais. Com isso, a preocupação com a possível teratogenicidade desses análogos da talidomida, e a exposição embrionária é inevitável. Um estudo com lenalidomida e coelhas neo-zelandesas, que são suscetíveis aos

efeitos teratogênicos da talidomida, não mostrou malformações fetais induzidas por esse análogo da talidomida (Christian et al., 2007). Entretanto, estudos preliminares com primatas mostram que o uso de lenalidomida durante a gestação induz malformações similares às observadas com o uso de talidomida (Celgene, 2008). Nos EUA, onde a lenalidomida já está aprovada para o tratamento de mieloma múltiplo e síndromes mielodisplásticas, existe um programa para uso e prescrição segura, nos mesmos moldes do STEPS, para evitar a exposição embrionária (Castaneda et al., 2008).

No Brasil, a lenalidomida não é utilizada. Contudo, a resolução RDC número 53, de 29 de julho de 2008, inclui a lenalidomida na lista de Denominações Comuns Brasileiras (DBC), o que pode ser o início de um processo de disponibilização do fármaco no Brasil.

4.4 Análise de Soma Cumulativa (CUSUM)

Para realizar a vigilância de embriopatia por talidomida, foram estabelecidas freqüências de base para as regiões do Brasil, e para todo o Brasil para DRMTALIDO. Além disso, também estabelecemos freqüências de base para cada tipo de DRM por região do Brasil e para todo o Brasil com o objetivo de avaliar possíveis aumentos na freqüência de cada um deles.

O período estabelecido em um primeiro momento para essa vigilância é de quatro anos, divididos por trimestre, iniciando sempre em março. Tal período foi assim estabelecido devido ao fato de que esses tipos de defeitos são raros, e é necessário um período maior do que um ano, cobrindo um grande número de nascimentos, para detectar um aumento em suas freqüências.

Nas regiões Norte e Centro-oeste, a vigilância começará a partir do ano de 2008, já que não foi possível estabelecer qualquer tipo de comparação com anos anteriores, nem estabelecer freqüências de base, pois essas regiões só entraram no ECLAMC em março de 2007. Dessa forma, a freqüência de base que será utilizada é do período de março de 2007 a fevereiro de 2008, começando assim a vigilância a partir de março de 2008, totalizando três anos de vigilância.

Para todas as análises de CUSUM, foram utilizadas as frequências de base do período de 2000-2006 estimadas nesse trabalho. O número observado de casos de março de 2007 a fevereiro de 2008 em cada trimestre foi ajustado através de uma média do número de nascimentos por trimestre. Foi estabelecido registrar um alarme de aumentos no número de casos sempre que o número observado excede 50% do esperado, calculado através da frequência de base utilizada, e o erro para detecção do alarme seja um a cada 500 meses. Dessa forma, calculamos a soma cumulativa dos casos observados através dos parâmetros utilizados K, H, ARL e OOC ARL, pelo programa anygeth.

Assim, apresentamos aqui os gráficos da análise de CUSUM do primeiro ano da vigilância epidemiológica de DRMTALIDO e DRM para as regiões Nordeste, Sudeste e Sul, e para todo o Brasil. Na tabela 19, são mostrados os parâmetros para as análises de CUSUM para todo o ano de vigilância de cada DRM e DRMTALIDO para todo o Brasil e, separadamente, para cada região.

4.4.1 Análise CUSUM para DRMTALIDO

Durante esse primeiro ano de vigilância de DRMTALIDO, não foi observado nenhum trimestre com aumento de 50% no número de casos (Figuras 14-17). Todas as regiões, e o Brasil, apresentaram CUSUM positivas, dependendo da diferença entre a frequência de base e a frequência do ano de vigilância. A região Nordeste praticamente não obteve diferenças entre o número de casos esperados e observados, o que se nota com somente um crescimento, quase imperceptível, da CUSUM no terceiro trimestre (Figura 15). Todas as regiões, exceto a Sul, têm um decréscimo na CUSUM no último trimestre de vigilância, devido ao menor número de casos e nascimentos acompanhados.

O tempo estimado para se detectar um alarme no Brasil, através dessa frequência de base, número de casos e nascimentos, é de menos de seis meses (5,7). Para a região Nordeste, o tempo estimado é de três trimestres (8,6 meses), para a região Sudeste, aproximadamente um ano (12,6 meses), e para região Sul é cerca de dois anos (26,7 meses).

Tabela 19: Parâmetros das análises de CUSUM realizadas para cada DRM em toda a amostra e para cada região do Brasil.

	Parâmetro s CUSUM	DRM TALID O	DRM	DRM T	DRM I	DRMPR E	DRMPO S	DRM A	DRM C
BRASIL	FB	3,57	8,59	4,19	1,05	1,62	0,76	0,29	0,69
	FA	4,55	10,17	5,08	0,63	1,59	0,74	0,32	1,80
	CE/ANO	34	82	40	10	15	7	3	6
	CO/ANO	43	96	48	6	15	7	3	17
	CFD/ANO	50	122	59	15	23	11	4	9,4
	CUSUM	1,1	0,5	4,1	0,5	0	0,2	0	8,8
	H 50%	11,4	11	11,2	9,6	10,2	9,6	9,8	9
	ARL	488,7	355,3	468,3	481,1	472,1	470,4	486,1	448,7
	OOA ARL	5,7	2,9	5,1	15,3	10,5	18,4	44,4	21,8
NORDESTE	FB	4,89	8,08	2,73	2,15	0,78	0,58	0,59	1,95
	FA	4,55	10,69	5,34	0,70	1,63	0,70	0,7	1,63
	CE/ANO	21	35	12	9	3	2	2	8
	CO/ANO	20	46	23	3	7	3	3	7
	CFD/ANO	32	52	18	14	5	4	4	12
	CUSUM	0	5,8	10,1	0,1	2,4	0,8	0	8
	H 50%	11	11,2	9,8	9	8	8,8	6,4	9,6
	ARL	459,9	474,6	472,3	482,2	462,1	483,6	466	499,2
	OOA ARL	8,6	5,7	12,4	14,5	27	40	27,6	18
SUDESTE	FB	5,19	13,76	7,00	0,96	2,89	1,81	0,36	0,72
	FA	7,35	14,27	6,49	0,87	3,03	1,30	0,00	2,6
	CE/ANO	12	32	16	2	7	4	1	2
	CO/ANO	17	33	15	2	7	3	0	4
	CFD/ANO	18	48	24	3	10	6	1	3
	CUSUM	2	0	0	0	0	0	-	2
	H 50%	10,1	11,4	10	8,8	9,5	7,4	-	6,5
	ARL	487	477	421,7	483,2	516,5	484,8	-	396,3
	OOA ARL	12,6	6,2	10	64,3	20,8	22	-	51,2
SUL	FB	2,17	5,52	3,07	0,69	1,19	0,21	0,14	0,28
	FA	3,53	5,89	1,77	0,59	0,60	0,59	0,00	2,36
	CE/ANO	4	9	5	1	2	0	1	0
	CO/ANO	6	10	3	1	1	1	0	1
	CFD/ANO	6	14	8	2	3	1	1	1
	CUSUM	1,7	0,6	0	0,6	0	0,9	-	0,9
	H 50%	8,5	9	9	5,6	7,8	6,6	-	6,6
	ARL	497,6	482,2	488,1	472,9	473,5	488,7	-	488,7
	OOA ARL	26,5	14,5	21,4	103,2	36,1	177,7	-	79,9

FB: frequência de base; FA: frequência atual; CE/ANO: casos esperados em um ano segundo a frequência de base; CO/ANO: casos observados durante o primeiro ano de vigilância; CFD/ANO: aumento de 50% no número de casos conforme a frequência de base;

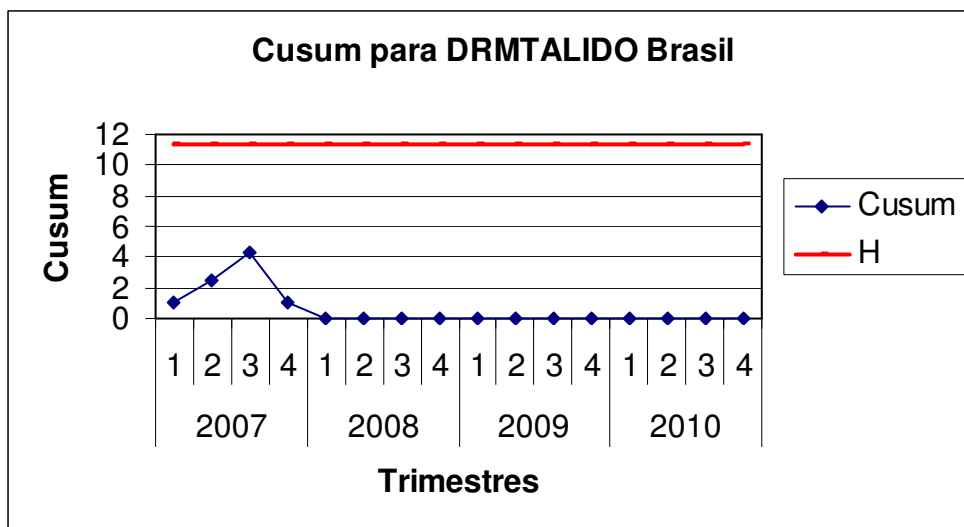


Figura 14: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRMTALIDO realizada através da metodologia CUSUM para todo o Brasil. ARL 488,7; H: 11,4; OOC ARL: 5,7.

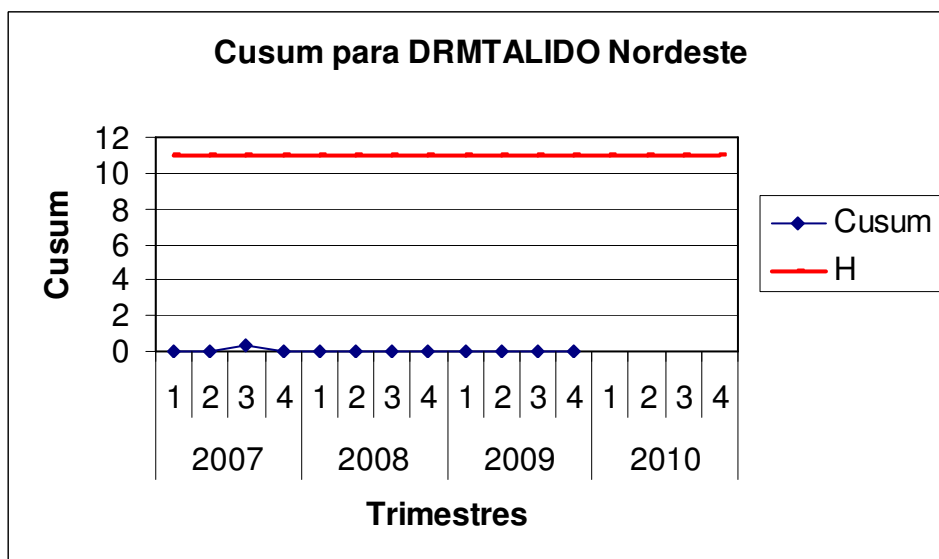


Figura 15: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRMTALIDO realizada através da metodologia CUSUM para a região Nordeste. ARL 459,9; H: 11; OOC ARL: 8,6.

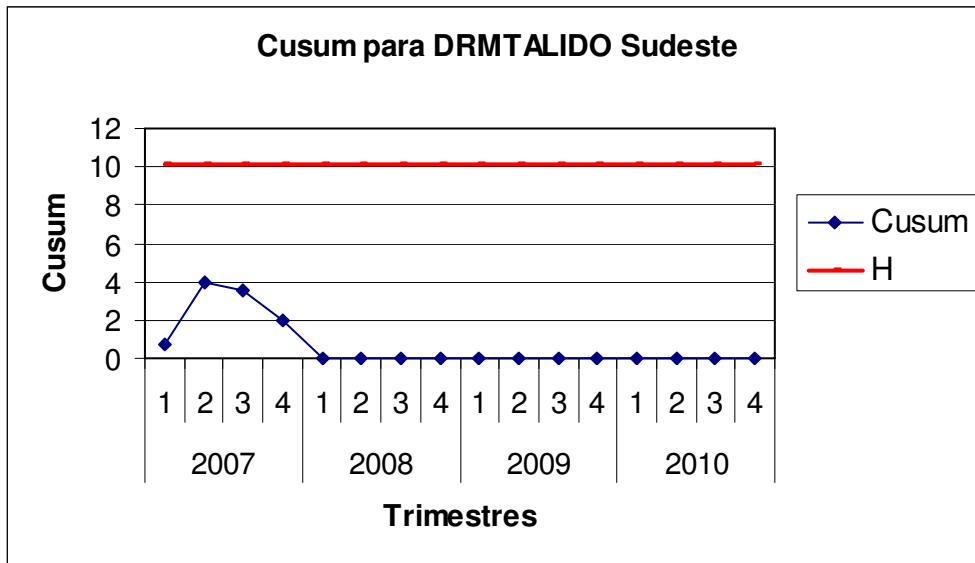


Figura 16: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRMTALIDO realizada através da metodologia CUSUM para região Sudeste do Brasil. ARL 487. H: 10,1. OOC ARL: 12,6.

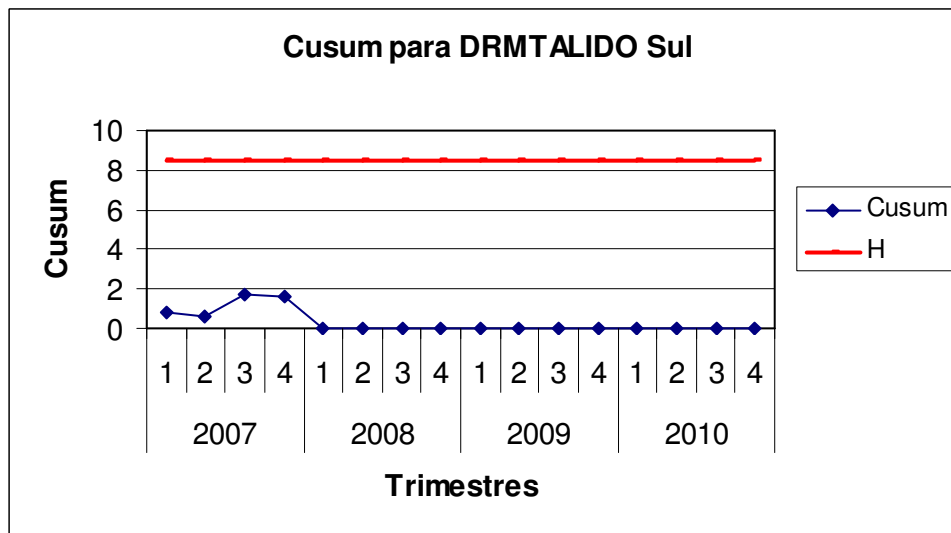


Figura 17: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRMTALIDO realizada através da metodologia CUSUM para região Sul do Brasil. ARL 497,6. H: 8,5. OOC ARL: 26,5.

4.4.2 Análise de CUSUM para DRM

Para os primeiros quatro trimestres da vigilância de DRM no Brasil, não se observam aumentos importantes nas CUSUMs em todas as regiões do país vigiadas até agora (Figuras 18, 19, 20 e 21). Para o Brasil e região Sudeste, as variações entre número de casos observados e esperados visualizadas são muito pequenas ou menores que zero (Figura 18 e 20, respectivamente). Já a região Nordeste e Sul mostram um pequeno aumento nessas diferenças nos últimos trimestres da vigilância (Figuras 19 e 21, respectivamente), sendo que este aumento no Nordeste é explicado pela diminuição no número de nascimentos acompanhados, principalmente no último trimestre.

Para todos os tipos de DRM, o tempo estimado para se detectar um alarme de 50% no crescimento no número de casos é de um trimestre (2,9 meses). Entretanto, a possibilidade de se obterem falsos positivos, é grande. Para a região Nordeste e Sudeste, se detectariam alarmes a cada seis meses (5,7 e 6,2, respectivamente), e para a região Sul, em aproximadamente de um ano (14,5).

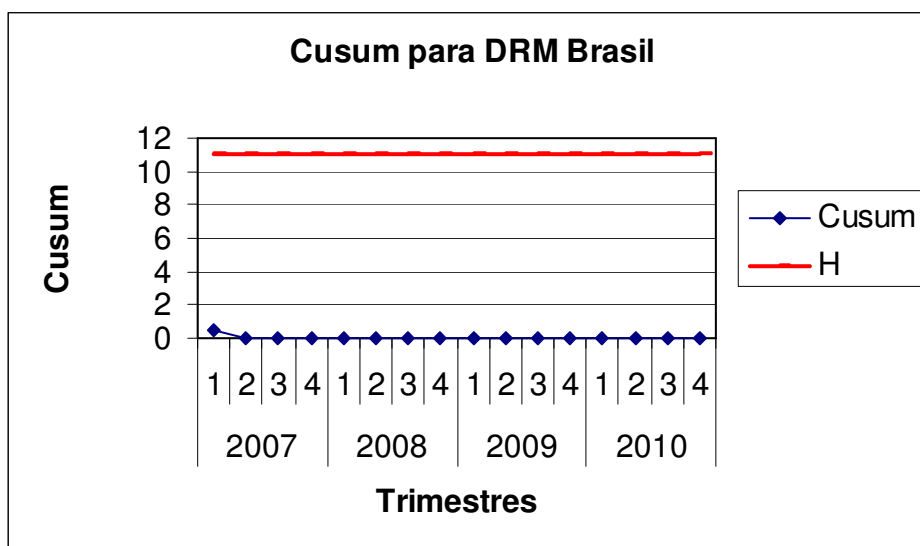


Figura 18: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRM realizada através da metodologia CUSUM para todo o Brasil. ARL:355,3. H: 11. OOC ARL: 2,9.

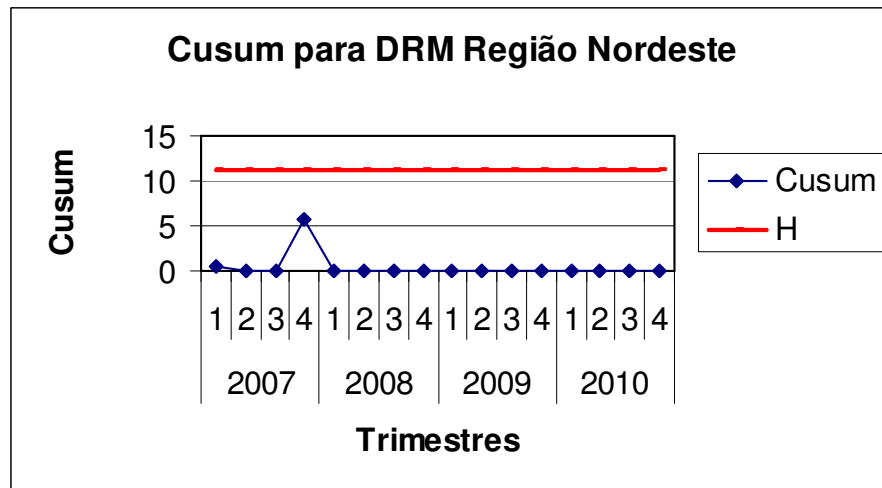


Figura 19: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRM realizada através da metodologia CUSUM para todo o Brasil. ARL: 474,6. H: 11,2. OOC ARL: 5,7.

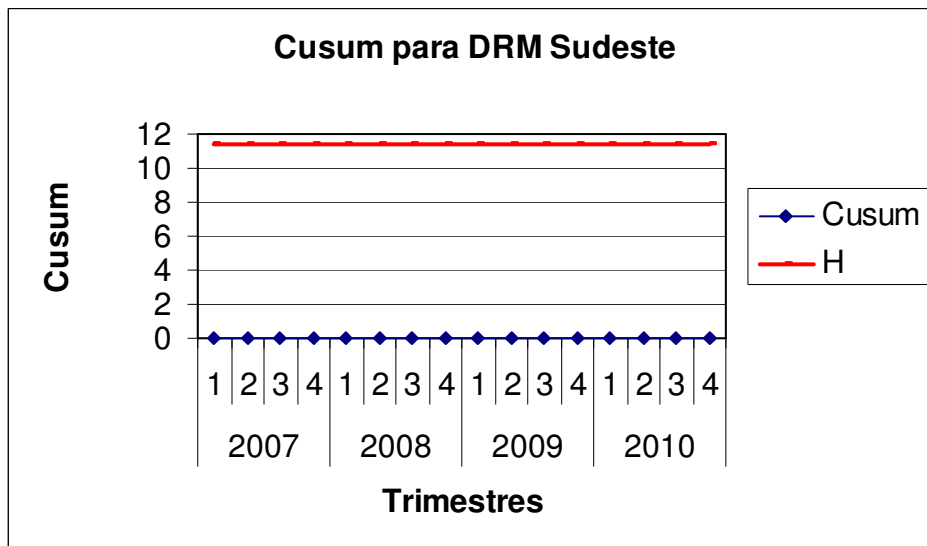


Figura 20: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRM realizada através da metodologia CUSUM para região Sudeste do Brasil. ARL 477. H: 11,4. OOC ARL: 6,2.

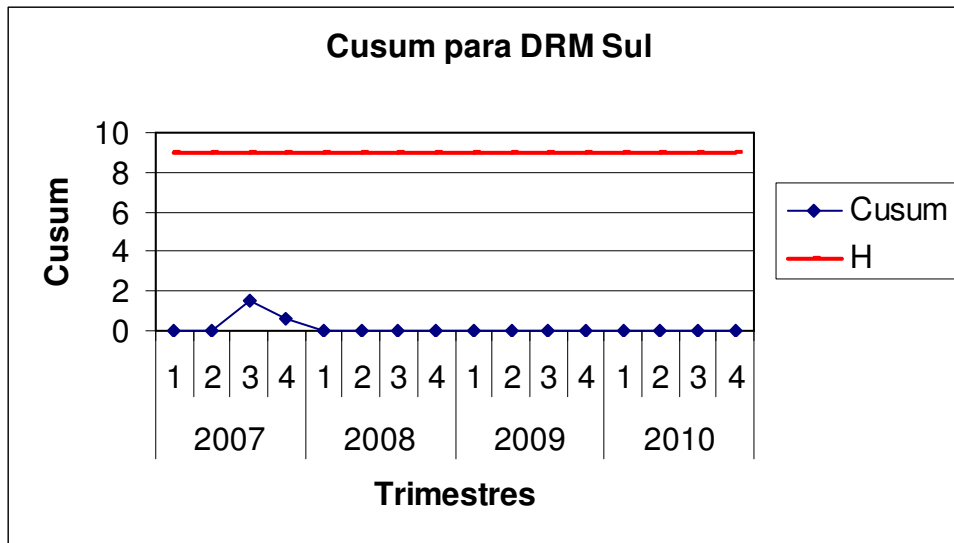


Figura 21: Primeiro ano de vigilância trimestral de DRM realizada através da metodologia CUSUM para região Sul do Brasil. ARL 482,2. H: 9. ARL 14,5.

5. Comentários finais e conclusões

Com a tragédia da talidomida, diversos sistemas de vigilância epidemiológica foram criados em todo o mundo, visando a prevenção de desastres tal qual ocorrido na década de 1960. A criação desses centros de investigação propiciou a pesquisa da etiologia e o monitoramento de defeitos congênitos. Esses tipos de estudos tornam-se cada vez mais relevantes nas populações, visto que com a diminuição da mortalidade infantil causada por doenças particularmente freqüentes em países em desenvolvimento, as malformações congênitas tornam-se a primeira causa de mortalidade infantil (Castilla et al., 1996). O principal foco de sistemas de monitoramento de defeitos congênitos é avaliar tendências desses eventos em diferentes períodos, pesquisar a etiologia e avaliar áreas onde os defeitos tenham taxas inesperadas.

Diferentes causas são atribuídas aos DRM. Etiologia genética, resultante de genes dominantes, recessivos e anormalidades cromossômicas, doenças e infecções maternas, fatores uterinos (bandas amnióticas, constrição mecânica), disrupção vascular, além dos já bem conhecidos agentes teratogênicos, como a talidomida, o álcool, ácido valpróico, entre outros (Calzolari et al., 1990). Tal heterogeneidade mostra que esses defeitos têm, na verdade, o caráter multifatorial, dependente de associações de fatores genéticos e ambientais.

Sistemas de vigilância de malformações congênitas mostram que os DRM ocorrem em diferentes taxas para diferentes localidades, e essas variações alcançam um intervalo de menos de um até dez casos a cada dez mil nascimentos (ICBDSR, 2006). Tal discrepância observada é explicada por fatores de confusão, como diferenças nos tipos de monitoramento, de base hospitalar e populacional, incongruências na classificação, números de nascimentos muito heterogêneos, e também por diferenças reais existentes entre as populações, como diferentes fatores de risco envolvidos na produção dos defeitos e variações nos *background* genético da população estudada. Tantas variáveis tornam difíceis as comparações entre os sistemas de vigilância.

Dessa forma, o ECLAMC tem boas ferramentas para o estudo de defeitos congênitos em geral, já que possui cobertura de nascimentos ampla, em dez

países da América do Sul, e com a mesma metodologia de avaliação. Já que é um sistema de base hospitalar, o ECLAMC é um programa de epidemiologia clínica, que combina qualidade de dados clínicos com o expressivo denominador de nascimentos consecutivos. Essas características facilitam a observação da tendência secular das malformações e a investigação das causas desses defeitos com um grau maior de certeza. Entretanto, sofre as limitações inerentes a um sistema de base hospitalar quando comparado aos sistemas de base populacional, como diferenças no local de residência materna e nascimento da criança e diferenças entre as unidades de saúde estudadas, tanto em relação a hospitais de referência, quanto a recursos que são desigualmente distribuídos a cada um deles, o que implica em capacidades de diagnósticos diferentes.

A comparação realizada aqui em três períodos diferentes para DRM salienta pontos importantes: (1) essas malformações apresentaram freqüências crescentes ao longo dos anos, apesar de serem conspícuas e a princípio não serem subregistradas, mas que acompanham uma tendência geral entre os programas de monitoramento; (2) o Brasil possui taxas significativamente superiores de defeitos de redução de membros comparado aos demais países da rede ECLAMC e do mundo. Esta observação pode estar enviesada pelas características de alguns hospitais da região Sudeste; entretanto, não se pode excluir a presença de um fator teratogênico presente especificamente na população brasileira. Com relação a isto, é interessante observar que a região Sul, onde há a menor freqüência registrada, é também a região brasileira de **menor prevalência** de hanseníase.

Essa é a primeira avaliação brasileira detalhada para DRM, e esses são os primeiros dados do ECLAMC para as regiões Norte e Centro-oeste. O pequeno número de casos disponíveis para avaliação ainda não fornece ferramentas suficientes para fazer inferências sobre as malformações, entretanto são de grande importância, já que essas duas regiões têm características divergentes do restante do país, tanto em relação a hábitos das populações, ambiente materno e fatores de risco envolvidos, quanto ao *background* genético dos nativos. Cabe ainda salientar, que essas duas regiões são os principais focos de hanseníase no Brasil, e, portanto, com maior uso de talidomida proporcional ao tamanho

populacional. Com a inclusão de hospitais dessas regiões no acordo ECLAMC, há benefício no monitoramento de malformações, e na vigilância de DRM, principalmente o DRMTALIDO, onde essa deve atuar fortemente. Infelizmente alguns estados e municípios, onde a prevalência da hanseníase é elevada, não estão inclusos no monitoramento ECLAMC.

Um dado importante dessa avaliação é a estimativa de focomelias para a América do Sul, e especificamente para o Brasil. Nós mostramos que no período base, esse defeito apresentou uma frequência importante no Brasil. A raridade das focomelias permite realizar investigação detalhada de cada caso, a fim de descobrir as causas do defeito. Tal medida é extremamente necessária, pois é um defeito intimamente relacionado à embriopatia por talidomida, e também porque existiu, no período base, uma concentração dos casos na região Nordeste, o que provavelmente seja o motivo da alta frequência de DRMI nessa região.

O fenótipo criado para detecção de síndromes da talidomida elaborado por nós é efetivo, já que através dele foi possível identificar três casos altamente sugestivos de uso da talidomida durante a gestação. A análise detalhada de DRM, malformações principais da embriopatia por talidomida, e a descoberta de três casos compatíveis com essa síndrome após o conhecimento público dos três casos dos últimos anos, é mais um alarme para a saúde pública, embora ainda não exista uma comprovação formal. A comprovação materna do uso de talidomida depende de condições individuais, como memória materna e medo do preconceito social pelo uso de um medicamento contra-indicado durante a gravidez. A isso se soma a automedicação presente em nossa população como um comportamento habitual, que permite o uso inadvertido de diversos fármacos durante a gestação. Esse não é só um problema para talidomida, mas também para outros teratógenos disponíveis na nossa população. Por isso, a educação sobre o uso de medicamentos durante a gestação, direcionada a médicos, pacientes e à população em geral, tem um papel importante na prevenção de defeitos congênitos causados por teratógenos. Nesse contexto, o Serviço de Informação sobre Agentes Teratogênicos (SIAT) gera recursos para prevenção, pois tem característica prospectiva, e também para investigação sobre o potencial

teratogênico de diversos agentes, através do exame de recém-nascido de mães expostas (Schüler-Faccini et al., 2002).

Nosso sistema de vigilância de embriopatia por talidomida é um sistema inespecífico, pois agrupa diversos casos de DRM não relacionados à embriopatia por talidomida, mas altamente sensível, pois todos os DRM já visualizados nessa síndrome estão inclusos. O agrupamento de diferentes DRM auxilia na detecção de alarmes, e o acompanhamento realizado separadamente para cada defeito, dá pistas de que tipos de DRM podem estar em crescimento. Nota-se aqui a importância de aumentar o número de nascimentos acompanhados, pois isso diminui o tempo para detecção de alarmes em nosso sistema de vigilância. Entretanto, é improvável o surgimento de um teratogênio tão potente quanto a talidomida, tanto pelas restrições experimentais antes da disponibilidade à população, quanto pelos monitoramentos realizados pelos sistemas de vigilância de defeitos congênitos. A resolução de uma DCB para lenalidomida sugere um interesse para utilização desse análogo da talidomida no Brasil. Caso isso ocorra, nota-se então a necessidade de mais um sistema de prevenção e educação para uso de um novo fármaco teratogênico. Estando a lenalidomida disponível para a população, o surgimento de casos de defeitos congênitos similares ao da talidomida podem ocorrer, inclusive com mais frequência, já que por não apresentar o mesmo nome, esse análogo é desconhecido da população em geral. Nesse ponto, a nossa vigilância também poderá comparar as taxas de DRMTALIDO antes e depois da utilização da lenalidomida no Brasil.

6. Perspectivas

6.1 Características fenotípicas dos DRM

A avaliação detalhada dos DRM realizada nesse trabalho gera dados importantes para uma busca mais aprofundada acerca da etiologia dos DRM na América do Sul, e mais especificamente no Brasil, já que esse é um grupo de defeitos com gênese muito heterogênea e, que na nossa população, estão sob diferentes fatores de risco. A análise dos fatores de risco para DRM tanto em casos isolados, quanto em casos visualizados como associações, pode fornecer algumas medidas de prevenção para essas malformações.

6.2 Comparação do formulário ECLAMC com o Campo 34 da Declaração de Nascido Vivo (DNV)

A DNV é um documento padronizado no Brasil criado no ano de 1990 dentro do Sistema de Informações de Nascidos Vivos (SINASC) através do Ministério da Saúde, que é preenchido em todo o território nacional para todos os nascidos vivos. Nesse documento constam informações a respeito da mãe, gestação e parto, recém-nascido entre outras. É um documento de três vias, na qual a primeira é enviada à Secretaria de Saúde para devido processamento, a segunda se destina ao cartório para o registro civil do recém-nascido e a terceira fica na unidade de saúde onde ocorreu o parto. A DNV é preenchida por profissionais de saúde logo após o parto, e em caso de partos domiciliares, o preenchimento deve ser realizado nas unidades de saúde ou em cartórios (Ministério da Saúde (b), 2008). As características da DNV possibilitam um registro unificado dos nascimentos, que pode ser utilizado para fins epidemiológicos.

O Campo 34 da DNV é o campo no qual é descrita a ocorrência de malformação congênita no recém-nascido. Nesse campo é possível fazer livre descrição das anomalias observadas, de acordo com a Classificação Nacional de Doenças, décima revisão (CID-10).

A DNV e o formulário do ECLAMC são preenchidos de forma totalmente independentes, tanto pela equipe responsável quanto pelo instrumento de coleta de dados e posterior análise. Dessa forma, é necessário realizar uma comparação entre as diferentes formas de preenchimento dos dados do recém-nascido e ponderar a adesão existente entre elas. Isso possibilita avaliar quais tipos de descrição de anomalias congênitas são boas ferramentas de registro e de posterior rastreio de embriopatia por talidomida em nível populacional.

Essa comparação possibilitará que uma descrição, ou codificação de um fenótipo sentinela de embriopatia por talidomida seja implementado em todo o Brasil, alcançando todos os nascimentos ocorridos no país. Dessa forma, se obterá um registro fiel e populacional de DRMTALIDO em todo o Brasil. Isso é particularmente importante para essa síndrome, já que a maior utilização da talidomida no Brasil provém de regiões rurais, onde a prevalência da hanseníase é extramente alta, onde os partos fora de dependências hospitalares são comuns e onde a vigilância epidemiológica implementada por nós, através do ECLAMC, nesse momento não está disponível.

7. Referências Bibliográficas

ABPST - Associação Brasileira de Portadores da Síndrome da talidomida (2007). <http://www.talidomida.org.br>. Acesso em 10 de junho de 2008.

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária (2008) <http://www.anvisa.gov.br/>. Acesso em 12 de dezembro de 2008.

Arteaga J, Luna L, Mutchinick OM (2008) Diabetes, pregnancy and birth defects. *Rev Invest Clin* 60:107-114.

Azulay RD (2004) Talidomida: indicações em dermatologia. *An Bras Dermatol* 79:603-608.

Berwanger CG, Costa EC e Peres RM (2001) Talidomida e Ácido Retinóico. In: Sanseverino MTV, Spritzer DT and Schüller-Faccini L (orgs) Manual de Teratogênese. Editora da UFRGS, pp 275-289.

Bittencourt R, Almeida AD, Bittencourt HNS, Osten T, Fernandes F, Friederich JR, Fogliato L, Astigarraga CC, Paz A, Silla LMR (2004) Talidomida e mieloma múltiplo: verificação dos efeitos terapêuticos através de parâmetros clínico e laboratoriais. *Rev Bras Hematol Hemoter* 26:245-255.

Borges LG e Fröhlich PE (2003) Talidomida – Novas Perspectivas para utilização como Antiinflamatório, Imunossupressor e Antiangiogênico. *Rev Assoc Med Bras* 49:96-102.

Calabrese L and Fleischer AB (2000) Thalidomide: Current and Potential Clinical Applications. *Am J Med* 108:487-495.

Calzolari E, Manservigi D, Garani GP, Cocchi G Magnani C and Milan M (1990) Limb Reduction Defects in Emilia Romagna, Italy: epidemiological and genetic study in 173 109 consecutive births. *J Med Genet* 27:353-357.

Castaneda CP, Zeldis JB, Freeman J, Quigley C, Brandenburg NA and Bwire R (2008) RevAssis (®): A Comprehensive Risk Minimization Programme for Preventing Fetal Exposure to Lenalidomide. *Drug Saf* 31:743-752.

Castilla EE, Cavalcanti DP, Dutra MG, Lopez-Camelo JS, Paz JE and Gadow EC (1995) Limb Reduction Defects in South America. *Br J Obstet Gynaecol* 102: 393-400.

Castilla EE, Ashton-Prolla P, Barreda-Mejia E, Brunoni D, Cavalcanti DP, Correa-Neto J, Degaldillo JL, Dutra MG, Felix T, Giraldo A, Juarez N, Lopez-Camelo JS, Nazer J, Orioli IM, Paz JE, Pessoto MA, Pina-Neto JM, Quadrelli R, Rittler M, Rueda S, Saltos M, Sánchez O, Schüller L (1996) Thalidomide, a Current Teratogen in South America. *Teratology* 54:273-277.

Castilla EE, Lopez-Camelo J and Campaña H (1999) Altitude as a Factor Risk for Congenital Anomalies. *Am J Med Genet* 86:9-14.

Castilla EE, Orioli IM, Lopez-Camelo JS, Dutra MG, Nazer-Herrera (2003) Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 123:123-128.

Castilla EE, Orioli IM (2004) ECLAMC: the Latin-American collaborative study of congenital malformations. *Community Genet* 7:76-94.

Cavalcanti DP e Salomão MA (2003) Incidência de hidrocefalia congênita e o papel do diagnóstico pré-natal. *J Pediatr* 79:135-140.

Celgene (2008) New Preclinical Safety Information on Teratogenicity from Ongoing Primate Embryofetal Development Study: EU SmPC Update. Information for Healthcare Professional.

Chao NJ, Parker PM, Niland JC, Wong RM, Dagis A, Long GD, Nademanee AP, Negrin RS, Snyder DS, Hu WW, Gould KA, Tierney DK, Zwingenberger K, Forman SJ and Blume KG (1996) Paradoxical effect of thalidomide prophylaxis on chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2:86–92.

Christian MS, Laskin OL, Sharper V, Hoberman A, Stirling DI and Latriano L (2007) Evaluation of the developmental toxicity of lenalidomide in rabbits. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 80:188-207.

D'Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E and Folkman J (1994) Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 91:4082-4085.

Domínguez LPI e Jiménez, JRJ (2006) Síndrome Pseudotalidomídico em el recién nacido de madre diabética. *Ver Med Hosp Gen (Mex)* 69: 88-91.

EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies (2004) EUROCAT Guide For the Description and Classification of Congenital Limb Defects. <http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pdf/EUROCAT-Final-Guide-3.pdf> Acessado em 04 de março de 2008.

Evans JA, Vitez M and Czeizel A (1994) Congenital Abnormalities Associated With Limb Deficiency Defects: A Population Study Based on Cases From the Hungarian Congenital Malformation Registry (1975-1984) *Am J Med Genet* 49:52-66.

Filho GRO, Pederneiras SG, Garcia JHS (2001) Uso da Soma Cumulativa dos Desvios para Avaliação da Proficiência no Ensino do Bloqueio Subaracnóideo. *Rev Bras Anesthesiol* 51:208-217.

FUNED – Fundação Ezequiel Dias (2008) Bula da talidomida. Disponível em: http://www.funed.mg.gov.br/produtos_servicos/medicamentos/bulas/pdf/Bula-FUNED%20Talidomida.pdf. Acesso em 10 de junho de 2008.

Froster-Iskenius UG and Baird PA (1990) Amelia: Incidence and associated defects in a large population. *Teratology* 41:23-31.

Froster-Iskenius UG and Baird PA (1993) Maternal Factors, Medications, and Drug Exposure in Congenital Limb Reduction Defects. *Environ Health Perspec* 101:269-174

Galán IR, Fernández JT, López EG, bayón CM, Tenreiro CM, Fernández AR, Menéndez ES, Hevia FA e Fernández AF (2000) Defectos de reducción de extremidades em Asturias, 1986-1997: prevalência y presentación clínica. *Na Esp Pediatr* 52:362-368.

Geitz H, Handt S and Zwingerberger (1996) Thalidomide selectively modulates the density of the cell surface molecules involved in the adhesion cascade. *Immunopharmacology* 31:213-221.

Gollop TR and Eigier A (1987) Prenatal Diagnosis of Thalidomide Syndrome. *Prenat Diag* 7:295-298.

Haslett PA, Corral LG, Albert M and Kaplan G (1998) Thalidomide Costimulates Primary Human T Lymphocytes, Preferentially Inducing Proliferation, Cytokine Production, and Cytotoxic Responses in the CD8+ Subset. *J Exp Med* 187:1885-1892.

Hawkins DM and Olwell DH (1998) Cumulative Sum Charts and Charting for Quality Improvement. 1st edition. Springer-Verlag, New York, 247pp.

Hendrix N and Berghella V (2008) Non-placental causes of intrauterine growth restriction. *Semin Perinatol* 32:161-165.

ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research) (2006) Annual Report with data for 2004. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research, Roma, 318pp.

Jacobson JM, Greenspan JS, Spritzler J, Ketter N, Fahey JL, Jackson JB, Fox L, Chernoff M, Wu AW, MacPhail LA, Vasquez GJ, and Wohl DA (1997) Thalidomide for the treatment of oral aphthous ulcers in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 336:1487–1493.

Jones KL (1997) Smith's Recognizable Patterns of Human Malformations. 5th ed, WB Saunders Company Philadelphia, Pennsylvania, 857pp.

Kalil WJF, Odone Filho V, Assis CAM e Kimura HM (1995) Reação Enxerto x Hospedeiro - Forma Crônica com acometimento pulmonar. *Pediatria* 17: 95-98.

Källén K (1997) Maternal smoking during pregnancy and limb reduction malformations in Sweden. *Am J Public Health* 87:29-32.

Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, Mulligan K, Haslett PAJ, Fessel WJ, Smith LG, Kook KA, Stirling D and Schambelan M (2000) Thalidomide for the Treatment of AIDS-Associated Wasting. *AIDS Res Hum Retroviruses* 16:1345-1355.

Kathleen UHL, Edward COX, Rogan R, Zeldis JB, Hixon D, Furlong LA, Singer S, Holliman T, Beyer J and Woolever (2006) Thalidomide Use in the US. *Drug Safety* 29:321-329.

Keifer JA, Guttridge DC, Ashburner BP and Albert AS (2001) Inhibition of NF- κ B Activity by Thalidomide through Suppression of I κ B Kinase Activity. *J Biol Chem* 276: 22382–22387.

Kenyon BM, Browne F and D'Amato RJ (1997) Effects of Thalidomide and Related Metabolites in a Mouse Corneal Model of Neovascularization. *Exp Eye Res* 64:971-978.

Klausner JD, Freedman VH and Kaplan G (1996) Short Analytical Review: Thalidomide as an Anti-TNF- α Inhibitor: Implications for Clinical Use. *Clin Immunol Immunopathol* 81:219-223.

Knobloch J, Schimitz I, Götz K, Schulze-Osthoff K and Rüter U (2008) Thalidomide Induces Limb Anomalies by PTEN Stabilization, Akt Suppression, and Stimulation of Caspase-Dependent Cell Death. *Mol Cell Biol* 28: 529-538.

Kulldorff M and Nagawalla N (1995) Spatial disease clusters: Detection and Inference. *Stat Med* 14:799-810.

Lenz W (1961) Diskussionsbemerkung zu dem Vortrag von R.A. Pfeiffer und K. Kosenow: zur Frage der exogenen Entstehung schwere Extremitätenmissbildungen. *Tagung Rheinischwestfal Kinderarztere Dusseldorf* 19:11. Citado a partir de: Miller MT and Strömmland K (1999) Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology* 60:306-321.

Lenz W (1961b) Fragen aus der Praxis: kindliche Missbildungen nach Medikament Einnahme während der Gravidität? *Dtsch MedWochenschr* 86:2555–2556. Citado a partir de: Miller MT and Strömmland K (1999) Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology* 60:306-321.

Lenz W (1962) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1:271-272. Citado a partir de: Newman CGH (1986) The Thalidomide Syndrome: Risks of Exposure and Spectrum of Malformations. *Clin Perinatol* 13:555-573.

Lenz W (1988) A short history of Thalidomide Embryopathy. *Teratology* 38:203-215.

Lin S, Marshall EG, Davidson GK, Roth GB and Druschel CH (1993) Evaluation of Congenital Limb Reduction Defects in Upstate New York. *Teratology* 47:127-135.

Lucas JM (1985) Couted Data CUSUM's. *Technometrics* 27:2

Matthews SJ and McCoy C (2003) Thalidomide: A Review of Approved and Investigational Uses. *Clin Ther* 25:342-395.

McBride WG (1961) Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 2:1358.

McGuirke CK, Westgate MN and Holmes LW (2001) Limb Deficiencies in Newborn Infants. *Pediatrics* 108:E64.

McIntosh GC, Olshan AF and Baird PA (1995) Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology* 6:282-288.

Meira MEC, Bittencourt MO e Negreiros RL (2004) Talidomida: Revisão bibliográfica e atualização da bula, conforme Resolução RDC nº 140/03. In: Garcia M, Pepe VLE, Andrade CR e Júnior DMP (Org.) *Coleção Escola de Governo - Série Trabalhos de Alunos - Vigilância em Saúde*. 1 edição. Escola de Governo em Saúde, Rio de Janeiro, 2004, pp 81-133.

Melchert M and List A (2007) The thalidomide saga. *Int J Biochem Cell Biol* 39:1489-1499.

Miller MT and Strömland K (1999) Teratogen Update: Thalidomide: A Review, With a Focus on Ocular Findings and New Potential Uses. *Teratology* 60:306-321.

Ministério da Saúde (2008) <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?hans/hanswbr.def> Acesso em: 13 de junho de 2008.

Ministério da Saúde (b) (2008) http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/declaracao_nasc_vivo.pdf Acesso em 25 de junho de 2008.

Moreira AL, Sampaio EP, Zmuidzinis A, Frindt P, Smith KA and Kaplan G (1993) Thalidomide Exerts Its Inhibitory Action on Tumor Necrosis Factor α by Enhancing mRNA Degradation. *J Exp Med* 177:1675-1680.

Newman CGH (1986) The Thalidomide Syndrome: Risks of Exposure and Spectrum of Malformations. *Clin Perinatol* 13:555-573.

Oliveira MA, Bermudez JAZ e de Souza ACM (1999) Talidomida no Brasil: vigilância com responsabilidade compartilhada? *Cad Saude Publica* 15:99-112.

Opromolla DVA (2000) História. In: OPROMOLLA DVA (org) *Noções de hansenologia*. 1ª edição. Centro de Estudos Dr. Reynaldo Quagliato, São Paulo, pp 1-5.

Payvandi F, Wu L, Haley M, Schafer PH, Zhang LH, Chen RS, Muller GW and Stirling DI (2004) Immunomodulatory drugs inhibit expression of cyclooxygenase-2 from TNF α , IL-1 β and LPS-stimulated human PBMC in a partially IL-10-dependent manner. *Cell Immunol* 230:81-88.

Penna GO, Martelli CMT, Stefani MMA, Macedo VO, Maroja MF and Chaul A (2005) Talidomida no tratamento do eritema nodoso hansênico: revisão sistemática dos ensaios clínicos e perspectivas de novas investigações. *An Bras Dermatol* 80:511-522.

Pergament E, Ormond K and Medlin K (1997, December). Thalidomide. *RISK Newsletter*, 6 (2). <http://www.fetal-exposure.org/THALID.html>. Acesso em 03 de maio de 2008.

Poletta FA, Castilla EE, Orioli IM and Lopez-Camelo JS (2007) Regional analysis on the occurrence of oral clefts in South America. *Am J Med Genet Part A* 143A:3216–3227.

Public Affairs Committee (2000) Teratology Society Public Affairs Committee Position Paper: Thalidomide. *Teratology* 62:172-173.

Rajkumar SV, Blood E, Vesole D, Fonseca R, Greipp PR (2006) Phase III Clinical Trial of Thalidomide Plus Dexamethasone Compared With Dexamethasone Alone in Newly Diagnosed Multiple Myeloma: A Clinical Trial Coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 24:431-436.

Rosano A, Botto LD, Olney RS, Khoury MJ, Ritvanen A, Goujard J, Stoll C, Cocchi G, Merlob P, Mutchinick O, Cornel MC, Castilla EE, Martinez-Frías ML, Zampino G, Erickson JD and Mastroiacovo P (2000) Limb Defects Associated With Major Congenital Anomalies: Clinical and Epidemiological Study From the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. *Am J Med Genet* 93:110-116.

Saldanha PH (1994) A tragédia da Talidomida e o Advento da Teratologia Experimental. *Rev. Bras. Genet.* 17:449-464.

Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA and Kaplan G (1991) Thalidomide Selectively Inhibits Tumor Necrosis Factor α Production by Stimulated Human Monocytes. *J Exp Med* 173:699-703.

Sapulveda W, Treadwell MC and Fisk NM (1995) Prenatal detection of preaxial upper limb reduction in trisomy 18. *Obstet Gynecol* 85:847-850.

Schüler-Faccini L, Leite JCL, Sanseverino MTV e Peres RM (2002) Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência & Saúde Coletiva* 7:65-71.

Schüler-Faccini L, Soares RCF, Sousa ACM, Maximino C, Luna E, Schwartz IVD, Waldman C, Castilla E (2007) New cases of thalidomide embriopathy in Brazil. *Birth Defects Res A* 79:671-672.

Shardein JL (1993) Psychotropic Drugs. In: Shardein JL (ed) *Chemically Induced Birth Defects*. 2nd edition. Marcel Dekker, New York, pp 208-270.

Singhal S and Mehta J (2002) Thalidomide in cancer. *Biomed Pharmacother* 56:4-12.

Schmidt M and Salzano FM (1983) Clinical Studies on Teenage Brazilian Victims of Thalidomide. *Braz J Med Biol Res* 16:105-109.

Smithells RW (1973) Defects and disabilities of thalidomide children. *Br Med J* 1:269-272.

Smithells RW and Newman CGH (1992) Recognition of thalidomide defects. *J Med Genet* 29: 716-723.

Stephens TD, Bunde CJW and Fillmore JB (2000) Mechanism of Action in Thalidomide Teratogenesis. *Biochem Pharmacol* 39:1489-1299.

Stoll C, Duboule B, Holmes LB and Spanger J (1998) Classification of Limb Reduction Defects *Am J Med Genet* 77:439-441.

Taussing HB (1962) Thalidomide and phocomelia. *Pediatrics* 30:654-659.

Teixeira L e Ferreira L (2005). Talidomida: da tragédia ao futuro promissor. <http://www.ff.up.pt/toxicologia/monografias/ano0506/talidomida/index.htm>. Acesso em 05 de maio de 2008

Teo SK, Harden JL, Burke AB, Noormohamed FH, Youle M, Johnson MA, Peters BS, Stirling DI and Thomas SD (2001) Thalidomide is distributed into human sêmen after oral dosing. *Drug Metab Dispos* 29:1355-1357.

Teo SK, Colbern WA, Tracewell WG, Kook KA, Stirling DI, Jaworsky MS, Scheffler MA, Thomas SD and Laskin OL (2004) Clinical Pharmacokinetics of Thalidomide. *Clin Pharmacokinet* 43:311-327.

Teo SK, Stirling DI and Zeldis, JB (2005) Thalidomide as a novel therapeutic agent:new uses for an old product. *Drug Discov Today* 10: 107-114.

Tseng S, Pak G, Washenik K, Pomeranz MK and Shupack JL (1996) Rediscovering thalidomide: a review of its mechanism of action, side effects, and potential uses. *J Am Acad Dermatol* 35:269-279.

Yang Q, Khoury MJ, James LM, Olney RS, Paulozzi LJ and Erickson JD (1997) The Return of Thalidomide: Are Birth Defects Surveillance Systems Ready? *Am J Med Genet* 73:251-258.

Waller DK, Shaw GM, Rasmussen SA, Hobbs GA, Canfield MA, Siega0Riz AM, Gallaway MS and Correa A (2007) Prepregnancy obesity as a factor risk for structural birth defects. *Arch Pediatr Adolesc Med* 161:745-750.

Wu JJ, Huang DB, Pang KR, Hsu S and Tyring SK (2005) Thalidomide: dermatological indications, mechanisms of action and side-effects. *Br J Dermatol* 153:254-273.

Anexos

Anexo 1

Dias após o último período menstrual	Membros Superiores	Membros Inferiores	Defeitos crânio-faciais	Coração e grandes artérias	Intestinos	Trato gastrourinário	Pulmões
34			Anotia (34-38)				
35	Duplicação do polegar (35-38)					Duplicação da vagina (35-39)	
36			nervo craniano palsia (35-37)				
37							
38		displasia do quadril (34-38)					
39							
40	Aplasia do polegar (35-43)		Defeitos oculares (35-42)		Atresia do duodeno (40-47)	Rins ectópicos, hidronefrose (38-43)	
41		Focomelia (40-47)		Defeitos em dutos e conotruncais			
42	Amelia (38-43)		Microtia (39-43)	Defeitos de septo	Atresia anal (41-43)		
43	Focomelia (38-49)	Amelia (42-45)		(36-45)	Aplasia da bexiga e biliar (42-43)		
44			Atresia das coanas <43-46>				dois lobos do pulmão direito e lobulação do pulmão esquerdo deficientes <43-46>
45	Defeitos no raio radial (39-45)					Agênese renal/testicular, hipoplasia, mudanças císticas e outras malformações renais e genitais <45-47>	
46		Defeitos no raio da tibia (45-47)				Estenose pilórica (40-47)	
47						Estenose do duodeno (41-48)	
48	Trifalangismo do polegar (46-50)					Duplicação da vagina (49-50)	
49						Estenose do reto (49-50)	
50							

Tempo de exposição à talidomida e malformações observadas durante o período de sensibilidade. Adaptado de Newman, 1986.

Anexo 2

Doenças Dermatológicas	Câncer
Artrite Reumatóide	Câncer Colorretal Metastásico
Doença enxerto-versus-hospedeiro	Câncer de Mama
Eritema multiforme	Câncer de Próstata
Eritema Nodoso da Hanseníase	Câncer Pancreático Metastásico
Estomatite Aftosa	Carcinoma Hepatocelular Metastásico
Histiocitose das células de Langerhans em adultos	Carcinoma Renal
Infiltração Linfocítica Jessner-Kanof	Glioblastoma
Líquen plano	Leucemia Mielóide Aguda
Lupus Eritematoso	Melanoma
Pioderma gangrenoso	Mieloma Múltiplo Recidivo
Poríria Cutânea Tarda	Síndrome Mielodisplástica
Prurigo Actínico	
Prurigo Nodular	
Prurigo Urêmico	
Sarcoidose cutânea	
Sarcoma de Kaposi	
Síndrome de Behçet	
Doenças relacionadas com AIDS	Doenças reumáticas
Caquexia	Artrite Reumatóide
Retardo da replicação do HIV-1	Espondilite Anquilosante
Tuberculose	Síndrome de Sjögren
Ulcerações aftosas	
Ulcerações esofagianas	
Ulcerações retais	
Ulcerações genitais	
Doenças gastrointestinais	Outras
Colite Ulcerativa	Hipertireoidismo
Doença de Behçet	Insuficiência Cardíaca Congestiva
Doença de Crohn	Macroglobulinemia de Waldenström
Sangramento Intestinal	Meningite Tuberculosa
Ulcerações Aftosas	Mielofibrose
	Sepse
	Ulceração urogenital

Doenças nas quais os efeitos terapêuticos da talidomida estão em estudo. Adaptado de: Azulay, 2004; Borges & Fröhlich, 2003; Mathehews & McCoy, 2003; Miller & Strömmland, 1999; Oliveira et al., 1999; Penna et al., 2005 e Wu et al., 2005.

Anexo 3:

Efeitos hematológicos	Efeitos musculoesqueléticos	Efeitos cardiovasculares
anemia	artrite	acidente vascular
anormalidades na série vermelha	cãibras musculares	angina pectoris
aumento do baço.	contração dos membros superiores e inferiores	Batimento cardíaco irregular
elevação do volume celular	distúrbios nas articulações	bradicardia
eosinofilia	dores musculares	cerebral
eritroleucemia	dores nas costas e pescoço	distúrbios vasculares
granulocitopenia	fragilidade óssea	fibrilação
leucemia	hipertonia	hipertensão
leucopenia	mialgia	hipotensão
linfadenopatia	miastenia	hipotensão postural
linfopenia	síndrome do túnel do carpo	infarto do miocárdio
Neutropenia	tremor intermitente	insuficiência cardíaca congestiva
pancitopenia	Efeitos oculares e auditivos	isquemia cerebral
petéquias	conjuntivite	palpitação
púrpura	diplopia	parada cardíaca
trombocitopenia	distúrbios da lágrima com ressecamento dos olhos	pericardite
Reações respiratórias	distúrbios oculares	periféricos.
alteração de voz	dor ocular	síncope
apnéia	retinite	Síndrome de Raynaud
bronquite	Efeitos genitourinários	taquicardia
dispnéia	albuminúria	trombose
edema pulmonar	enurese	
embolia pulmonar	falência renal	
enfisema	hematúria	
epistaxe	impotência	
faringite	incontinência urinária	
pneumonia	piúria	
renite	redução da diurese	
sinusite	sangue na urina	
tosse		

Efeitos Adversos relacionados ao uso de talidomida (FUNED, 2008).

Anexo 3: continuação

Efeitos sobre o Sistema Nervoso Central	Efeitos gastrintestinais	Reações dermatológicas
agitação	anorexia disfagia	acne
alteração do humor	aumento da glândula parótida	alopécia
amnésia	aumento de apetite	angioedema
ataxia	colite	celulite
confusão	constipação	dermatite esfoliativa
demência	constipação	dermatite fúngica
depressão	descoloração da língua	descoloração da pele
dificuldade de manter a orientação do corpo no espaço	diarréia	distúrbios da unha
discinesia	dispepsia	edema facial
disestesia	distensão abdominal	estomatite aftosa
distúrbios neurológicos dos reflexos	distúrbios do paladar	herpes simplex
	dor abdominal	necrose da pele
enxaqueca	eructação	neoplasia benigna da pele
euforia	esofagite	pele ressecada
hipalgesia	estomatite	psoríase
hipercinesia	flatulência	<i>rash</i> cutâneo
hiperestesia	gastroenterite	<i>rash</i> eczematoso
incoordenação motora	Hemorragia	<i>rash</i> maculopapular
insônia	monilíase oral	reação do tipo nodoso
meningite	náusea	seborréia
nervosismo	obstrução intestinal	Síndrome de Stevens Johnson
neuralgia	periodontíase	transpiração
neurite	secura da boca	urticária
neurite periférica	vômitos	
neuropatia periférica irreversível		
parestesia		
pensamentos anormais		
psicoses		
redução da libido		
sonolência		
tremor		
vertigem		
vertigo		

Efeitos Adversos relacionados ao uso de talidomida (FUNED, 2008): continuação.

Anexo 3: continuação

Outros efeitos
alteração dos níveis hormonais
amiloiose
anormalidades eletrolíticas
aumento da lipase e da fosfatase alcalina
aumento da uréia nitrogenada sanguínea e da creatinina
aumento de HDL
aumento do aspartato aminotransferase
avitaminose
bilirrubinemia
desidratação
diabetes
doença nodular
dor
dor de dente
edema periférico
esclerosante de Hodgkin
febre
fotossensibilidade
ganho de peso
ginecomastia
hérnia
hipercalemia
hipercolesterolemia
hiperlipemia
hiperuricemia
hipocalcemia
hipoglicemia
hipomagnesemia
hipoproteinemia
hipotireoidismo
infecção viral
leucemia
mal-estar
mixedema
monolíase
Níveis inadequados de ADH
reações de hipersensibilidade.
redução do fósforo e aumento da alanina aminotransferase
redução na contagem de células CD4
sarcoma
sepsis

Efeitos Adversos relacionados ao uso de talidomida (FUNED, 2008): continuação.

Anexo 4

Prevalência e Detecção da Hanseníase no Brasil por região em 2006. Adaptado de Ministério da Saúde – Hanseníase, 2008. Prevalência e detecção por dez mil habitantes.

Região	Prevalência	Detecção
Norte	5,24	5,77
Nordeste	2,77	2,95
Sudeste	0,93	0,96
Sul	0,72	0,65
Centro-oeste	4,56	4,57
Brasil	2,02	2,11

Anexo 5



Embalagem do produto talidomida, 100 mg comprimidos, FUNED (Meira et al., 2004).

Anexo 6

ECLAMC

INFORME MENSAL DE NASCIMENTOS

HOSPITAL	MÊS	ANO									
<table border="1" style="display: inline-table; width: 30px; height: 30px;"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table>				<table border="1" style="display: inline-table; width: 30px; height: 30px;"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table>				<table border="1" style="display: inline-table; width: 30px; height: 30px;"> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> <tr><td> </td></tr> </table>			

Dr _____

		NATIVIVOS	NATIMORTOS
SEXO	MASCULINO		
	FEMININO		
	INTERSEXO		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

	NATIVIVOS	NATIMORTOS
ALTA VIVO		////////////////////
ALTA MORTO		////////////////////
SEM ALTA AINDA		////////////////////
TOTAL		////////////////////

AUTÓPSIAS		
MALFORMADOS		

		NATIVIVOS	NATIMORTOS
PESO	< 500		////////////////////
	500-1000		
	1001- 1500		
	1501- 2000		
	2001- 2500		
	2501- 3000		
	3001- 3500		
	3501- 4000		
	4001- 4500		
	4501- 5000		
	5001- +		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

	NATIVIVOS	NATIMORTOS	
GRÁVIDA	1		
	2		
	3		
	4		
	5		
	6		
	7		
	8		
	9		
	10 OU MAIS		
NÃO ESPECIF.			
TOTAL			

		NATIVIVOS	NATIMORTOS
IDADE MATERNA	≤ 14		
	15-19		
	20-24		
	25-29		
	30-34		
	35-39		
	40-44		
	45- +		
	NÃO ESPECIF.		
	TOTAL		

RN GÊMEOS		NATIVIVOS	NATIMORTOS
GÊMEOS	Especifique-os abaixo por tipo de Pares		
	Pares Masc/Masc		
	Pares Fem/Fem		
	Pares Masc/Fem		
	Outros pares		
	TRIGÊMEOS		
	QUÁDRIGÊMEOS		
QUINTUPLOS			

Informe mensal de nascidos vivos, mortos e idade materna de todos os nascimentos de cada hospital da rede ECLAMC, enviado à coordenação da rede ECLAMC.

Anexo 7

NOME= _____ RESIDÊNCIA=rua _____ bairro: _____ telefone: _____ Município: <input type="checkbox"/> este <input type="checkbox"/> outro= _____ <input type="checkbox"/> Malformado <input type="checkbox"/> Controle seguinte <input type="checkbox"/> Controle não seguinte DE M A L F O R M A Ç Õ E S		E C L A M C																																																	
		HOSPITAL _____ DIA _____ MÊS _____ ANO _____ N° Pront. _____ Dr. _____																																																	
		PESO ____ ____ ____ ____ g GESTA ____ ____ <input type="checkbox"/> PIG <input type="checkbox"/> AIG <input type="checkbox"/> GIG IDADE GESTAC ____ ____ semanas																																																	
		NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> aborto SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femin <input type="checkbox"/> intersexo ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> sem alta Idade ____ ____ dias APRESEN <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra PARTO <input type="checkbox"/> espón <input type="checkbox"/> vacum <input type="checkbox"/> forc <input type="checkbox"/> cesárea GEMELAR <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: _____																																																	
		EVIDÊNCIAS IRMÃO GÊMEO NÃO MALFORMADO <input type="checkbox"/> Clínica <input type="checkbox"/> Radiológica <input type="checkbox"/> Cirurgica <input type="checkbox"/> Autópsia <input type="checkbox"/> US, Pré-natal <input type="checkbox"/> US, Pós-natal <input type="checkbox"/> Ecocardi <input type="checkbox"/> Citogenet ORDERM <input type="checkbox"/> 1º <input type="checkbox"/> 2º <input type="checkbox"/> outra NASCIDO <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto ou AE ALTA <input type="checkbox"/> vivo <input type="checkbox"/> morto <input type="checkbox"/> NE SEXO <input type="checkbox"/> masc <input type="checkbox"/> femi <input type="checkbox"/> NE APRES <input type="checkbox"/> cefal <input type="checkbox"/> podal <input type="checkbox"/> outra PARTO <input type="checkbox"/> esp <input type="checkbox"/> vac <input type="checkbox"/> forc <input type="checkbox"/> cesar PESO= ____ ____ ____																																																	
		IDADE DE DIAGNÓSTICO DEIXE EM BRANCO <input type="checkbox"/> PRÉ-NATAL <input type="checkbox"/> NATAL (1º dia) 1 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> SR <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> PÓS-NATAL: ____ ____ 2 <input type="checkbox"/> A <input type="checkbox"/> SM <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Marcar: (Dias) (Meses) (Anos) 3 <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> SO <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																	
CONSULTAS PRÉ-NATAIS <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim NÚMERO ____ De: ____ a: ____ semanas LUGAR <input type="checkbox"/> Aqui <input type="checkbox"/> Outro: _____ US <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim Data 1º US / / N° total de US: _____ OUTROS (Especificar): _____ RESULTADOS: _____		ÚLTIMA MENSTRUÇÃO dia ____ mês ____ ano ____ PLACENTA: PESO ____ ____ ____ An: _____																																																	
ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ <table border="1" style="width:100%;"> <thead> <tr> <th></th> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> <th>ESPECIFICAÇÕES</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>IMUNIZAÇÕES</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>SINAIS E SINTOMAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>DOENÇAS AGUDAS</td> <td></td> <td></td> <td>1 2</td> </tr> <tr> <td>DOENÇAS CRÔNICAS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FATORES FÍSICOS</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>MEDICAMENTOS</td> <td></td> <td></td> <td>1 2 3 4</td> </tr> <tr> <td>Um por linha. Nome, via, dose, duração</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>METORRAGIA</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>FUMA</td> <td></td> <td></td> <td>Nº médio de cigarros diários</td> </tr> <tr> <td>BEBE</td> <td></td> <td></td> <td>SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> frequentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim</td> </tr> <tr> <td>DROGA: cocaína, etc</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	ESPECIFICAÇÕES	IMUNIZAÇÕES				SINAIS E SINTOMAS				DOENÇAS AGUDAS			1 2	DOENÇAS CRÔNICAS				FATORES FÍSICOS				MEDICAMENTOS			1 2 3 4	Um por linha. Nome, via, dose, duração				METORRAGIA				FUMA			Nº médio de cigarros diários	BEBE			SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> frequentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim	DROGA: cocaína, etc				GRUPOS SANGÜÍNEOS CORDÃO N° 0+ 0- A+ A- B+ B- AB+ AB- cm, Compr. Vasos Circulares Nós RN <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Mãe <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Pai <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
	NÃO	SIM	ESPECIFICAÇÕES																																																
IMUNIZAÇÕES																																																			
SINAIS E SINTOMAS																																																			
DOENÇAS AGUDAS			1 2																																																
DOENÇAS CRÔNICAS																																																			
FATORES FÍSICOS																																																			
MEDICAMENTOS			1 2 3 4																																																
Um por linha. Nome, via, dose, duração																																																			
METORRAGIA																																																			
FUMA			Nº médio de cigarros diários																																																
BEBE			SE EMBRIAGOU <input type="checkbox"/> nunca <input type="checkbox"/> ocasional <input type="checkbox"/> frequentemente ALCOLISMO SEVERO <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim																																																
DROGA: cocaína, etc																																																			
ANTECEDENTES DA GRAVIDEZ		SÃO TODOS FILHOS DO MESMO PAI? <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= Especifique com ▼ no quadro DATA DE INÍCIO DE CONVIVÊNCIA dia/mês/ano / / /																																																	
GESTAÇÃO 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 Produto NV NM AE Sexo M F I Dia de nascimento Mês de nascimento Ano de nascimento		CONCEBE FÁCIL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO= <input type="checkbox"/> FEZ ESTUDOS <input type="checkbox"/> FEZ TRATAMENTOS																																																	
Idade Sobrenome Lugar de Nascimento País Nas. Localidade Estado País Avds Avds		ESCOLARIDADE OCUPAÇÃO MÃE PAI MÃE PAI NÃO: Não lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Do lar <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> NÃO: Sim lê <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Desocupado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. não qualif <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prim. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. qualificado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund. Inco <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Ope. independ <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Secund. Com <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Empregado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ. Incomp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Patrão <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Univ. Comp <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> Prof./Execut <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>																																																	
MALFORMADOS NA FAMÍLIA <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/> CONSANGUINIDADE PARENTAL <input type="checkbox"/> SIM <input type="checkbox"/> NÃO <input type="checkbox"/>		ATIVIDADE OCUPACIONAL DA MÃE Trabalha fora? <input type="checkbox"/> não <input type="checkbox"/> sim: Especificar=																																																	
		ANTEPASSADOS <input type="checkbox"/> Europeus latinos <input type="checkbox"/> Turcos <input type="checkbox"/> Europ. não latinos <input type="checkbox"/> Negros <input type="checkbox"/> Judeus <input type="checkbox"/> Orientais <input type="checkbox"/> Nativos <input type="checkbox"/> Outros																																																	

Ficha de anomalias físicas e variáveis métricas, familiares, maternas e gestacionais preenchida por profissionais da rede ECLAMC antes da alta hospitalar do recém-nascido com defeitos congênitos.

Anexo 8

Nome Completo:			
Idade:			
Endereço:			nº
Complemento:	Bairro:	Cidade:	UF:
Telefone: ()		Celular: ()	
1) Existe alguma doença genética na sua família? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
2) Houve uso de qualquer medicamento durante a gestação? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual? Que período?			
3) Houve tentativa de aborto? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
4) Você ou algum parente próximo tem ou teve Hanseníase? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quem?			
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
5) Você ou algum parente próximo tem ou teve AIDS? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quem?			
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
6) Você ou algum parente próximo tem ou teve Lupus? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quem?			
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
7) Você ou algum parente próximo tem ou teve Mieloma Múltiplo? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quem?			
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual?			
8) Você ou algum parente próximo tem ou teve reação enxerto-versus-hospedeiro? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Quem?			
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa? Não <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Qual? <input type="checkbox"/>			

Questionário entregue aos profissionais da rede ECLAMC Brasil direcionado a todos os casos de DRM.

Anexo 9

HOS	NASC	PAÍS	CIDADE	NOME
101	20058	URUGUAI	MONTEVIDEO	PEREYRA ROSSELL-CATEDRA A-
110	16966	URUGUAI	MONTEVIDEO	CENTRO DE ASISTENCIA MEDICA DEL URUGUAY
112	261	URUGUAI	MONTEVIDEO	DE CLINICAS DR. MANUEL QUITELA
113	837	URUGUAI	MONTEVIDEO	POLICIAL
114	2720	URUGUAI	MALDONADO	MAUTONE
115	1503	URUGUAI	MALDONADO	DR. ELBIO RIVERO
116	2478	URUGUAI	PUNTA DEL ESTE	CANTEGRIL
201	12422	CHILE	SANTIAGO	CLINICO DE LA UNIV. DE CHILE J.J.AGUIRRE
205	9033	CHILE	VALDIVIA	BASE REGIONAL DE VALDIVIA
206	1404	CHILE	SANTIAGO	CLINICO PONTIF. UNIV. CATOLICA DE CHILE
207	6537	CHILE	TALCAHUANO	LAS HIGUERAS
211	6167	CHILE	VINA DEL MAR	NAVAL ALMIRANTE NEF
214	2862	CHILE	CONCEPCION	CLINICA SANATORIO ALEMAN
217	28097	CHILE	RANCAGUA	REGIONAL DE RANCAGUA
218	2476	CHILE	IQUIQUE	DR E TORRES G
219	16018	CHILE	LINARES	BASE DE LINARES CARLOS IBAÑEZ DEL CAMPO
220	24060	CHILE	PUERTO MONTT	BASE PUERTO MONTT
221	38919	CHILE	SANTIAGO	DR SOTERO DEL RIO
222	15864	CHILE	SANTIAGO	SALVADOR
223	34105	CHILE	SANTIAGO	SAN BORJA ARRIARAN
224	22729	CHILE	SANTIAGO	SAN JOSE
225	23965	CHILE	TALCA	DE TALCA
226	3499	CHILE	CAUQUENES	DE CAUQUENES
227	3449	CHILE	CURICO	CURICO
301	2468	ARGENTINA	BUENOS AIRES	FERNANDEZ
303	3188	ARGENTINA	ADROGUE	LUCIO MELENDEZ
318	40134	ARGENTINA	BUENOS AIRES	MATERNAINFANTIL RAMON SARDA
322	24987	ARGENTINA	BUENOS AIRES	FRANCISCO SANTOJANNI
324	3126	ARGENTINA	BUENOS AIRES	CEMIC HOSPITAL UNIVERSITARIO
325	4307	ARGENTINA	LOMAS DE ZAMORA	LUISA DE GANDULFO
326	5468	ARGENTINA	MONTE GRANDE	SOFIA DE SANTAMARINA
330	5728	ARGENTINA	BUENOS AIRES	ITALIANO
332	9658	ARGENTINA	BUENOS AIRES	NARCISO LOPEZ
334	3938	ARGENTINA	BUENOS AIRES	MATERNAL INFANTIL AVELLANEDA "ANA GOITIA"
335	5449	ARGENTINA	ISIDRO CASANOVA	HIGA DR DIEGO PAROISSIEN
306	709	ARGENTINA	BUENOS AIRES	ISRAELITA
403	7846	ARGENTINA	GUALEGUAYCHU	CENTENARIO DE GUALEGUAYCHU
406	2545	ARGENTINA	MAR DEL PLATA	PRIVADO DE COMUNIDAD
407	1761	ARGENTINA	MAR DEL PLATA	INTERZONAL ESPECIALIZ.MATERNAL INFANTIL
413	27514	ARGENTINA	ROSARIO	MARTIN
414	2745	ARGENTINA	ROSARIO	ROQUE SAENZ PENA
416	8358	ARGENTINA	LA PLATA	ITALIANO DE LA PLATA
417	4873	ARGENTINA	BAHIA BLANCA	PRIVADO DEL SUR

Código, número de nascimentos, localização e nome dos 130 e hospitais participantes da avaliação de DRM no período base, de 2000-2006. HOS: Hospital; NASC: nascimentos.

Anexo 9: continuação

HOS	NASC	PAÍS	CIDADE	NOME
418	11268	ARGENTINA	BAHIA BLANCA	INTERZONAL DR JOSE PENNA
419	125	ARGENTINA	GENERAL PICO	GOBERNADOR CENTENO
420	795	ARGENTINA	LA PLATA	HIGA SAN MARTIN
421	2378	ARGENTINA	TANDIL	TANDIL
422	1930	ARGENTINA	TANDIL	RAMON SANTAMARINA
423	977	ARGENTINA	BAHIA BLANCA	ITALIANO REGIONAL DEL SUR
501	5920	ARGENTINA	CORDOBA	HOSPITAL MATERNO PROVINCIAL
503	6509	ARGENTINA	CORDOBA	NUESTRA SEÑORA DE LA MISERICORDIA
506	2423	ARGENTINA	CORDOBA	CONCEPCION SRL
510	35367	ARGENTINA	CORDOBA	MATERNO NEONATAL
601	10309	ARGENTINA	MENDOZA	LAGOMAGGIORE (EX EMILIO CIVIT)
604	3954	ARGENTINA	SAN RAFAEL	TEODORO SCHESTAKOW
605	10455	ARGENTINA	SAN MARTIN	REGIONAL ALFREDO PERRUPATO
614	15987	ARGENTINA	SAN LUIS	COMPLEJO SANITARIO SAN LUIS
615	2002	ARGENTINA	SAN LUIS	CERHU
616	1003	ARGENTINA	SAN LUIS	RIVADAVIA
617	2850	ARGENTINA	VILLA MERCEDES	MATERNO INFANTIL
704	33587	ARGENTINA	POSADAS	DR. RAMON MADARIAGA
803	75269	ARGENTINA	SAN MIGUEL	NUESTRA SEÑORA DE LAS MERCEDES
808	3583	ARGENTINA	SAN SALVADOR	SAN ROQUE
809	11452	ARGENTINA	LA RIOJA	REGIONAL DR. VERA BARROS
810	6867	ARGENTINA	PROVÍNCIA DE CATAMARCA	INTERZONAL SAN JUAN BAUTISTA
906	1923	ARGENTINA	ESQUEL	ZONAL DE ESQUEL
907	2274	ARGENTINA	EL BOLSON	DE AREA DE EL BOLSON
908	2629	ARGENTINA	PUERTO MADRYN	ANDRES ISOLA - SUBZONAL PUERTO MADRYN
912	225	ARGENTINA	SM.DE LOS ANDES	RAMON CARRILLO
913	2143	ARGENTINA	NEUQUEN	DR EDUARDO CASTRO RENDON
914	250	ARGENTINA	CRO RIVADAVIA	REGIONAL MANUEL SANGUINETI
A04	29071	BRASIL	FLORIANÓPOLIS	CARMELA DUTRA
A07	5429	BRASIL	RIBEIRÃO PRETO	DAS CLINICAS
A10	9653	BRASIL	SÃO PAULO	DOS SERVIDORES DO ESTADO
A19	8537	BRASIL	GOVERNADOR VALADARES	SAO VICENTE DE PAULO
A25	26934	BRASIL	PORTO ALEGRE	DE CLINICAS
A28	818	BRASIL	SÃO PAULO	ALBERT EINSTEIN
A29	2861	BRASIL	AMPARO	SANTA CASA
A33	20645	BRASIL	CAMPINAS	CTR DE ASS INT A SAUDE DA MULHER:CAISM
A39	22110	BRASIL	BELO HORIZONTE	HOSPITAL DAS CLINICAS DA UFMG
A43	22881	BRASIL	PORTO ALEGRE	SANTA CASA DE MISERICORDIA PORTO ALEGRE
A44	2665	BRASIL	PASSO FUNDO	BENEFICENTE SAO VICENTE DE PAULO

Código, número de nascimentos, localização e nome dos 130 e hospitais participantes da avaliação de DRM no período base, de 2000-2006. HOS: Hospital; NASC: nascimentos: continuação.

Anexo 9: continuação

HOS	NASC	PAÍS	CIDADE	NOME
A45	1006	BRASIL	PELOTAS	UNIVERSITARIO SAO FRANCISCO DE PAULA
A47	11660	BRASIL	SALVADOR	CLIMERIO DE OLIVEIRA
A49	4200	BRASIL	CAMPINAS	VERA CRUZ
A50	10827	BRASIL	FLORIANÓPOLIS	UNIVERSITARIO DA UFSC
A51	40384	BRASIL	JOINVILLE	DARCY VARGAS
A52	982	BRASIL	PELOTAS	SANTA CASA
A53	1162	BRASIL	PELOTAS	BENEFICENCIA
A54	139	BRASIL	PELOTAS	MIGUEL PILTCHER
A55	469	BRASIL	PELOTAS	DA FAU
A56	39488	BRASIL	JOÃO PESSOA	CANDIDA VARGAS
A57	969	BRASIL	MONTENEGRO	UNIMED VALE DO CAI
A58	408	BRASIL	GUAPIARA	MUNICIPAL JOAQUIM RAIMUNDO GOMEZ
A59	5562	BRASIL	PORTO ALEGRE	PRESIDENTE VARGAS
A60	5578	BRASIL	BELO HORIZONTE	MUNICIPAL ODILON BERHRENS
A62	2602	BRASIL	BELO HORIZONTE	SANTA CASA
B01	28346	BOLÍVIA	LA PAZ	NATALIO ARAMAYO
B07	15144	BOLÍVIA	LA PAZ	MATERNOLOGICO 18 DE MAYO
B08	1452	BOLÍVIA	LA PAZ	SAN GABRIEL
B10	17334	BOLÍVIA	TARIJA	SAN JUAN DE DIOS
D01	6555	PARAGUAI	ASUNCION	DE CLINICAS
D03	8429	PARAGUAI	ASUNCION	SAN PABLO
E01	17433	EQUADOR	QUITO	CARLOS ANDRADE MARIN
E02	10482	EQUADOR	QUITO	ISIDRO AYORA
E03	7877	EQUADOR	MANTA	RODRIGUEZ ZAMBRANO
E04	8064	EQUADOR	CHONE	DR. NAPOLEON DAVILA CORDOVA
E05	3020	EQUADOR	BAHIA CARAQUEZ	MIGUEL H ALCIVAR
E06	847	EQUADOR	CAÑAR	LUIS F MARTINEZ
E07	1322	EQUADOR	CAÑAR	FUNDACION MANO AMIGA
E08	12840	EQUADOR	PORTOVIEJO	REGIONAL VERDI CEBALLOS BALDA
E09	9587	EQUADOR	LOJA	ISIDORO AYORA
E10	14776	EQUADOR	IBARRA	SAN VICENTE DE PAUL
E11	3603	EQUADOR	AZOGUES	HOMERO CASTANIER C
E12	8355	EQUADOR	MARCHALA	TEOFILO DAVILA
F01	72523	VENEZUELA	MARACAIBO	CASTILLO PLAZA
F02	28650	VENEZUELA	CORO	GERAL.DR.ALFREDO VAN GRIEKEN
F05	37054	VENEZUELA	CIUDAD BOLIVAR	RUIZ Y PAEZ
F07	13028	VENEZUELA	MARACAIBO	CHIQUINQUIRA DE MARACAIBO
G11	14783	COLÔMBIA	BOGOTA	UNIVERSITARIO SAN IGNACIO
G12	11585	COLÔMBIA	BOGOTA	DAVID RESTREPO
G13	5771	COLÔMBIA	MANIZALES	DE CALDAS
G14	1652	COLÔMBIA	LA MESA	PEDRO LEON ALVAREZ DE LA MESA
G15	3085	COLÔMBIA	UBATE	EL SALVADOR DE UBATE
G16	7391	COLÔMBIA	BOGOTA	FUNDACION CLINICA EMMANUEL
G18	1234	COLÔMBIA	BOGOTA	SALUDCOP JORGE PINEROS

Código, número de nascimentos, localização e nome dos 130 e hospitais participantes da avaliação de DRM no período base, de 2000-2006. HOS: Hospital; NASC: nascimentos. Continuação.

Anexos 9: continuação

HOS	NASC	PAÍS	CIDADE	NOME
G19	20578	COLÔMBIA	CALI	UNIVERSITARIO DEL VALLE
G20	4281	COLÔMBIA	MANIZALES	VILLA PILAR
G21	731	COLÔMBIA	CHIQUINQUIRA	CARDI LTDA

Código, número de nascimentos, localização e nome dos 130 e hospitais participante da avaliação de DRM no período base, de 2000-2006. HOS: Hospital; Nasc: nascimentos: continuação.

Anexo 10

Malformações leves	Malformações Leves
Albinismos parciais	Hipotonia
Apêndice auricular	Mecha branca frontal
Apêndice cutâneo	Mecha branca não frontal
Apêndice cutâneo perianal	Micrognatismo leve
Apêndice cutâneo perinamilar	Nevo pigmentar
Apêndice préauricular	OAE de membro NE (poco uso)
Artéria Umbilical Única	Oblicuidade antimongoloide
Assimetria mandibular	Oblicuidade mongoloide
Frênulo curto	Orelha baixa
Clinodactilia de quinto dedo	Papiloma vaginal
Defeito pilonidal de todo tipo	Pé torto, redutível
Deformidade de orelha	Pé plano
Dente neonatal	Petéquia
Epicanto	Pólipo nasal
Estrabismo	Pólipo retal
Fimose	Prepúcio fendido
Fissura anal	Prognatismo
Hemangioma plano	Prolapso mucosa retal
Hérnia inguinal	Pseudo-encefalocele frontonasal inferior
Hérnia umbilical	Seio ou fístula préauricular ou auricular
Hernias supraumbilicais	Sindactília nos pés, de 2-3 artelhos
Hidrocele	Subluxação de quadril, Ortolani positivo
Hipermobilidade articular	Talipes cavo, redutíveis
Hipertricose, lanugo	Talipes equinovaro, redutíveis
Hipoplasia de unhas	Talipes talovalgo, redutíveis
Hipospádias balânica	Telangiectasia

Malformações consideradas leves, retiradas das avaliações de índice de DRM observado em cada hospital do ECLAMC Brasil de março de 2007 a fevereiro de 2008.

Anexo 11

1) Existe alguma doença genética na sua família?		
Não [X]	Sim []	Qual?
2) Houve uso de qualquer medicamento durante a gestação?		
Não []	Sim [X]	Qual? Que período?
Ácido Fólico	1 ^o ao 3 ^o Trimestre	
Sulfato Ferroso	1 ^o ao 3 ^o Trimestre	
Dramin	3 ^o Trimestre	
Buscopan	SOS.	
Noderte	1 ^o mês de gravidez	
3) Houve tentativa de aborto?		
Não [X]	Sim []	Qual?
4) Você ou algum parente próximo tem ou teve Hanseníase?		
Não [X]	Sim []	Quem?
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa?		
Não [X]	Sim []	Qual?
5) Você ou algum parente próximo tem ou teve AIDS?		
Não [X]	Sim []	Quem?
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa?		
Não [X]	Sim []	Qual?
6) Você ou algum parente próximo tem ou teve Lupus?		
Não []	Sim [X]	Quem? Irmã do marido
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa?		
Não [X]	Sim []	Qual?
7) Você ou algum parente próximo tem ou teve Mieloma Múltiplo?		
Não [X]	Sim []	Quem?
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa?		
Não [X]	Sim []	Qual?
8) Você ou algum parente próximo tem ou teve reação enxerto-versus-hospedeiro?		
Não [X]	Sim []	Quem?
Você compartilhou algum medicamento com essa pessoa?		
Não [X]	Sim []	Qual?

Questionário de uso materno de talidomida repondido pela mãe do Caso 2 compatível com embriopatia por talidomida, nascido no hospital A05 em 28/08/2007.

Anexo 12

Distribuição de talidomida para cada estado brasileiro nos anos de 2005 e 2006 para os Programas Aids e Programa Hanseníase, e para tratamento de doenças crônico-degenerativas. Dados fornecidos pelo Programa Nacional de Eliminação da Hanseníase (Secretaria de Vigilância em Saúde – Ministério da Saúde).

Programa Aids			Programa Hanseníase			Doenças crônica-degenerativa		
ESTADO	2005	2006	ESTADO	2005	2006	ESTADO	2005	2006
AC	480		AC	22.080	11.040	AC		30.720
AL			AL	40.320	26.880	AL		
AM			AM	140.160		AM		4.320
AP			AP	14.400	6.720	AP	10.080	
BA			BA	358.560	137.280	BA	2.880	48.480
CE	1.440	960	CE		192.000	CE	70.080	19.200
DF	6.720	9.120	DF	9.120	60.000	DF	92.640	61.440
ES			ES	120.000	10.080	ES	21.600	14.880
GO			GO	302.400	360.000	GO	43.200	51.360
MA			MA	372.000	172.320	MA		
MG	480	480	MG	347.040	350.400	MG	91.680	91.680
MS			MS	42.240	83.040	MS	11.040	
MT	480	1.440	MT	164.640	295.680	MT	10.080	
PA			PA	369.600	215.520	PA	20.160	36.000
PB			PB	36.000		PB	57.120	
PE		960	PE	211.680		PE	33.600	32.160
PI			PI	79.200	72.960	PI		
PR		960	PR	198.240	198.240	PR	84.000	72.000
RJ	3.360	11.520	RJ	332.160	230.400	RJ	140.160	126.720
RN	480		RN	19.200	5.760	RN	19.200	20.160
RO			RO	16.800	55.200	RO	21.600	
RR			RR	10.080	17.760	RR		
RS	960	960	RS	13.440	21.600	RS	255.360	355.200
SC			SC	57.120	35.040	SC	36.960	
SE	960		SE	7.200	22.060	SE	20.160	
SP	21.120	28.800	SP	654.240	101.760	SP	284.640	435.360
TO			TO	163.680		TO		
ENVIADOS	36480	55200	ENVIADOS	4.101.600	2.681.740	ENVIADOS	1326240	1.399.680
ESTOQUE	11.520	21.600	ESTOQUE	343.200	1.072.800	ESTOQUE	517.920	601.920
TOTAL	48.000	76.800	TOTAL	4.444.800	3.754.560	TOTAL	1.844.160	2.001.600