
Incerteza científica e autonomia médica: controvérsias acerca da prescrição *off-label* na emergência sanitária da covid-19

Scientific uncertainty and medical autonomy: controversies about off-label prescription in the health emergency of covid-19

Incertidumbre científica y autonomía médica: controversias sobre la prescripción off-label en la emergencia sanitaria de la covid-19

Maria Goretti Tôrres Bezerra¹

Miriam Ventura da Silva²

RESUMO:

Objetivo: analisar, à luz da Teoria Geral do Direito Sanitário, as tensões normativas acerca da prescrição médica *off-label* dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina, diante das incertezas científicas quanto a sua eficácia terapêutica para o tratamento da covid-19. **Metodologia:** trata-se de pesquisa documental e bibliográfica que examinou, no período de 2020 a 2022, nos sítios eletrônicos previamente selecionados, a literatura científica a respeito da problemática e as manifestações de atores governamentais, de sociedades e organizações médicas e de saúde. **Resultados:** a pesquisa realizou um levantamento de um total de 39 documentos, cujo conteúdo mostra que os conselhos profissionais de saúde não médicos, as sociedades e associações

¹ Mestre em Saúde Coletiva, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: mgoretitorres@gmail.com – ORCID: 0009-0005-9712-3959

² Doutora em Saúde Pública, Escola Nacional de Saúde Pública – ENSP/Fiocruz, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. Professora Associada, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. E-mail: miriam.ventura@iesc.ufrj.br – ORCID: 0000-0001-8520-8844

médicas nacionais fizeram ressalvas à prescrição *off-label* dos medicamentos fora de ensaios clínicos e da regulamentação bioética e sanitária, devido à ausência de evidências científicas. O Ministério da Saúde (MS) brasileiro e o Conselho Federal de Medicina (CFM) sustentaram a ampla autonomia médica à prescrição *off-label* dos referidos medicamentos com o consentimento do paciente. **Conclusão:** as discussões acerca da indicação *off-label* como atividade privativa médica na emergência sanitária, desassociada de evidências científicas, normas bioéticas e sanitárias, demonstraram a necessidade de aperfeiçoamento da regulamentação dessa prática médica na perspectiva da saúde coletiva. Isso reduziria futuras controvérsias normativas acerca das regulamentações sanitárias e das políticas públicas de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS) e seu alcance na regulamentação das práticas médicas pelos conselhos profissionais.

Palavras-chave: Direito Sanitário; Uso *off-label*; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Covid-19.

ABSTRACT:

Objective: to analyze, in accordance with the General Theory of Health Law, the normative tensions regarding the off-label medical prescription of chloroquine and hydroxychloroquine drugs, given the scientific uncertainties regarding their therapeutic efficacy for the treatment of covid-19. **Methodology:** this is a documentary and bibliographic research that examined, in the period from 2020 to 2022, in the previously selected websites, the scientific literature on the problem and the manifestations of governmental actors, medical and health societies and organizations. **Results:** the research conducted a survey of a total of 39 documents, the content of which pointed out that non-medical professional health councils, national medical societies and associations made reservations to the off-label prescription of these drugs outside of clinical trials and bioethical and sanitary regulations, due to the absence of scientific evidence. The Brazilian Ministry of Health (MH) and the Federal Council of Medicine (CFM) supported the broad medical autonomy to the off-label prescription of these drugs with the patient's consent. **Conclusion:** the discussions about the off-label indication as a private medical activity in the health emergency, disassociated from scientific evidence, bioethical and sanitary norms, demonstrated the need to improve the regulation of this medical practice from the perspective of collective health. This would reduce future normative controversies about the health regulations and public policies of medicines in the SUS and the scope of these in the regulation of medical practices by the professionals council.

Key words: Health Law; Off-label us; Chloroquine; Hydroxychloroquine; Covid-19.

RESUMEN:

Objetivo: analizar, según la Teoría General del Derecho Sanitario, las tensiones normativas respecto a la prescripción médica *off-label* de medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina, dadas las incertidumbres científicas sobre su eficacia terapéutica para el tratamiento del covid-19. **Metodología:** se trata de una investigación documental y bibliográfica que examinó, en el período de 2020 a 2022, en los sitios web previamente seleccionados, la literatura científica sobre el problema y las manifestaciones de actores gubernamentales, sociedades y organizaciones médicas y de salud. **Resultados:** la investigación realizó una encuesta de un total de 39 documentos, cuyo contenido señaló que los consejos de salud profesionales no médicos, las sociedades médicas nacionales y las asociaciones hicieron reservas a la prescripción *off-label* de estos medicamentos fuera de los ensayos clínicos y las regulaciones bioéticas y sanitarias, debido a la ausencia de evidencia científica. El Ministerio de Salud (MS) de Brasil y el Consejo Federal de Medicina (CFM) apoyaron la amplia autonomía médica para la prescripción *off-label* de estos medicamentos con el consentimiento del paciente. **Conclusión:** las discusiones sobre la indicación fuera de *off-label* como una actividad médica privada en la emergencia sanitaria, disociada de las evidencias científicas, las normas bioéticas y sanitarias, demostraron la necesidad de mejorar la regulación de esta práctica médica desde la perspectiva de la salud colectiva. Esto reduciría futuras controversias normativas sobre las regulaciones sanitarias y políticas públicas de medicamentos en Sistema Único de Salud (SUS) y el alcance de estas en la regulación de las prácticas médicas por parte de los consejos profesionales.

Palabras clave: Derecho Sanitario; Uso *off-label*; Cloroquina; Hidroxicloroquina; Covid-19.

INTRODUÇÃO

O propósito de uma terapêutica medicamentosa adequada e de fácil acesso para tratamento da covid-19 levou à busca de antivirais entre os medicamentos já existentes para outras condições clínicas – *off-label* (fora de bula) –, visando proporcionar uma resposta mais rápida ao

tratamento da doença¹. Os medicamentos reposicionados (*drug repurposing*), cujas etapas iniciais de pesquisa clínica são encurtadas – reduzindo o custo/tempo do estudo – são considerados novos usos para antigos fármacos, empregados de forma diversa do destino terapêutico preconizado na indicação original².

O medicamento difosfato de Cloroquina (CQ) e seu derivado farmacológico, o sulfato de Hidroxicloroquina (HCQ), de uso amplamente conhecido no tratamento da malária e de outras condições clínicas³, lograram destaque em março de 2020, a partir da pesquisa clínica realizada pelo infectologista francês Didier Raoult⁴. O estudo, todavia, recebeu críticas da comunidade científica⁵ devido às sérias limitações metodológicas⁶ e por não ter sido analisado sob o paradigma da Medicina Baseada em Evidências (MBE)⁷.

A partir de março de 2020, o Ministério da Saúde (MS) brasileiro editou orientações terapêuticas, por meio de notas informativas⁸⁻¹², diferentemente de protocolos clínicos do SUS, para o uso da CQ/HCQ em pacientes afetados pela infecção viral, com base em estudos emergentes^{4,13-15}. As decisões do órgão ministerial se justificaram pela necessidade de respostas rápidas, a fim de reduzir a mortalidade e fornecer o tratamento dos agravos causados pela covid-19, considerando a inexistência de terapêutica comprovadamente segura e eficaz.

Em julho do mesmo ano, a Organização Mundial da Saúde (OMS) suspendeu os estudos com pacientes hospitalizados, dada a insuficiência de evidências quanto à segurança e à eficácia dos medicamentos para seu uso contra a covid-19¹⁶⁻¹⁹. Apesar da suspensão das pesquisas e das ressalvas das comunidades médico-científicas nacionais e internacionais, o MS manteve as orientações para uso dos fármacos, com indicações não aprovadas para o tratamento da doença.

Emergiram, no Brasil, intensos debates acerca das orientações do governo federal, em meio à mudança de quatro ministros de Estado da saúde, e ao revés das recomendações contrárias da OMS à prescrição dos medicamentos CQ/HCQ fora de ensaios clínicos, considerando as controvérsias acerca das evidências científicas a respeito de sua eficácia terapêutica para o tratamento da infecção por covid-19.

A incerteza científica é um dos elementos constitutivos dos princípios jurídico-sanitários da precaução (incerteza dos danos) e da prevenção (danos conhecidos) que devem orientar as leis, as políticas públicas e as práticas de saúde, tal como estabelecido nos mandamentos constitucionais. À luz dos princípios jurídicos da Teoria Geral do Direito Sanitário²⁰, este artigo objetiva contribuir com as discussões acerca da prescrição *off-label* de medicamentos na rede pública de saúde, especialmente em tempos de emergência sanitária e de incertezas científicas, com apresentação das principais controvérsias identificadas no caso da CQ/HCQ, a partir das manifestações e das normativas dos diferentes atores sociais.

METODOLOGIA

Tratou-se de um estudo qualitativo, que utilizou a pesquisa documental combinada à bibliográfica e examinou o período de 2020-2022. Para a pesquisa bibliográfica, a busca eletrônica seguiu a seguinte metodologia: foram usadas as bases de dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), que incluem a Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) e a Pan American Health Organization/Institutional Repository for Information Sharing (PAHO/IRIS); a Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (PubMed/MEDLINE); a Scientific Electronic Library Online (SciELO); a

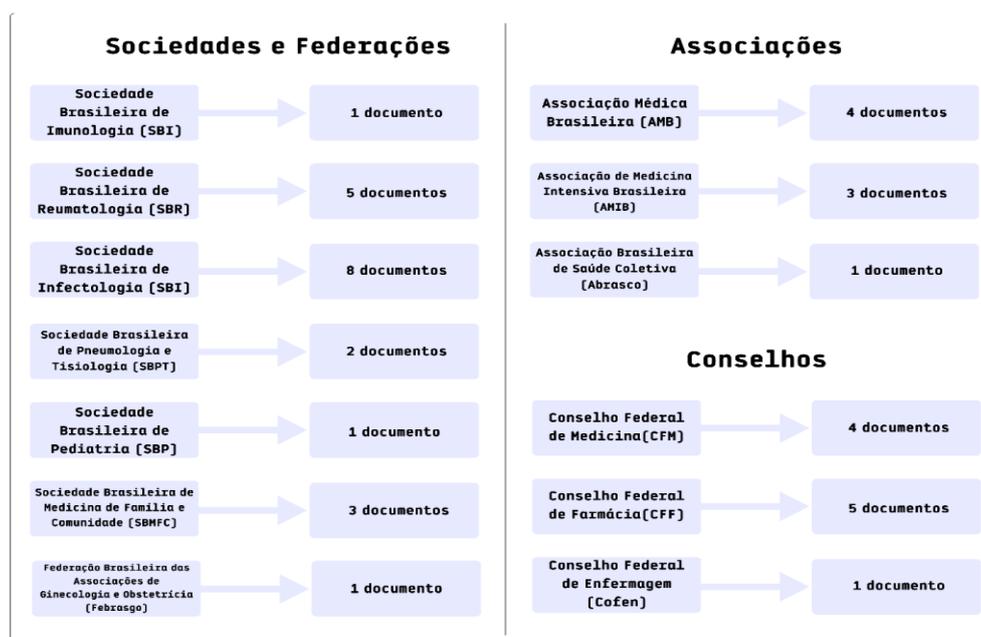
Scopus (ELSEVIER) e o Google Scholar (repositório informacional). Excluíram-se os artigos de conteúdo epidemiológicos e restritamente clínicos ou farmacológicos. Outras bibliografias que se coadunavam com a proposta do artigo foram identificadas na leitura dos artigos selecionados e incluídas ao longo do estudo.

Foram utilizados Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e Medical Subject Headings (MeSH), cadastrados na DeCS/MeSH, coordenada pela Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) da OMS, com as seguintes palavras-chave: “chloroquine”, “covid-19” e “off-label use”. Os termos de busca foram interligados pelo operador booleano “AND”, e a captura das publicações foi baseada na leitura do título, do resumo e, quando da constatação de sua elegibilidade, do texto integral, disponíveis em um dos três idiomas (português, inglês e espanhol), resultando em 25 artigos.

Também foi promovida pesquisa documental no sítio eletrônico do MS e da OMS, usando os termos: “hidroxicloroquina”, “cloroquina” e “covid-19”, recuperando-se o total de sete documentos de interesse à pesquisa. Na pesquisa nos conselhos profissionais, sociedades e associações médicas nacionais, foram usados os seguintes descritores: “cloroquina”, “hidroxicloroquina” e “covid-19”, quando disponível esse tipo de busca. A busca foi realizada nos *sítes* oficiais dos Conselhos Federais de Medicina (CFM), de Farmácia (CFF) e de Enfermagem (COFEN); das Sociedades Brasileiras de Imunologia (SBI), de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC), de Reumatologia (SBR), de Infectologia (SBI), de Pneumologia e Tisiologia (SBPT), de Pediatria (SBP); da Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); e das Associações: Médica Brasileira (AMB), Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO), e de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Obteve-se o total de 39 registros, entre notas informativas e de esclarecimentos, posicionamentos, pareceres,

recomendações, diretrizes, ofícios, que auxiliaram na discussão sobre o tema, como pode ser observado na Figura 1.

Figura 1 - Documentos dos conselhos profissionais, das sociedades e associações médicas nacionais



Fonte: Elaboração da autora.

Em seguida, apresentam-se os eixos argumentativos que emergiram do debate público e os interlocutores que protagonizaram os conflitos em torno das normas federais, que autorizaram a distribuição dos medicamentos CQ/HCQ, orientando sua prescrição *off-label* no Sistema Único de Saúde (SUS).

Oportuno consignar as limitações metodológicas da pesquisa documental, especialmente a realizada na internet por meio de buscas e termos livres, pois, mesmo adequando-a aos recursos de pesquisa de cada base eletrônica, de forma a incrementar a especificidade e a exaustividade da coleta de dados, encontrou-se dificuldade no resgate das informações pertinentes ao estudo. Tratando-se de banco de dados

secundários, há que se considerar a limitação imposta pela escolha dos documentos disponíveis nos *sites* das respectivas organizações civis, que influenciou o processo de recuperação das informações e, conseqüentemente, a amplitude das análises de um tema tão controverso.

Outro aspecto a ser relevado foram as tensões e as resistências internas dos atores envolvidos na produção das normativas, que nem sempre foram possíveis de serem identificadas. Todavia, o mapeamento documental produzido das normas que respaldaram as práticas clínicas permite identificar limites e possibilidades em relação à importância e à eficácia jurídica das normativas, precedentes e produzidas, no enfrentamento da situação sanitária em tela, lançando hipóteses e incentivando novos estudos e reflexões sobre o tema.

EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS E A PRESCRIÇÃO *OFF-LABEL* DE MEDICAMENTOS

A prescrição *off-label* pode ser definida como a indicação de fármacos ou de produtos correlatos para finalidades terapêuticas diferentes das constantes na bula consignada pela autoridade reguladora sanitária²¹, que, no Brasil, corresponde à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). É uma prática conhecida e aplicada em vários campos da saúde, especialmente na literatura médico-científica, e em áreas clínicas como pediatria, oncologia, psiquiatria, doenças em órfãos e populações específicas²²⁻²³.

No Brasil, essa prática médica não possui autorização ou vedação expressa na legislação sanitária. Embora não seja ilegal ou incorreta^{21,24}, há limites e possibilidades à prescrição *off-label* de medicamentos. Porém, ela pode ser restringida pela lei, pela ética e pelo possível dano ao paciente²³, sobretudo quando não há consensos sobre

abordagens e protocolos terapêuticos, e quando há ausência de comprovação científica de benefícios clínicos.

As notas informativas do MS autorizaram o uso *off-label* dos medicamentos CQ/HCQ em pacientes afetados pela covid-19, considerando a inexistência de outro tratamento consagrado naquela oportunidade e a necessária rapidez em disponibilizar algum tratamento no contexto da emergência sanitária. Respaldou a legalidade das orientações governamentais na autonomia do médico, para a prescrição dos medicamentos indicados, garantindo o fornecimento destes na rede assistencial de saúde, em confronto com o regramento sanitário e os parâmetros da Assistência Farmacêutica (AF) no SUS.

Não obstante, entre os conselhos profissionais, as sociedades e as associações médicas nacionais, prevaleceu o entendimento quanto ao emprego da CQ/HCQ preferencialmente em ensaios clínicos prévios, devido à ausência de garantia da eficácia terapêutica dos medicamentos²⁵⁻³¹. Esse posicionamento foi estabelecido enquanto não existissem evidências científicas suficientemente seguras, em favor da segurança sanitária, considerando a necessidade de monitoramento e o controle desse tipo de uso, com o propósito de recomendá-lo de forma extensiva à população.

Conquanto o uso dos fármacos tenha sido chancelado pelo MS e permitido pelo CFM, na modalidade de uso *off-label*, em nome da autonomia médica, as orientações das sociedades e associações médicas nacionais não recomendaram o uso *off-label* dos medicamentos CQ/HCQ fora dos regramentos sanitários e aos aplicáveis a ensaios clínicos. Regramentos estes que se mostraram indispensáveis à proteção do direito à saúde da coletividade – como bem jurídico tutelado sob a vigência da Carta Constitucional de 1988³² – limitando, assim, a autonomia médica.

Por outro caminho, o CFM e o MS entenderam que a incerteza científica e a emergência sanitária não deveriam impedir o acesso ao tratamento medicamentoso proposto no âmbito do SUS, mesmo ausente de comprovação de eficácia terapêutica. E mais: que competia ao médico decidir sobre a pertinência da prescrição dos referidos fármacos, ainda que fora de protocolos oficiais de pesquisa clínica e de AF. Destaca-se, aqui, o Parecer CFM nº 4/2020 (processo-consulta nº 8/2020), de 16 de abril de 2020³³, com os critérios norteadores que considerou aceitável para a prescrição dos medicamentos: “b) Considerar o uso em pacientes com sintomas importantes, mas ainda não com necessidade de cuidados intensivos, com ou sem necessidade de internação, a critério do médico assistente, em decisão compartilhada com o paciente, sendo o médico obrigado a relatar ao doente que não existe até o momento nenhum trabalho que comprove o benefício do uso da droga para o tratamento da COVID-19, explicando os efeitos colaterais possíveis, obtendo o consentimento livre e esclarecido do paciente ou dos familiares, quando for o caso”.³³

À vista das regras éticas e técnicas aplicáveis ao exercício da medicina, prerrogativa fornecida pela Lei nº 3.268/1957³⁴, o CFM procurou conceder segurança jurídica para que os médicos prescrevessem, ou não, o tratamento com a CQ/HCQ apresentado nas orientações sanitárias do órgão ministerial. O poder público federal, por seu turno, manteve as orientações para manejo clínico dos fármacos secundado no parecer editado pelo CFM. Confirma-se o trecho abaixo colacionado da Nota Informativa nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS: “30. Considerando que o Conselho Federal de Medicina recentemente propôs a consideração da prescrição de cloroquina e hidroxicloroquina pelos médicos, em condições excepcionais, mediante o livre consentimento esclarecido do paciente, para o tratamento da COVID-19

(PROCESSO CONSULTA CFM nº 8/2020 – PARECER CFM Nº 4/2020).”¹²

Há de se sublinhar, nesse caso, que o posicionamento do CFM exalta a atividade específica do médico – sem relativizar a importância de se observar os resultados das pesquisas científicas sobre a segurança e o benefício terapêutico dos mencionados medicamentos. Assim como os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), que devem ser padronizados pelo SUS ao incorporar novo tratamento terapêutico, conforme estabelecido na legislação sanitária regente³⁵.

Importante registrar que os posicionamentos do governo federal e do CFM se mantiveram após a suspensão dos estudos com a CQ/HCQ pela OMS¹⁹, mesmo diante da insuficiência de evidências sobre a eficácia dos medicamentos. Note-se, ainda, que a Lei Nacional Ordinária nº 13.979/2020 (intitulada “Lei da Quarentena”), de 6 de fevereiro de 2020³⁶, delimitou como marco sanitário legal o emprego de evidências científicas nas medidas adotadas na rede pública de saúde, durante a emergência em saúde pública da covid-19.

Em sentido idêntico, a AMB publicou em seu sítio oficial, por intermédio do Ofício DIR/AMB/042/2020 (de 21 de março de 2020), ser compreensível que o médico, em missão de impedir desfecho de morte inevitável, procurasse prescrever medicamentos minimamente testados³⁷. Em outra publicação, de 19 de julho de 2020, a associação voltou a se manifestar em defesa da autonomia do médico, em consonância com os argumentos do MS sobre a autonomia médica à prescrição da CQ/HCQ, ancorando-se no Parecer nº 4/2020 do CFM^{33,38}.

A AMB deixou claro que a discussão que gravitava em torno dos medicamentos desbordou o debate científico e o confronto – de cariz político –, e teria repercussões negativas, caso a autonomia médica fosse restringida com a proibição à prescrição da CQ/HCQ para tratamento da doença. Por essa razão, esse posicionamento não se

tratava de apologia a este ou àquele medicamento, mas de respeito a padrões éticos e científicos erigidos ao longo dos séculos, em defesa da posição proveniente do conselho de classe que disciplinou a matéria (CFM).

Destaca-se, aqui, que os argumentos do CFM e da AMB eram plausíveis no início da emergência sanitária, em que o uso compassivo da CQ/HCQ, também definido como humanitário ou por compaixão, era considerado uma “terapia de salvamento experimental”²⁸, enquanto não havia outra terapêutica disponível. Esse novo uso, entretanto, já não se justificava ao se estabelecer razoável consenso sobre a falta de evidência científica quanto à eficácia dos medicamentos contra a covid-19^{16-17,19}. Nem encontrava esteio, tampouco quando em confronto com a legislação sanitária brasileira, que possui normas para o uso compassivo de medicamentos (RDC nº 38/2013)³⁹.

Convém frisar que a AMB mudou seu posicionamento sobre o uso da CQ/HCQ em março de 2021⁴⁰, frente aos avanços do conhecimento científico sobre o uso dos medicamentos contra a covid-19, deixando também de ser prioridade nos estudos da OMS¹⁹; ao passo que o CFM abraçou e manteve a tese quanto à autonomia médica e ao consentimento do paciente na escolha terapêutica, a despeito das evidências contrárias de possíveis benefícios dos medicamentos para o tratamento da doença.

As evidências científicas integram e norteiam as políticas no âmbito da saúde pública (art. 19-Q, I, da Lei nº 8.080/1990)³⁵, assim como as decisões judiciais cujo padrão decisório também se vincula à corrente da MBE⁴¹. Isso tudo com a utilização “[...] de argumentos científicos e embasados em literatura acadêmica no decorrer do processo judicial e nas decisões sobre estes, no que se refere às demandas que envolvem o direito à saúde”⁴².

A OMS, em resposta a riscos específicos à saúde pública global, visando implementar as medidas de saúde coletiva, orienta que os países signatários deverão basear suas decisões em evidências científicas disponíveis, incluindo diretrizes da OMS, de organizações intergovernamentais e organismos internacionais (art. 43.2 do Regulamento Sanitário Internacional – RSI)⁴³, respeitando-se as legislações sanitárias de cada país.

Além disso, as orientações da OMS vinculam as políticas nacionais conforme disciplina o RSI, do qual o Brasil faz parte como Estado-membro, e cujo Decreto Federal nº 10.212/2020 promulgou seu texto revisado⁴⁴. A força das diretrizes/recomendações traçadas pela OMS^{16-17,19} sustentou a posição de conselhos e associações médicas nacionais sobre o uso ético de medicamentos, especialmente no caso de emergências sanitárias, incluindo indicações *off-label* e de uso compassivo, conforme demonstram os seguintes trechos: “Maio de 2020: Na ausência de terapias efetivas, o tratamento mediante protocolos de pesquisa clínica deve ser estimulado. Nesse contexto, profissionais devem se informar sobre a existência de estudos clínicos terapêuticos, especialmente ensaios clínicos randomizados, aprovados por órgãos regulatórios e comitês de ética, em andamento em sua instituição.”⁴⁵ “Junho de 2020: [...] enquanto não haja evidências científicas de melhor qualidade sobre a eficácia e segurança desses medicamentos, a OPAS recomenda que eles sejam usados apenas no contexto de estudos devidamente registrados, aprovados e eticamente aceitáveis.”²⁶ “Julho de 2020: A Organização Mundial de Saúde, bem como outras entidades internacionais, e a agência nacional reguladora de medicamentos norte-americana (FDA) não recomendam o uso de cloroquina/hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19.”⁴⁶

Os medicamentos CQ e HCQ, mesmo aprovados para outras indicações de uso, não apresentaram o necessário supedâneo científico

para tratamento da covid-19, visando reduzir os riscos à saúde individual e coletiva, em contraposição ao princípio da precaução e da prevenção, prestigiados na jurisprudência constitucional⁴⁷⁻⁴⁸. Acerca disso, a jurisprudência pátria também recomenda observar *standards* de entidades técnicas nacionais e internacionais, cujo hodierno padrão decisório privilegia as evidências científicas, além das diretrizes da OMS e das entidades científicas renomadas.

As evidências científicas procuram identificar os benefícios de uma intervenção medicamentosa e buscam encontrar resultados para decisões clínicas⁴⁹⁻⁵⁰. No caso do uso *off-label*, não se tem conhecimento dos benefícios de uma nova indicação terapêutica, mas sim dos possíveis eventos adversos⁵¹. Eventualmente, poderia não se saber tratar uma doença com possibilidade de agravamento como a covid-19, mas, por outro lado, haveria de se ter cautela devido aos possíveis efeitos deletérios ou complicações causadas pela própria doença infecciosa.

Inegavelmente, hoje, um dos pilares da conduta terapêutica baseia-se em evidências científicas, visto que “[...] pesquisa e prática clínica não mais estão dissociadas”⁵². Afora as experiências adquiridas pela prática médica, a globalização da informação e a validação das decisões por meio da MBE permitiram que as decisões clínicas passassem a ser pautadas por métodos cientificamente reconhecidos. Atualmente, o acesso à ciência é muito mais célere, especialmente quando a internet aproximou países e pesquisadores ao redor do mundo.

Quando surge uma doença nova, sem descrição prévia, o tratamento ideal é geralmente desconhecido. No caso da covid-19, inicialmente, não havia estudos de qualidade, e isso permitiu a hipertrofia do argumento da autonomia médica, dado que evidências científicas conclusivas não surgem em poucos meses. Deve-se registrar que o topo da pirâmide tipológica das evidências científicas é composto por Estudos

Clínicos Randomizados (RCT, sigla em inglês)⁵³, considerados padrão-ouro da pesquisa clínica, os quais necessitam de um conjunto de elementos bem conduzido para uma interpretação criteriosa de seus resultados⁵⁴.

Para Boy⁵⁵, as descobertas científicas e técnicas permitem uma melhor gestão de riscos. Segundo o autor, a fronteira entre o conhecido e o desconhecido alarga-se em busca da mitigação das incertezas. Nascido do direito ambiental alemão na década de 70 (*Vorsorgeprinzip*), a incerteza científica é apreciada à luz do princípio da precaução, que impõe a devida ponderação, para a legitimação científica e sanitária de intervenções adotadas em processo decisório de indivíduos, assim como sua aplicação em ações governamentais e autoridades públicas⁵⁵.

Nesse ponto, é oportuno diferenciar a prescrição individual de um medicamento de uso *off-label*, mediante avaliação particularizada do paciente e supervisionada pelo médico prescritor, norteadas pelo Código Deontológico dos Médicos, de orientações para o uso difundido no sistema público de saúde. Como parte do dever do Estado, as orientações sanitárias do MS não apresentaram o respectivo monitoramento acerca da eficácia terapêutica dos medicamentos CQ/HCQ, e de seus reflexos sanitários no âmbito da saúde coletiva, visto que a precaução “[...] não advoga ‘risco zero’, mas exige que se dê importância à saúde pública”⁵⁶.

Em que pese a literatura indicar que a prescrição de uso *off-label* possa ocorrer por conta e risco do médico assistente⁵⁷⁻⁵⁸, a crise sanitária da covid-19 evidenciou que a legislação sanitária brasileira demanda normas específicas para essa modalidade terapêutica, sem prejuízo, contudo, à inovação da prática clínica. Medidas estas aplicáveis tanto aos profissionais do SUS quanto aos da saúde suplementar, uma vez que a legislação pátria não possui ferramentas de

controle desse tipo de uso, para evitar eventuais efeitos nocivos à população.

No direito comparado, conforme Pereira, em países como a França e a Hungria, essa prática deve ser controlada pelas instâncias superiores, posto que os médicos precisam prescrever um medicamento *off-label* mediante “Autorização Temporária de Uso” (ATU)²³. Na Holanda, só é permitida se o órgão profissional competente tiver desenvolvido protocolos específicos para uso fora de bula. Em outros países, como os Estados Unidos, a prescrição não é uma prática vedada, cabendo, em regra geral, à responsabilidade dos médicos caso prescrevam medicamentos consoante seu entendimento²³.

No Brasil, para além da prescrição a pacientes individuais, a prescrição de uso *off-label* carece da criação de plano de monitoramento e avaliação terapêutica na esfera do SUS, que permita sua transparência⁵⁹, tal como estabelecido nos programas assistenciais envolvendo medicamentos experimentais (RDC nº 38/2013)³⁹. Não bastasse isso, a indústria farmacêutica também se desresponsabiliza legalmente pelas consequências dos eventos adversos do uso *off-label*, pois este não está sendo prescrito conforme aprovação da Anvisa, e não recebe o mesmo grau de escrutínio para as indicações rotuladas.

Em caso de orientações terapêuticas no sistema de saúde, esse monitoramento deveria ser promovido por meio de regulamentações sanitárias orientadas para avaliar os efeitos sistêmicos de tratamentos de uso *off-label* – de medicamentos já comercializados – voltados à saúde pública e sob a tutela do Estado. Tais precauções seriam adotadas em benefício da saúde da população, como bem jurídico maior, algo estabelecido por condutas médicas que contemplem, além das evidências da prática médica, os princípios da bioética, como autonomia, não maleficência, beneficência e justiça^{55,60}.

As controvérsias em torno do uso *off-label* da CQ/HCQ espelharam que a emergência sanitária e os riscos provocados por uma doença complexa e multifacetada como a covid-19 não exoneravam a precaução⁶¹, dadas as incertezas científicas quanto ao uso dos medicamentos com efetividade terapêutica não comprovada. Assim, a necessidade de cautela/precaução ultrapassou a prevenção, independentemente da produção de danos, pois a prescrição dos fármacos CQ/HCQ, seja ao nível individual ou ao de políticas de saúde, poderia provocar riscos não conhecidos pelo seu uso inadequado ou indiscriminado, sobretudo no auge da crise sanitária.

Regulamentação sanitária e a autonomia médica na prescrição de medicamentos

Inicialmente autorizado o uso compassivo da CQ/HCQ, a manutenção das orientações governamentais para seu uso *off-label*, por meio de notas informativas, e sob a responsabilidade do médico prescritor, não ficou adstrita ao campo da prática médica. Os medicamentos foram orientados amplamente na rede SUS, sem intervenção regulatória para a indicação fora de bula, e ausente do oportuno protocolo de monitoramento devidamente formalizado e autorizado pelas instâncias técnico-científicas qualificadas.

As sobreditas notas informativas foram editadas versando acerca do manejo clínico da doença, orientando que os fármacos deveriam ser ministrados no plano terapêutico individualizado, condicionando-os à receita e à avaliação do médico prescritor, por meio do consentimento do paciente, mediante assinatura do termo de permissão/autorização de uso. Consignaram-se possíveis eventos adversos importantes, com informações sobre os benefícios, os riscos e as alternativas para o tratamento da doença, porém, sem demonstrar a

proporcionalidade entre risco-benefício. Confira-se trecho da Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS: “2. A Cloroquina e a hidroxicloroquina podem causar efeitos colaterais como redução dos glóbulos brancos, disfunção do fígado, disfunção cardíaca e arritmias, e alterações visuais por danos na retina. [...] Estou ciente de que o tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina associada à azitromicina pode causar os colaterais descritos acima e outros menos graves ou menos frequentes, os quais podem levar à disfunção de órgãos, ao prolongamento da internação, **à incapacidade temporária ou permanente e até ao óbito**. [...] Por livre iniciativa, aceito correr os riscos supramencionados e dou permissão/autorização voluntária para que os medicamentos sejam utilizados da forma como foi exposto no presente termo.”¹⁰, grifo nosso

Na perspectiva sanitária, o princípio da liberdade, que se articula com o da responsabilidade, orienta as normas do Direito Sanitário, em que se insere o princípio da liberdade profissional do médico. O médico possui autonomia e será responsável pelas escolhas ao prescrever medicamentos sem comprovação de benefícios, desde que não cause violação a direitos previstos em lei e tampouco eventuais danos aos pacientes. O profissional médico tem a obrigação de informar ao paciente sobre a sua opção/conduita terapêutica, esclarecendo a possibilidade de se adotarem outros procedimentos sugeridos pelas normas e pelos protocolos clínicos²⁰.

O princípio do consentimento ou da autonomia repousa no respeito à pessoa humana, em relação à saúde do corpo e da mente, cujo consentimento para as práticas em saúde deve ser livre e esclarecido; e vinculado, sobretudo, aos princípios da dignidade humana e da liberdade. De forma que nenhum tratamento seja feito sem o consentimento do paciente, exceto quando este não estiver em condições de permiti-lo ou negá-lo, quando ocorrerá manifestação

expressa de seu representante legal ou de pessoa próxima ao paciente²⁰.

Os referidos princípios sanitários, contudo, podem ser restringidos em casos extremos de epidemias ou doenças contagiosas, em que há limites em prol da saúde pública²⁰, a fim de evitar danos à saúde individual ou coletiva. Nessa perspectiva, John Stuart Mill teorizou sobre o princípio do dano (*Harm Principle*) em “Sobre a Liberdade” (*On Liberty*), propondo que a liberdade individual, embora não seja absoluta, deva ser respeitada, mas que encontra baliza no próprio dano causado a terceiros⁶².

Noutro giro, Beauchamp e Childress⁶³ apontam os princípios centrais bioéticos, que incluem o respeito à autonomia (decisão autônoma), assim como a não maleficência (evitar a causa de dano), a beneficência (minoração ou prevenção de danos) e a justiça (distribuição justa de benefícios e riscos), que norteiam as práticas médicas ao longo dos tempos. Tais princípios bioéticos envolvem subjetividade e complexidade na tomada de decisões clínicas – analisadas em caso concreto –, reconhecendo também os avanços tecnológicos e científicos.

Nesta feita, introduzindo-se nas normas jurídico-positivas da profissão médica, deve-se relativizar a autonomia médica, sobretudo no que tange ao tratamento de uso *off-label*, pois, embora seja uma prática clínica reconhecida em casos de enfermidades sem tratamento específico, ela carece de estar associada à consistência mínima quanto à terapêutica empregada⁶⁴, para que uma situação de emergência em saúde pública⁶⁵ não prescindia de cautela, de segurança sanitária e de evidências científicas.

As normas a serem seguidas pelos médicos no exercício ético e técnico da profissão são tratadas no Código de Ética Médica (CEM), da Resolução nº 2.217/2018⁶⁶, modificado pelas Resoluções CFM

2.222/2018⁶⁷ e 2.226/2019⁶⁸. A esse respeito, o CFM enumera os atributos que norteiam as atividades médicas, de maneira que o médico deverá atuar com autonomia e fundamentado nas melhores evidências científicas existentes de benefício e segurança (CEM, Capítulo I). Confira-se: “VII - **O médico exercerá sua profissão com autonomia**, não sendo obrigado a prestar serviços que contrariem os ditames de sua consciência ou a quem não deseje, excetuadas as situações de ausência de outro médico, em caso de urgência ou emergência, ou quando sua recusa possa trazer danos à saúde do paciente. [...] XXI - No processo de tomada de decisões profissionais, de acordo com seus ditames de consciência e as previsões legais, o médico aceitará as escolhas de seus pacientes relativas aos procedimentos diagnósticos e terapêuticos por eles expressos, desde que adequadas ao caso e cientificamente reconhecidas.”⁶⁶, grifo nosso

O médico é técnica e deontologicamente responsável pela prática clínica, quanto aos aspectos legais, éticos, científicos e à liberdade profissional, “[...] objetivando sempre única e tão somente a beneficência e nunca a maleficência”⁶⁹, podendo se ancorar em protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas. Há balizas jurídicas, todavia, caso o médico se distancie da ciência e dos valores regidos pelos princípios da não maleficência e da beneficência (Resolução nº 466/2012)⁷⁰, em especial quando há riscos imprevisíveis em relação ao sucesso terapêutico.

A lei, a ética e a ciência estão intrinsecamente entrelaçadas, embora a autonomia médica não esteja condicionada exclusivamente a protocolos terapêuticos ou pelo registro sanitário, respeitando-se as práticas cientificamente reconhecidas e o próprio ordenamento jurídico²⁰. Nesse sentido, o Parecer SEJUR nº 537/2015, editado pelo CFM, estabelece que a prescrição de medicamentos de uso *off-label* é de responsabilidade do médico, que pode arcar civil, ética e

criminalmente pelas consequências de suas opções terapêuticas⁷¹, uma vez que a prescrição medicamentosa é distinta daquela aprovada pela autoridade reguladora sanitária competente.

Trata-se, no aludido parecer, de ato médico apoiado na valorização da relação médico-paciente, correspondente a tratamento de forma individualizada, conforme estampado na Lei nº 12.842/2013, observando-se as particularidades de cada paciente⁷². Tal prerrogativa, contudo, difere de “orientações terapêuticas” ampliadas na rede SUS, ausentes de respaldo científico de eficácia, de monitoramento dos resultados clínicos e de seus possíveis eventos adversos, que requerem o devido plano de controle sanitário (farmacovigilância), sobretudo de forma extensiva à coletividade.

No Brasil, a Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012⁷⁰, editada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), apresenta a base ética e jurídica à prática da pesquisa científica, que abarca vários aspectos, entre eles, o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Esse termo é considerado o documento em que o paciente/participante do estudo, ou seu responsável legal, de forma escrita, em linguagem clara e objetiva, de fácil entendimento, toma conhecimento de todas as informações necessárias ao correspondente tratamento/estudo⁷⁰.

O TCLE é usualmente empregado em ensaios clínicos, cujo objeto da pesquisa é previamente registrado e devidamente monitorado pelas instâncias técnicas competentes – almejando determinada inovação terapêutica –, podendo também ser usado em prescrição médica *off-label*. Repise-se, pela sua relevância, que tal prática corresponde a uma atividade privativa do médico, cuja prescrição pode vir a ser uma decisão acertada na análise individual do paciente ou, eventualmente, caracterizar um erro médico⁷³⁻⁷⁴.

Segundo Almeida⁷⁵, a expressão “consentimento esclarecido” foi utilizada pela primeira vez em 1957, no estado da Califórnia (EUA), no

juízo do caso *Salgo versus Leland Stanford Jr. University-Broad of Trustees*. O paciente Martin Salgo sofreu uma paralisia permanente como resultado de uma aortografia translocombar malsucedida, e “[processou] seu médico alegando negligência na execução do ato cirúrgico e por não haver advertido sobre o risco de paralisia (Faden and Beauchamp, 1986)”⁷⁵.

Beauchamp e Childress⁶³ realçam a importância do entendimento do indivíduo, sem o qual uma decisão não se realiza com autonomia. França⁴⁹ averba que o consentimento do paciente, obtido de um indivíduo civilmente capaz e apto para compreender uma proposta terapêutica, isento também de coação, influência ou indução, vai além de um aceite formal. Não pode ser obtido mediante apenas uma simples assinatura ou “[...] leitura apressada em textos minúsculos de formulários a caminho das salas de operação. Mas por meio de linguagem acessível ao seu nível de conhecimento e compreensão (princípio da informação adequada)”⁴⁹.

O princípio sanitário da informação, também derivado do princípio da liberdade, prevê que toda pessoa tem direito ao acesso à informação, seja ela política, econômica, esportiva, médica, sanitária ou científica²⁰, o que permite melhor decisão para o consentimento do paciente. Esse princípio exige da administração, dos gestores públicos e dos profissionais de saúde a prestação de informações com a maior clareza possível, para diagnóstico, tratamento e prognóstico de uma doença²⁰.

Na concepção teórica de autores como França⁴⁹ e Almeida⁷⁵, o TCLE carece de conhecimento e compreensão plena do usuário, sobretudo quando o paciente não possui informações suficientes sobre a terapêutica indicada, e existam lacunas quanto aos aspectos clínicos e ao curso natural da doença. Ainda mais quanto ao estado de vulnerabilidade, de pessoas ou grupos, por quais motivos e razões

tenham sua capacidade de autodeterminação reduzida ou impedida de decidir⁷⁰.

A despeito da alta vulnerabilidade dos pacientes frente às incertezas daquele período, o termo de consentimento apresentado pela autoridade sanitária demonstrou que não foram atendidas plenamente as informações adequadas e necessárias ao tratamento medicamentoso proposto. A ausência desses requisitos comprometeu sua validade, já que as respectivas notas informativas se encontravam em desacordo com a legislação sanitária, que exige evidências mínimas de segurança e eficácia terapêutica na esfera do SUS³⁵, especialmente de benefícios comprovados à saúde do paciente.

Desse modo, o termo de ciência em apreço pode ter sido empregado com o fito de dar proteção jurídica e eximir a responsabilidade do gestor público, e de mitigar a do profissional médico, pelo eventual dano ao paciente em caso de eventos adversos e não previstos pelo uso dos medicamentos. Inclusive, as notas informativas não observaram os aspectos individuais de cada paciente, que, ao consentir o tratamento indicado, também assumiria o risco em relação à ausência de evidências científicas, quando se pressupõe que o médico e não o assistido possa ponderar e avaliar os riscos e benefícios de um tratamento emergencial dessa natureza.

Nessa ótica, impõe-se a responsabilidade do Estado, para orientar o melhor tratamento disponível à coletividade, com vistas a mitigar eventuais danos aos indivíduos, por intermédio de protocolos tecnicamente parametrizados, que tragam segurança sanitária ao paciente e jurídica ao médico prescritor e à população em geral. Isso no contexto de estudos registrados, aprovados e eticamente aceitáveis, e em ambiente regulamentado de pesquisas clínicas autorizadas por instâncias competentes – Anvisa e Comissão Nacional de Ética e

Pesquisa (CONEP) do MS, que geram informações que não seriam possíveis sem esse tipo de controle.

É possível depreender, portanto, que as justificativas governamentais arrimadas na autonomia médica e do paciente na condução do tratamento de uso *off-label* da CQ/HCQ na rede pública de saúde não ganharam amparo quando, na oportunidade, a OMS e entidades nacionais e internacionais sinalizaram objeções à prescrição de medicamentos fora de ensaios clínicos, sobretudo diante das incertezas científicas. Também impera a necessidade de se respeitar os limites impostos pela legislação sanitária brasileira, que exige evidências científicas suficientes e seguras para a utilização/prescrição de tecnologias de forma sistêmica no SUS.

CONCLUSÃO

O caso paradigmático da CQ/HCQ desvelou que a prescrição de medicamentos em condições não demonstradas de segurança e eficácia, dispensados e distribuídos de forma ampla no SUS, baseada na garantia da autonomia médica e no consentimento do usuário para tratamento da doença na rede pública de saúde, atentou contra o princípio da segurança sanitária. Esse princípio remete à necessária precaução para redução de riscos capazes de afetar a saúde individual e a segurança da população.

Este trabalho demonstrou que o grande desafio da legislação sanitária brasileira é proporcionar caminhos intermediários entre uma alternativa apropriada que configure o uso *off-label* como uma prática regulamentada – quando indicado no âmbito do SUS –, e não apenas limitada à prescrição como ato privativo do médico. Por essa razão, é relevante propiciar ações concretas, assim como processos regulatórios adequados e consistentes, tanto em uma emergência sanitária quanto

fora dela, capazes de conferir razoável cautela e de estabelecer segurança, qualidade e eficácia mínimas quando não houver outra alternativa terapêutica disponível.

As incertezas científicas devem ser carreadas à luz das evidências apoiadas em pesquisas clínicas, respeitando-se os marcos sanitários e regulatórios das práticas clínicas e científicas, sem afastar a importância da experiência médica. Significa afirmar que as incertezas quanto à determinada doença e a seu respectivo tratamento, não devem prescindir da ponderação risco-benefício à saúde dos pacientes, seja pelo médico assistente, seja pelas autoridades sanitárias legalmente constituídas, mesmo em situações de emergências sanitárias.

No caso vertente, a manutenção da orientação ministerial à prescrição *off-label* da CQ/HCQ para tratamento da covid-19 no SUS, na maior tragédia sanitária mundial deste século, com a distribuição dos fármacos em toda a rede assistencial pública de saúde, infringiu recomendações vigentes sobre as boas práticas clínicas e sanitárias. Ainda mais à vista da ausência de evidências e de consensos técnico-científicos basilares, que devem ser empregados como garantia do direito fundamental à saúde e à integridade psicofísica dos cidadãos.

REFERÊNCIAS

- 1- Rosa SG, Santos WC. Clinical trials on drug repositioning for covid-19 treatment. Revista Panamericana de Salud Pública [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];44(e-40):1-7. Available from: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51949/v44e402020.pdf?sequence=1&isAllowed=y> doi: 10.26633/RPSP.2020.40.
- 2- Ashburn TT, Thor KB. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. Nature Reviews Drug Discovery [Internet]. 2004 [cited 2023 Mai 2];3(8):673-683. Available from: <https://www.nature.com/articles/nrd1468> doi: 10.1038/nrd1468.

- 3- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Nota técnica sobre cloroquina e hidroxicloroquina. Brasília, DF: Anvisa; 2020. 2 p.
- 4- Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of covid-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *International Journal of Antimicrobial Agents* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];56(1):105949. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920300996> doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- 5- Pubpeer – The online Journal Club [Internet]. California: The Pubpeer Foundation. 2017- [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://pubpeer.com/publications/B4044A446F35DF81789F6F20F8E0EE>.
- 6- Pasternak N, Almeida, LG. Ninguém provou que hidroxicloroquina cura covid-19. *Revista Questão de Ciência* [Internet]. 19 mar. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://www.revistaquestaodeciencia.com.br/artigo/2020/03/19/ninguem-provou-que-hidroxicloroquina-cura-covid-19>.
- 7- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WC. Evidence Based Medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* [Internet]. 1996 [cited 2023 Mai 2];312(7023):71-72. Available from: <https://www.bmj.com/content/312/7023/71.full> doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.
- 8- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 4 p.
- 9- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 5 p.
- 10- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 422 p.
- 11- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 5 p.
- 12- Brasil. Ministério da Saúde. Nota Informativa nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2020. 38 p.
- 13- Chatre C, Roubille F, Vernhet H, Jorgensen C, Pers YM. Cardiac complications attributed to chloroquine and hydroxychloroquine: a

- systematic review of the literature. *Drug Safety* [Internet]. 2018 [cited 2023 Mai 2];41(10):919-931. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-018-0689-4> doi: 10.1007/s40264-018-0689-4.
- 14- Touret F, Lamballerie X. Of chloroquine and covid-19. *Antiviral Research* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];177(104762):1-2. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354220301145> doi: 10.1016/j.antiviral.2020.104762.
- 15- Riera R, Pacheco RL. Hidroxicloroquina e cloroquina para infecção por covid-19. Revisão sistemática rápida. São Paulo: SÍRIO-Libanês; 2020. 26 p.
- 16- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Coronavirus disease (covid-19): solidarity trial and hydroxychloroquine; 19 jun. 2020 [cited 2023 Mai 2]; [Newsroom/Questions and answers]. Available from: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19-hydroxychloroquine>.
- 17- World Health Organization [Internet]. Geneva: WHO; 2020. Solidarity therapeutics trial produces conclusive evidence on the effectiveness of repurposed drugs for covid-19 in record time; 15 out. 2020 [cited 2023 Mai 2]; [News]. Available from: <https://www.who.int/news/item/15-10-2020-solidarity-therapeutics-trial-produces-conclusive-evidence-on-the-effectiveness-of-repurposed-drugs-for-covid-19-in-record-time>.
- 18- Lamontagne F, Stegemann M, Agarwal A, Agoritsas T, Siemieniuk R, Rochweg B, et al. A living WHO guideline on drugs to prevent covid-19. *BMJ* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mai 2];372(526):1-5. Available from: <https://www.bmj.com/content/bmj/372/bmj.n526.full.pdf> doi: 10.1136/bmj.n526.
- 19- WHO Solidarity Trial Consortium. Repurposed antiviral drugs for covid-19 – interim WHO solidarity trial results. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2021 [cited 2023 Mai 2];384(6):497-511. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2023184> doi: 10.1056/NEJMoa2023184.

- 20- Aith FM. Teoria geral do direito sanitário brasileiro [Tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2006. 458 fls.
- 21- Tabarrok AT. Assessing the FDA via the anomaly of off-label drug prescribing. The Independent Review [Internet]. 2000 [cited 2023 Mai 2];5(1):25-53. Available from: https://www.independent.org/pdf/tir/tir_05_1_tabarrok.pdf.
- 22- Carneiro AV, Costa J. A prescrição fora das indicações aprovadas (off-label): prática e problemas. Revista Portuguesa de Cardiologia [Internet]. 2013 [cited 2023 Mai 2];32(9):681-686. Available from: <https://www.revportcardiol.org/pt-a-prescricao-fora-das-indicacoes-aprovadas-off-label-pratica-articulo-S0870255113001315> doi: 10.1016/j.repc.2013.01.006.
- 23- Pereira AG. Aspectos jurídicos da prescrição médica off-label: o caso da covid-19. In: Gebran Neto JP. Direito à saúde para além dos medicamentos. Porto Alegre: Verbo Jurídico; 2023. p. 27-38.
- 24- Wittich CM, Burkle CM, Lanier WL. Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. Mayo Clinic Proceedings [Internet]. 2012 [cited 2023 Mai 2];87(10):982-990. Available from: [https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196\(12\)00683-0/fulltext](https://www.mayoclinicproceedings.org/article/S0025-6196(12)00683-0/fulltext) doi: 10.1016/j.mayocp.2012.04.017.
- 25- Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Nota técnica sobre as novas orientações publicadas em 20 de maio de 2020 sobre o tratamento precoce de covid-19 com o uso de cloroquina e hidroxicloroquina. São Paulo: AMIB; 2020. 1 p.
- 26- Conselho Federal de Enfermagem [Internet]. Brasília, DF: Cofen; 2020. OPAS/OMS esclarece posição atualizada sobre o uso da hidroxicloroquina; 5 jun. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: http://www.cofen.gov.br/opas-oms-esclarece-posicao-atualizada-sobre-uso-da-hidroxicloroquina_80452.html.
- 27- Conselho Federal de Farmácia [Internet]. Brasília, DF: CFF; 2020. CFF alerta sobre risco do uso hidroxicloroquina para tratar a covid-19; 20 mar. 2020 [cited 2023 Mai 2]; [Notícias]. Available from: <https://www.cff.org.br/noticia.php?id=5710>.
- 28- Sociedade Brasileira de Infectologia [Internet]. São Paulo: SBI; 2020. Nota de esclarecimento (uso de hidroxicloroquina para covid-19); 22 mar. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from:

<https://www.somerj.com.br/novosite/pdf/SBIHidroxicloroquinaparaCOVID-1922mar2020.pdf>.

- 29- Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade [Internet]. Rio de Janeiro: SBMFC; 2020. Posicionamento da ACMFC/SC sobre a cloroquina; 21 maio 2020 [cited 2023 Mai 2]; [Notícias]. Available from: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/posicionamento-da-acmfc-sc-sobre-a-cloroquina/>.
- 30- Sociedade Brasileira de Pediatria. Nota de Alerta. Cloroquina/hidroxicloroquina para o tratamento da covid-19 em crianças e adolescentes: parecer científico da Sociedade Brasileira de Pediatria. Rio de Janeiro: SBP; 2020. 7 p.
- 31- Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia [Internet]. Brasília, DF: SBPT; 2020. Declaração sobre o tratamento da covid-19; 22 jul. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/07/declaracao_tratamento_covid.pdf.
- 32- Brasil. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CXXVI, n. 191-A, p. 1-32, 5 out. 1988.
- 33- Conselho Federal de Medicina. Processo consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020. Considerar o uso da cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da COVID-19. Relator: Conselheiro Mauro Luiz de Britto Ribeiro. Brasília, DF: CFM, 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>.
- 34- Brasil. Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957. Dispõe sobre os Conselhos de Medicina, e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano XCVI, n. 225, p. 23013-23015, 1 out. 1957.
- 35- Brasil. Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CXXVIII, n. 182, p. 18055-18059, 20 set. 1990.
- 36- Brasil. Lei nº 13.979, de 6 de fevereiro de 2020. Dispõe sobre as medidas para enfrentamento da emergência de saúde pública de

importância internacional decorrente do coronavírus responsável pelo surto de 2019. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CLVIII, n. 27, p. 1, 7 fev. 2020.

- 37- Associação Médica Brasileira [Internet]. São Paulo: AMB; 2020. OF/DIR/AMB/042/2020; 21 mar. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: https://sbpt.org.br/portal/wp-content/uploads/2020/03/OF.DIR_042.2020-POSIC3%87%C3%83O-DA-AMB-SOBRE-O-USO-DA-HIDROXICLOROQUINA-E-AZITROMICINA-NO-COMBATE-AO-COVID.19.pdf.
- 38- Associação Médica Brasileira [Internet]. São Paulo: AMB; 2020. Hidroxicloroquina: AMB defende autonomia do médico; 19 jul. 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: http://www.mpggo.mp.br/portal/arquivos/2020/07/20/10_41_36_45_NOTA_Associa%C3%A7%C3%A3o_M%C3%A9dica_Brasileira_hidroxicloroquina.pdf.
- 39- Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução - RDC nº 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CL, n. 155, p. 48-52, 13 ago. 2013.
- 40- Associação Médica Brasileira diz que uso de cloroquina e outros remédios sem eficácia contra covid-19 deve ser banido. G1 [Internet]. 23 mar. 2021 [cited 2023 Mai 2]; Bem Estar/Coronavírus. Available from: <https://g1.globo.com/bemestar/coronavirus/noticia/2021/03/23/amb-diz-que-uso-de-cloroquina-e-outros-remedios-sem-eficacia-contracovid-19-deve-ser-banido.ghtml>.
- 41- Silva MV. O processo decisório judicial e a assessoria técnica: a argumentação jurídica e médico-sanitária na garantia do direito à assistência terapêutica no Sistema Único de Saúde [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2012. 186 fls.
- 42- Cunha JR, Farranha AC. Judicialização da saúde no Brasil: categorização das fases decisórias a partir do Supremo Tribunal Federal e os impactos no Sistema Único de Saúde. Ciências e Políticas Públicas [Internet]. 2021 [cited 2023 Mai 2]; VII(1):15-35. Available from: <https://cpp.iscsp.ulisboa.pt/index.php/capp/article/view/98/106> doi: 10.33167/2184-0644.CPP2021.VVIIN1/pp.15-35.

- 43- World Health Organization. Fifty-eighth World Health Assembly. WHA 58.3: revision of the international health regulations. Geneva: WHO; 2005. 59 p.
- 44- Brasil. Decreto nº 10.212, de 30 de janeiro de 2020. Promulga o texto revisado do Regulamento Sanitário Internacional, acordado na 58ª Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CLVIII, n. 21-A, p. 1-15, 30 jan. 2020.
- 45- Falavigna M, Colpani V, Stein C, Azevedo LCP, Bagattini M, Brito GV, et al. Diretrizes para o tratamento farmacológico da covid-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Revista Brasileira de Terapia Intensiva [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];32(2):166-196. Available from: <https://infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/08/consenso-covid-19.pdf> doi: 10.5935/0103-507X.20200039.
- 46- Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade [Internet]. Rio de Janeiro: SBMFC; 2020. Nota sobre a covid-19: prevenção e tratamento; 13 jul. 2020 [cited 2023 Mai 2]; [Notícias]. Available from: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/nota-sobre-a-covid-19-prevencao-e-tratamento/>.
- 47- Brasil. Supremo Tribunal Federal. Recurso Extraordinário 627.189 São Paulo. Recurso extraordinário. Repercussão geral reconhecida. Direito Constitucional e Ambiental. Acórdão do tribunal de origem [...]. Recorrente: Eletropaulo Metropolitana - Eletricidade de São Paulo S/A. Recorrido: Sociedade Amigos do Bairro City Boaçava e outro(a/s). Relator: Ministro Dias Toffoli. Brasília, DF: STF, 2016 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://redir.stf.jus.br/paginadorpub/paginador.jsp?docTP=TP&docID=12672680#:~:text=Conte%C3%BAdo%20jur%C3%ADico%20do%20princ%C3%ADpio%20da,el%C3%A9trica%20abaixo%20do%20patamar%20legal.>
- 48- Brasil. Supremo Tribunal Federal. ADI 6421. Direito administrativo. Ações Diretas de Inconstitucionalidade. Responsabilidade civil e administrativa de Agentes Públicos. Atos relacionados à pandemia de COVID-19. [...] Requerente: Rede Sustentabilidade. Interessado: Presidente da República. Relator: Roberto Barroso. Brasília, DF: STF, 2020 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://portal.stf.jus.br/processos/detalhe.asp?incidente=5912207>.

- 49- França GV. Direito médico. 6ª ed. São Paulo: BYK; 1994. 599 p.
- 50- El Dib RP. Como praticar a medicina baseada em evidências. *Jornal Vascular Brasileiro* [Internet]. 2007 [cited 2023 Mai 2];6(1):1-4. Available from: <https://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf> doi: 10.1590/S1677-54492007000100001.
- 51- Paumgarten FJ, Oliveira AC. Off label, compassionate and irrational use of medicines in covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];25(9):3413-3419. Available from: <https://www.scielo.br/j/csc/a/GQwLcBQZmGYp7mK3V6r7tFt/?format=pdf&lang=en> doi: 10.1590/1413-81232020259.16792020.
- 52- Wannmacher L, Fuchs FD. Conduta terapêutica embasada em evidências. *Revista da Associação Médica Brasileira* [Internet]. 2000 [cited 2023 Mai 2];46(3):237-241. Available from: <https://www.scielo.br/j/ramb/a/wZs5xZJWNHLWzjgFdvR4srM/?format=pdf&lang=pt> doi: 10.1590/S0104-42302000000300009.
- 53- Castiel LD, Póvoa EC. Medicina baseada em evidências: novo paradigma assistencial e pedagógico? *Interface - Comunicação, Saúde e Educação* [Internet]. 2002 [cited 2023 Mai 2];6(11):117-32. Available from: <https://www.scielo.br/j/icse/a/mBXjXSyfKvTD8QVHF9JThNq/?format=pdf> doi: 10.1590/S1414-32832002000200009.
- 54- Souza RF. O que é um estudo clínico randomizado? *Medicina* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mai 2];42(1):3-8. Available from: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/199/200> doi: 10.11606/issn.2176-7262.v42i1p3-8.
- 55- Boy L. La nature juridique du principe de précaution. *Nature Sciences Sociétés* [Internet]. 1999 [cited 2023 Mai 2];7(3):5-11. Available from: <https://www.nss-journal.org/articles/nss/pdf/1999/03/nss19990703p5.pdf> doi: 10.1016/S1240-1307(99)80541-X.
- 56- Tessler MI. A vigilância sanitária e os princípios da precaução e da prevenção. Artigo apresentado no IV Encontro Internacional dos Profissionais em Vigilância Sanitária; 1º out. 2004; Foz do Iguaçu.
- 57- Nobre PF. Prescrição off-label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2013 [cited 2023

- Mai 2];18(3):847-854. Available from:
<https://www.scielo.br/j/csc/a/qYpKwBB3SwTSnSMpcyMSrvm/?format=pdf&lang=pt> doi: 10.1590/S1413-81232013000300030.
- 58- Silveira MC. O uso off label de medicamentos no Brasil [Dissertação]. Brasília, DF: Fundação Oswaldo Cruz; 2019. 196 fls.
- 59- Mello MM, Studdert DM, Brennan TA. Shifting terrain in the regulation off-label promotion of pharmaceuticals. *The New England Journal of Medicine* [Internet]. 2009 [cited 2023 Mai 2];360(15):1557-1566. Available from:
https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMhle0807695?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed doi: 10.1056/NEJMhle0807695.
- 60- Oliveira P, Viana CC, Campos Neto OH, Pereira GG, Santos AS, Zocratto KB. Cloroquina e hidroxicloroquina: uso off-label em processos judiciais no estado de Minas Gerais. *Cadernos Ibero-Americanos de Direito Sanitário* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];9(4):102-116. Available from:
<https://www.cadernos.prodisa.fiocruz.br/index.php/cadernos/article/view/715/780> doi: 10.17566/ciads.v9i4.715.
- 61- Bonny V, Maillard A, Mousseaux C, Plaçais L, Richier Q. Covid-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de Médecine Interne* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];41(6):375-389. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0248866320301648> doi: 10.1016/j.revmed.2020.05.003.
- 62- Rees JC. A re-reading of mill on liberty. *Political Studies* [Internet]. 1960 [cited 2023 Mai 2];8(2):113-129. Available from:
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1111/j.1467-9248.1960.tb01133.x> doi: 10.1111/j.1467-9248.1960.tb01133.x.
- 63- Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 4^a ed. New York: Oxford University Press; 1994. 560 p.
- 64- Figueiredo TA. Análise dos medicamentos fornecidos por mandado judicial na comarca do Rio de Janeiro: a aplicação de evidências científicas no processo de tomada de decisão [Dissertação]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 2010. 145 fls.

- 65- Aquino YS, Cabrera N. Hydroxychloroquine and covid-19: critiquing the impact of disease public profile on policy and clinical decision-making. *Journal of Medical Ethics* [Internet]. 2020 [cited 2023 Mai 2];46(9):574-578. Available from: <https://jme.bmj.com/content/medethics/46/9/574.full.pdf> doi: 10.1136/medethics-2020-106306.
- 66- Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.217, de 27 de setembro de 2018. Aprova o Código de Ética Médica. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CLV, n. 211, p. 179-182, 1 nov. 2018.*
- 67- Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.222, de 23 de novembro de 2018. Corrige erro material do Código de Ética Médica (Resolução CFM nº 2.217/2018) publicado no D.O.U. de 1 de novembro de 2018, Seção I, p. 179. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CLV, n. 237, p. 205, 11 dez. 2018.*
- 68- Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 2.226, de 21 de março de 2019. Revoga a Resolução CFM nº 1.649/2002, os artigos 4º e 5º e seu parágrafo único da Resolução CFM nº 2.170/2017 e altera o artigo 72 do Código de Ética Médica, que proíbe descontos em honorários médicos através de cartões de descontos e a divulgação de preços das consultas médicas de forma exclusivamente interna. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CLVII, n. 66, p. 185, 5 abr. 2019.*
- 69- Conselho Federal de Medicina [Internet]. Brasília, DF: CFM; 2021. CFM define como experimental uso por inalação de hidroxiclороquina e cloroquina; 11 maio 2021 [cited 2023 Mai 2]; [Notícias]. Available from: <https://portal.cfm.org.br/noticias/resolucao-do-cfm-define-como-experimental-uso-da-hidroxiclороquina-e-cloroquina-por-inalacao/>.
- 70- Brasil. Ministério da Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. *Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CL, n. 112, p. 59-62, 13 jun. 2013.*
- 71- Conselho Federal de Medicina. Despacho SEJUR nº 537/2015. Análise jurídica. Indicação de medicamento OFF LABEL. Responsabilidade do médico. Caso concreto. Supressão de instância. Interessado: Unimed Campinas. Brasília, DF: CFM, 2015 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/despachos/BR/2015/537>.

- 72- Brasil. Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013. Dispõe sobre o exercício da Medicina. Diário Oficial da União: seção 1, Brasília, DF, ano CL, n. 132, p. 1-2, 11 jul. 2013.
- 73- Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. Brasília, DF: Anvisa; 2005. Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos; 23 maio 2005 [cited 2023 Mai 2]. Available from: http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&101_struts_action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&101_assetEntryId=352702&101_type=content&101_group#:~:text=O%20uso%20off%20label%20de%20um%20medicamento%20%C3%A9%20feito%20por,correto%2C%20apenas%20ainda%20n%C3%A3o%20aprovado.
- 74- Conselho Federal de Medicina. Parecer CFM nº 2/16. Os procedimentos médicos off label são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos [...]. Interessados: Unimed Campinas e Senador Eduardo Matarazzo Suplicy. Relator: Conselheiro Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti. Brasília, DF: CFM, 2016 [cited 2023 Mai 2]. Available from: <https://cremers.org.br/wp-content/uploads/2020/06/20.01.2016-Parecer-CFM-2-2016-Prescri%C3%A7%C3%A3o-de-Medicamentos-Off-Label-e-Resolui%C3%A7%C3%A3o-CFM-1.982-2012.pdf>.
- 75- Almeida JL. Respeito à autonomia do paciente e consentimento livre e esclarecido: uma abordagem principialista da relação médico-paciente [Tese]. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz; 1999. 138 fls.

3

³ Data de submissão: 2023
 Data de aprovação: 2023
 Data de publicação: 2023