



NOTA INFORMATIVA Nº 1/2021-SCTIE/MS

ASSUNTO: USO OFF-LABEL E NOTAS INFORMATIVAS

1. Da Organização do Sistema Único de Saúde e da Divisão Constitucional de Competências

Para assegurar a concretização do direito à saúde, observado o art. 196 da CF/1988^[1] c/c art. 2º da Lei Federal nº 8.080/1990^[2], de forma racionalizada, o ordenamento jurídico impõe ao Poder Público um conjunto de funções voltadas à organização e funcionamento do sistema de saúde. Essas funções nada mais são do que as ações e serviços de saúde, definidos no elenco do art. 200 da Carta Federal (rol não exaustivo) bem como no art. 6º da Lei Federal nº 8.080/1990.

Assim, merecem destaque: formulação de políticas públicas, financiamento das atividades públicas e privadas, regulação, fiscalização, controle, prestação de serviços de assistência à saúde.

O Sistema Único de Saúde - SUS é uma rede regionalizada e hierarquizada de ações e serviços de saúde. A sua universalidade está vinculada à descentralização (de ações e de serviços), ao atendimento integral (que não pode ser atribuído a cada ente público, mas ao Estado, como gênero, divididas as responsabilidades entre os entes participantes, nos termos da regionalização e da hierarquização) e à participação da comunidade (sob a forma, prevista na legislação ordinária, dos Conselhos de Saúde).

O art. 198 da CF diz que as ações e serviços de saúde integram uma rede regionalizada e hierarquizada, ou seja, distribuída no espaço geográfico da Nação e organizada em níveis de subordinação e capacidade resolutiva.

O detalhamento normativo do SUS, com a previsão das obrigações de cada ente federativo, consta na Lei Orgânica da Saúde - LOS (Lei Federal nº 8.080/1990), senão vejamos:

1. A unicidade do SUS é caracterizada por uma hierarquia de comando, exercida (i) pelo Ministério da Saúde; (ii) pelas Secretarias Estaduais de Saúde; e (iii) pelas Secretarias Municipais de Saúde (art. 9º). Ou seja, a União, através do Ministério da Saúde, estabelece as regras básicas de funcionamento do sistema, como um todo. Aos Estados cabe detalhar as regras aplicáveis no âmbito de suas atividades ou segundo o que a legislação federal lhes atribuir. Aos Municípios compete disciplinar as questões restritas às suas peculiaridades;
2. São competências do Ministério da Saúde: promover a descentralização para as unidades federadas e para os municípios, dos serviços e ações de saúde, respectivamente, de abrangência estadual e municipal (inciso XV do art. 16) e elaborar o Planejamento Estratégico Nacional, em cooperação técnica com os Estados, Municípios e Distrito Federal (inciso XVIII do art. 16);
3. A competência das Secretarias Estaduais de Saúde está em promover a descentralização para os municípios dos serviços e das ações de saúde (inciso I do art. 17);
4. As Secretarias Municipais de Saúde compete planejar, organizar, controlar e avaliar as ações e os serviços de saúde e gerir e executar os serviços públicos de saúde (inciso I do art. 18), o que deve ser feito em consonância com o disposto no inciso II do mesmo artigo: participar do planejamento, programação e organização da rede regionalizada e hierarquizada do Sistema Único de Saúde – SUS, em articulação com sua direção estadual.

Fernando Borges Mânica, in "Prestação de Serviços de Assistência à Saúde pelos Municípios", Belo Horizonte, Ed. Fórum, 2017, p. 43^[3], aduz o seguinte:

"A prevalência do dever de os municípios garantirem a prestação de serviços de assistência à saúde pode ser explicada pelo fato de as pessoas viverem nos municípios, não na União ou nos estados. Assim, os problemas de saúde tendem a ser solucionados de modo mais efetivo no âmbito local, ou seja, nas cidades. Logo, a ideia é que as secretarias estaduais de saúde apenas intervenham em questões que ultrapassem as possibilidades do município, e que o governo federal ofereça apoio às ações estaduais e municipais, assegurando o cumprimento dos princípios e diretrizes do SUS."

Respeitada a integralidade de atendimento, abrangida pela regionalização, cada ente público só é responsável pela execução dos respectivos planos de saúde, segundo a regra do art. 36 e seus parágrafos, da Lei Federal nº 8.080/1990^[4]:

"Ar. 36 (omissis)

§ 1º. Os planos de saúde serão a base das atividades e programações de cada nível de direção do Sistema Único de Saúde – SUS, e seu financiamento será previsto na respectiva proposta orçamentária."

Com efeito, a 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, instituindo o Sistema Único de Saúde (SUS), que em seu art. 7º estabelece que:

"Art. 7º. As ações e serviços públicos de saúde e os serviços privados contratados ou conveniados que integram o Sistema Único de Saúde (SUS) são desenvolvidos de acordo com as diretrizes previstas no art. 198 da Constituição Federal, prevendo ainda aos seguintes princípios:

- I - universalidade de acesso aos serviços de saúde em todos os níveis de assistência;
- II - integralidade de assistência, entendida como conjunto articulado e contínuo das ações e serviços preventivos e curativos, individuais e coletivos, exigidos para cada caso em todos os níveis de complexidade do sistema;
- III - preservação da autonomia das pessoas na defesa de sua integridade física e moral;
- IV - igualdade da assistência à saúde, sem preconceitos ou privilégios de qualquer espécie;
- V - direito à informação, às pessoas assistidas, sobre sua saúde;
- VI - divulgação de informações quanto ao potencial dos serviços de saúde e a sua utilização pelo usuário;
- VII - utilização da epidemiologia para o estabelecimento de prioridades, a alocação de recursos e a orientação programática;
- VIII - participação da comunidade;
- IX - descentralização político-administrativa, com direção única em cada esfera de governo:
 - a) ênfase na descentralização dos serviços para os municípios;
 - b) regionalização e hierarquização da rede de serviços de saúde;
 - X - integração em nível executivo das ações de saúde, meio ambiente e saneamento básico;
 - XI - conjugação dos recursos financeiros, tecnológicos, materiais e humanos da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios na prestação de serviços de assistência à saúde da população;
 - XII - capacidade de resolução dos serviços em todos os níveis de assistência;

XIII - organização dos serviços públicos de modo a evitar duplicidade de meios para fins idênticos;

XIV - organização de atendimento público específico e especializado para mulheres e vítimas de violência doméstica em geral, que garanta, entre outros, atendimento, acompanhamento psicológico e cirurgias plásticas reparadoras.”

Observa-se que a Lei 8.080/1990 definiu também as atribuições do Conselho Nacional do Secretários de Saúde (CONASS) e do Conselho Nacional das Secretarias Municipais de Saúde (CONASEMS), como entidades representativas dos entes estaduais e municipais para tratar de matérias referentes à saúde e declarados de utilidade pública e de relevante função social e estabeleceu que a Comissão Intergestores Tripartite é reconhecida como foro de negociação e pactuação entre gestores, quanto aos aspectos operacionais do Sistema Único de Saúde (SUS).

Essa Lei materializou a gestão tripartite do SUS, definindo as competências e atribuições do Governo Federal (pactuadas com o CONASS e o CONASEMS), dos estados, municípios e do Distrito Federal.

No âmbito do território, há a conformidade das Comissões Intergestores Bipartite (CIB), formadas paritariamente por representantes estaduais, indicados pelo secretário de estado de saúde, ou o próprio dirigente, e representantes das secretarias municipais de saúde, sendo esses indicados pelo Conselho de Secretários Municipais de Saúde (Cosems). Esse ambiente se constitui em espaço para negociação e pactuação entre os gestores estaduais e municipais, quanto aos aspectos operacionais do SUS.

Dessa forma, o SUS é um sistema hierarquizado e de gestão descentralizada, com suas competências variando com os níveis de atenção à saúde e as pactuações tripartites, inclusive quanto ao financiamento.

Assim, não importando a natureza jurídica dos prestadores de serviços, **a gestão da atenção básica (nível primário) é da competência de todos os municípios**. Registra-se que **a gestão da atenção especializada de média complexidade exclusiva (nível secundário), de municípios de maior porte e a de média e alta complexidade (nível terciário), de grandes municípios e dos estados**.

À esfera federal, compete a regulação do sistema (entre outras, regulamentação, auditoria, programas estratégicos, investimentos específicos, sistemas de informação nacionais, habilitações na alta complexidade de estabelecimentos de saúde indicados pelos gestores municipais e estaduais, vigilância sanitária e financiamento conforme as pactuações tripartites, realizadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT).

Nessa esteira, estados e municípios podem traçar diretrizes ou normas próprias, desde que não reduzam aquelas estabelecidas pela União. Aos estados, cabe organizar a atenção à saúde no seu respectivo território e contratar os serviços assistenciais de média e alta complexidade sob a sua gestão única do SUS, assim como a auditoria, a vigilância sanitária e, por exemplo, a execução de programas estratégicos.

E aos municípios, compete planejar, organizar, controlar, avaliar e executar as ações e serviços de saúde, no seu respectivo território, bem como, em acordos bipartites no âmbito da Comissão Intergestores Bipartite (CIB) em articulação com o conselho municipal, disponibilizar aos municípios os serviços assistenciais de média e de alta complexidade.

Em específico, ao município cabe a oferta e gestão obrigatórias da Atenção primária à Saúde (APS), que é o nível inicial de um sistema de serviços de saúde.

Destaca-se, por oportuno, que a organização do SUS pressupõe uma articulação estreita entre as esferas gestoras e as instâncias de negociação, **contudo, a gestão interfederativa não se confunde com o gerenciamento direto dos serviços de saúde, observar que a União não tem nem a competência, nem a atribuição de fazer a gestão ou ofertar serviços locais de saúde**.

Assim é que a Lei n.º 8.080/1990^[5] estabelece as competências e responsabilidades de cada ente federativo, a saber: (a) no artigo 15 trata das atribuições da União, dos Estados, do Distrito Federal e dos Municípios no âmbito das suas competências administrativas; (b) no art. 16 estabelece-se a competência da direção nacional do SUS, o Ministério da Saúde; (c) no art. 17 define-se a competência da direção estadual do SUS, as secretarias estaduais de saúde; (d) no art. 18 a competência da direção municipal do SUS, as secretarias municipais de saúde; e (e) art. 19 estabelece competência ao Distrito Federal das atribuições reservadas aos Estados e aos Municípios.

Em acréscimo, verifica-se que o mencionado normativo dispõe sobre o financiamento do SUS a responsabilidade pelo financiamento da saúde, segundo a legislação, deve ser compartilhada pelas três esferas de governo.

Em 2011, o Decreto nº 7.508^[6], de 28 de junho de 2011, regulamentou a Lei nº 8.080/1990^[7] e passou a dispor sobre a organização do SUS, **o planejamento, a assistência à saúde e a articulação interfederativa**. Cria as Regiões de Saúde, sendo estas instituídas pelo Estado em articulação com os seus municípios de forma que cada uma delas deva oferecer serviços de atenção primária, urgência e emergência, atenção ambulatorial especializada e hospitalar, atenção psicossocial e de vigilância à saúde, por meio da conjugação interfederativa de recursos. Assim, a regulamentação estabelece as responsabilidades dos entes federativos nas redes de atenção à saúde.

Dessa forma, **o Ministério da Saúde possui, como atribuição principal, a normatização, definição de políticas gerais e descentralização de recursos, cabendo aos gestores estaduais e municipais a alocação de recursos e assistência à saúde ao usuário final**, mediante ações definidas de acordo com suas próprias autonomias e discricionariedades de governo.

Essa competência de normatização, definição de políticas gerais e descentralização de recursos vai ao encontro do disposto no art. 47 da Lei nº 13.844/2019^[8], que não estabelece atuação executiva stricto sensu no atendimento à saúde ao usuário final:

“Art. 47. Constituem áreas de competência do Ministério da Saúde:

I - política nacional de saúde;

II - coordenação e fiscalização do Sistema Único de Saúde;

III - saúde ambiental e ações de promoção, de proteção e de recuperação da saúde individual e coletiva, inclusive a dos trabalhadores e a dos índios;

IV - informações de saúde;

V - insumos críticos para a saúde;

VI - ação preventiva em geral, vigilância e controle sanitário de fronteiras de portos marítimos, fluviais, lacustres e aéreos;

VII - vigilância de saúde, especialmente quanto a drogas, medicamentos e alimentos; e

VIII - pesquisa científica e tecnologia na área de saúde.”

Inferir que existe solidariedade passiva entre os entes da República, no caso da saúde, é entendimento desconforme com a Constituição,

mais especificamente, desconforme com as regras dos arts. 197 e 198 da CF, e, desconforme com as regras da Lei Federal nº 8.080/1990 – Lei Orgânica da Saúde - LOS.

O Supremo Tribunal Federal, por maioria do Plenário, referendou medida cautelar na Ação Direta de Inconstitucionalidade nº 6341 MC/DF, no sentido de reafirmar as competências delimitadas a cada um dos entes federados no âmbito SUS, quanto a legislar e adotar medidas sanitárias para enfrentamento a epidemia de COVID-19 no país.

"REFERENDO EM MEDIDA CAUTELAR EM AÇÃO DIRETA DA INCONSTITUCIONALIDADE. DIREITO CONSTITUCIONAL. DIREITO À SAÚDE. EMERGÊNCIA SANITÁRIA INTERNACIONAL. LEI 13.979^[9] DE 2020. **COMPETÊNCIA DOS ENTES FEDERADOS PARA LEGISLAR E ADOPTAR MEDIDAS SANITÁRIAS DE COMBATE À EPIDEMIA INTERNACIONAL.** HIERARQUIA DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE. COMPETÊNCIA COMUM. MEDIDA CAUTELAR PARCIALMENTE DEFERIDA.

1. A emergência internacional, reconhecida pela Organização Mundial da Saúde, não implica nem muito menos autoriza a outorga de discricionariedade sem controle ou sem contrapesos típicos do Estado Democrático de Direito. **As regras constitucionais não servem apenas para proteger a liberdade individual, mas também o exercício da racionalidade coletiva, isto é, da capacidade de coordenar as ações de forma eficiente.** O Estado Democrático de Direito implica o direito de examinar as razões governamentais e o direito de criticá-las. Os agentes públicos agem melhor, mesmo durante emergências, quando são obrigados a justificar suas ações.

2. O exercício da competência constitucional para as ações na área da saúde deve seguir parâmetros materiais específicos, a serem observados, por primeiro, pelas autoridades políticas. Como esses agentes públicos devem sempre justificar suas ações, é à luz delas que o controle a ser exercido pelos demais poderes tem lugar.

(...)

4. A diretriz constitucional da hierarquização, constante do caput do art. 198 não significou hierarquização entre os entes federados, mas comando único, dentro de cada um deles.

5. É preciso ler as normas que integram a Lei 13.979, de 2020, como decorrendo da competência própria da União para legislar sobre vigilância epidemiológica, nos termos da Lei Geral do SUS, Lei 8.080, de 1990. **O exercício da competência da União em nenhum momento diminuiu a competência própria dos demais entes da federação na realização de serviços de saúde, nem poderia, afinal, a diretriz constitucional é a de municipalizar esses serviços.**

6. **O direito à saúde é garantido por meio da obrigação dos Estados Partes de adotar medidas necessárias para prevenir e tratar as doenças epidêmicas e os entes públicos devem aderir às diretrizes da Organização Mundial da Saúde, não apenas por serem elas obrigatórias nos termos do Artigo 22 da Constituição da Organização Mundial da Saúde (Decreto 26.042, de 17 de dezembro de 1948), mas sobretudo porque contam com a expertise necessária para dar plena eficácia ao direito à saúde.**

7. Como a finalidade da atuação dos entes federativos é comum, a solução de conflitos sobre o exercício da competência deve pautar-se pela melhor realização do direito à saúde, amparada em evidências científicas e nas recomendações da Organização Mundial da Saúde.

8. Medida cautelar parcialmente concedida para dar interpretação conforme à Constituição ao § 9º do art. 3º da Lei 13.979, a fim de explicitar que, preservada a atribuição de cada esfera de governo, nos termos do inciso I do artigo 198 da Constituição, o Presidente da República poderá dispor, mediante decreto, sobre os serviços públicos e atividades essenciais.

O Tribunal, por maioria, referendou a medida cautelar deferida pelo Ministro Marco Aurélio (STF – ADI 6341 MC-Ref/DF, Relator: Ministro Marco Aurélio, Redator do Acórdão: Ministro Edson Fachin, Data de Julgamento: 15/04/2020, Tribunal Pleno, Data de Publicação: DJe 13/11/2020).

Diante do exposto, infere-se que a execução de ações e serviços de saúde se dão em âmbito local, sob a responsabilidade da autoridade pública de saúde estadual, municipal e distrital. A União, neste cenário, desempenha ações de espectro macro, mediante assistência financeira e técnica junto aos demais entes federados executores das políticas públicas de saúde, então previstas em seus respectivos planos.

2. Contexto da Pandemia

No ano de 2020, uma nova cepa da família dos coronavírus foi identificada na cidade de WUHAN, capital da província de Hubei na China, após o surgimento de casos de pneumonia, entre o final do ano de 2019 e início de 2020. Em janeiro de 2020, cientistas iniciaram as pesquisas e o novo coronavírus recebeu, inicialmente, a nomenclatura temporária de 2019-nCoV, até ter o nome oficial definido como Sars-CoV-2, que significa "síndrome respiratória aguda grave – coronavírus 2". A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a doença respiratória provocada pela infecção do novo coronavírus como "Covid-19", que resulta das palavras "corona", "vírus" e "doença" com indicação do ano em que surgiu (2019).

Os sintomas da Covid-19 se assemelham aos de resfriados e gripes, como espirros, tosse, coriza e febre, em situações brandas. Entretanto, as infecções mais severas podem desencadear pneumonia, insuficiência respiratória aguda, lesões pulmonares, neurológicas, vasculares e muitas vezes óbito. Diante dessa identificação, a OMS declarou, em 30 de janeiro de 2020, Emergência em Saúde Pública de Importância Internacional devido ao novo coronavírus (Sars-CoV-2). Com o alto índice de disseminação, medidas iniciais de controle foram determinadas por autoridades, mas rapidamente o coronavírus se espalhou por outros países e continentes ao redor do globo, tornando-os novos epicentros da Covid-19.

Considerando a declaração da OMS e a alta complexidade da doença, no Brasil reconheceu-se que haveria demanda de esforços conjuntos de todo o Sistema Único de Saúde (SUS) para a identificação da etiologia dessas ocorrências e adoção de medidas proporcionais e restritas aos riscos. Dessa forma, o Ministério da Saúde (MS), por meio da Portaria nº 188^[10], de 3 de fevereiro de 2020, declarou Emergência em Saúde Pública de importância Nacional (ESPIN) em decorrência da Infecção Humana pelo novo coronavírus (2019-nCoV).

A Constituição Federal (CF), de 1988^[11], estabelece, no seu artigo 196, que a saúde é direito de todos e dever do Estado, que deve agir por intermédio das políticas sociais e econômicas, visando à redução do risco, à melhoria da qualidade de vida, à dignidade e, possibilitando a oportunidade de minimização de doenças e de outros agravos pelo acesso universal e igualitário às ações e serviços de promoção da saúde, proteção e recuperação.

O direito constitucional de promoção à saúde foi regulamentado pela Lei nº 8.080^[12], de 19 de setembro de 1990 que, dentre outras ações, estabeleceu o Sistema Único de Saúde (SUS) estruturado de forma a garantir a assistência terapêutica integral, inclusive Assistência Farmacêutica, mediante a implantação de políticas públicas. Em cumprimento aos dispositivos legais citados, a Assistência Farmacêutica no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) está fundamentada nos seguintes preceitos legais:

- Política Nacional de Medicamentos - Portaria de Consolidação GM/MS nº 02/2017^[13], de

28 de setembro de 2017, a qual constitui-se como parte essencial da Política Nacional de Saúde, como elemento fundamental para a efetiva implementação de ações capazes de promover a melhoria das condições da assistência à saúde da população. Possui objetivo de garantir a necessária segurança, eficácia e qualidade dos medicamentos, a promoção do uso racional e o acesso da população àqueles considerados essenciais;

- Política Nacional de Assistência Farmacêutica (PNAF), aprovada por meio da Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 338^[14], de 06 de maio de 2004, que define a assistência farmacêutica como um conjunto de ações voltadas à saúde, tanto individual como coletiva, tendo o medicamento como insumo essencial e visando seu acesso e uso racional.

Complementarmente a PNAF, a Lei nº 12.401^[15], de 28 de abril de 2011, definiu o entendimento de que a assistência farmacêutica consiste na oferta, pelo SUS, de medicamentos e produtos de interesse para a saúde em conformidade com os protocolos clínicos, além da oferta de procedimentos terapêuticos, em regime domiciliar, ambulatorial e hospitalar constantes de tabelas elaboradas pelo gestor federal do SUS.

O Decreto nº 7.508^[16], de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080^[17], de 19 de setembro de 1990, dispõe que "a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) compreende a seleção e a padronização de medicamentos indicados para atendimento de doenças ou de agravos no âmbito do SUS". A RENAME é apresentada conforme definido na Resolução da Comissão Intergestores Tripartite (CIT) nº 1^[18], de 17 de janeiro de 2012, em cinco anexos: I – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Básico; II – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Estratégico; III – Relação Nacional de Medicamentos do Componente Especializado; IV – Relação Nacional de Insumos; V – Relação Nacional de Medicamentos de Uso Hospitalar.

A Cloroquina 150mg faz parte do elenco do Anexo II da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME, cujos medicamentos e insumos são financiados pelo Ministério da Saúde, no âmbito do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica. Neste sentido, **o medicamento em questão é adquirido há vários anos pelo ministério da saúde para atendimento ao Programa da Malária.**

Publicações do início da pandemia, traziam dados preliminares sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com Covid-19^[19].

Adicionalmente, algumas **publicações científicas internacionais apontavam** que esses fármacos podiam inibir a replicação de SARS COV, por meio da glicosilação terminal da Enzima Conversora de Angiotensina 2, produzida pelos vasos pulmonares, que pode afetar negativamente a ligação do vírus ao receptor^[20].

Com o avanço da pandemia e das pesquisas nos diversos países, à época, e os apontamentos para a utilização da cloroquina e hidroxicloroquina em pacientes com Covid-19, o Ministério da Saúde se deparou com o aumento na demanda por esses medicamentos, uma vez que **vários hospitais já vinham utilizando tais medicamentos em caráter off-label, e muitos médicos já vinham os prescrevendo.** Destaca-se que houve **forte demanda por esses medicamentos também no mercado privado**, o que levou a Anvisa a os enquadrar no rol de medicamentos de controle especial, em 20/03/2020 (RDC nº 351^[21], de 20/03/2020).

Naquela altura, **diversas instituições nacionais e internacionais** preconizavam o uso da cloroquina ou da hidroxicloroquina em pacientes com diagnóstico de Covid-19, e a própria **Organização Mundial de Saúde** acompanhava os estudos em andamento, haja vista que não existia terapia farmacológica específica para o tratamento dessa nova virose.

Acrescenta-se ainda o fato de que, naquele momento, este Ministério da Saúde **recebeu formalmente algumas manifestações de entidades representativas de caráter nacional**, como o Conselho Federal de Medicina, Sociedade Brasileira de Cancerologia e do próprio Ministério Público Federal – Procuradoria da República em Minas Gerais, através da Ação Civil Pública nº 1006407-76.2020.4.01.3803, que tramitou perante a 3ª Vara Federal Cível e Criminal da SSJ de Uberlândia-MG, na qual se requer entre outros pedidos:

Ordene à UNIÃO e ao ESTADO DE MINAS GERAIS que, no âmbito das suas competências administrativas, nas unidades públicas de saúde, sob sua coordenação, supervisão ou gestão, tomem as providências necessárias e adequadas, **a fim de garantir aos pacientes do COVID-19 que recebem tratamento ambulatorial precoce**, coerente com diagnóstico clínico, mediante dispensação de medicamentos recomendados, **inclusive cloroquina, hidroxicloroquina, azitromicina, ivermectina e adjuvantes, conforme prescrição médica, de conformidade com as "orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19", veiculadas pelo Ministério da Saúde.**

Neste contexto, dada a disponibilidade do medicamento no almoxarifado do Ministério da Saúde, a distribuição de cloroquina 150 mg **ocorreu a partir das solicitações dos gestores estaduais e municipais de saúde.**

3. "Tratamento Precoce"

No contexto da COVID-19, o atendimento ou tratamento precoce é aquele feito o quanto antes perante um caso de suspeita da doença ou de sua confirmação. Pode ser diagnosticado clínica ou laboratorialmente.

A denominação do tratamento como precoce deve ser compreendida em seu contexto histórico, lembrando o início da pandemia. Em razão do desconhecimento da doença a nível mundial, a primeira orientação do Ministério da Saúde, era a de que o paciente com suspeita de COVID-19 ou qualquer outra síndrome gripal aguda permanecesse em casa, procurando o serviço médico somente caso sentisse "falta de ar" (dispneia). Essa orientação ocorreu com o objetivo de evitar um possível colapso do sistema de saúde, caso houvesse uma grande corrida em busca de atendimentos.

Com a curva de aprendizagem que demonstrou o insucesso desta orientação no combate a pandemia, sobretudo pela ocorrência de óbitos sem atendimento médico tempestivo, muitos dos quais ocorreram nas residências e acabaram por contaminar o restante dos familiares, a orientação inicial foi revisada, como qualquer outro ato da administração pública deve ser revisado.

Embora a expressão tratamento precoce tenha sofrido uma série de **incompreensões**, seu significado nada mais é do que realizar o que se denomina de prevenção secundária.

A prevenção secundária e a terciária, quando oportunamente empregadas, agem no rápido diagnóstico e tratamento da doença, identificando riscos e realizando o diagnóstico diferencial para evitar o agravamento não somente da COVID-19 – se possível –, mas também das demais doenças eventualmente diagnosticáveis. O tratamento precoce, que demonstra uma multiplicidade de formas e resultados de diversos níveis científicos de qualidade, tem o potencial de reduzir o risco de evolução para a doença grave. Caso o paciente evolua para fases mais graves da doença, a terapia a ser adotada deve ser adaptada, incluindo medicamentos e medidas mais complexas

para lidar com elementos inflamatórios e trombóticos que podem comprometer o prognóstico e gerar graves sequelas. Uma prevenção secundária adequada fará o diagnóstico e o tratamento com a maior celeridade possível, podendo utilizar diversos meios além do juízo clínico, como exames laboratoriais e exames de imagem.

Os passos que integram o atendimento à saúde incluem a prevenção, o diagnóstico, a terapêutica, a recuperação e a reabilitação. A terapêutica, ao tratamento, é justamente o conjunto de ações destinadas a proteger, manter ou restabelecer a saúde do paciente. O tratamento pode ser definido como:

(...) a ação ou conjunto de ações destinadas a proteger, manter ou restabelecer a saúde do paciente. Pode ser medicamentosa, cirúrgica, dietética, fisioterápica ou de qualquer outra natureza preconizada pelas ciências da saúde. Muitas vezes associam-se duas ou mais dessas ações para obter melhores resultados. [22]

No contexto da COVID-19, o tratamento precoce **pode** ser considerado de imediato, perante um caso de forte suspeita por meio do diagnóstico clínico, mesmo que não possua ainda a confirmação laboratorial. Em uma doença que pode agravar em poucos dias, levando os pacientes a graves sequelas ou à morte, a oportunidade de intervir positivamente conforme os ditames técnicos, profissionais e morais dos responsáveis pela assistência à saúde é preciosa e fugaz. Oportunizar ao paciente o encontro terapêutico em tempo hábil para aumentar as chances de salvar sua vida consiste em ato importante e até mesmo humanitário, enquanto que negar-lhe assistência rápida e, portanto, oportuna, poderá acarretar consequências graves e irreversíveis.

Importa ressaltar que o tempo necessário para confirmar casos clínicos por meio de exames laboratoriais sofreu impacto negativo nos primeiros meses da pandemia devido às necessidades de aprimoramento logístico na rede de laboratórios brasileiros, que muitas vezes demoravam dias para oferecer um resultado, ressaltando o valor de um diagnóstico oportuno muitas vezes feito em bases clínicas e epidemiológicas.

A noção de tratamento, ato inerente da assistência à saúde, pode variar desde um ato médico contido na relação terapêutica entre médico e paciente até uma concepção mais sistêmica e complexa, como a que ocorre no Projeto Terapêutico Singular, que

(...) é um conjunto de propostas de condutas terapêuticas articuladas, para um sujeito individual ou coletivo, resultado da discussão coletiva de uma equipe interdisciplinar, com apoio matricial se necessário. [23]

Ademais, a baixa especificidade dos sintomas poderia gerar confusão com outras doenças que se manifestam inicialmente de forma semelhante, o que ressalta a importância de um atendimento não somente para a intervenção precoce voltada ao tratamento da COVID-19 e de suas complicações conforme a autonomia profissional, mas também para o possível diagnóstico e tratamento de outras condições de saúde que, ao evoluir, poderiam comprometer o estado de saúde do paciente ou até mesmo matá-lo, como poderia ocorrer em um caso de meningite ou pneumonia bacteriana.

Em resumo, os objetivos do Tratamento Precoce são:

1. Maximizar o benefício a ser oferecido ao paciente;
2. Realizar o diagnóstico diferencial entre COVID-19 e outras doenças;
3. Intervir o quanto antes para mudar a evolução de COVID-19 ou outras doenças;
4. Acolher o paciente e oferecer amparo e segurança, inclusive com impactos sobre a saúde mental, o medo e a insegurança do paciente e suas famílias;
5. Corrigir orientações anteriores que mantinham o paciente em casa até evoluir de forma muito perigosa para sua vida.

O tratamento precoce é estratégia sanitária de vital importância para a preservação do maior número de vidas. Nesse contexto, é princípio básico da medicina dispensar tratamento no estágio inicial da doença, quando há maior chance de cura e menores taxas de complicações, o que prestigia a dignidade humana.

4. Uso OFF-LABEL – Conceito e Contexto no Brasil

A respeito do tema, conforme o Parecer CFM de nº 55 [24], de 9 de dezembro 2016 (CFM, 2016), pela distribuição de competências operada pela ordem jurídica, **não cabe a Anvisa regular a atividade dos médicos**, cabendo a estes decidir o que é mais adequado para o seu paciente levando em conta todas as circunstâncias do caso concreto.

As hipóteses mais comuns que podem ser tomadas como off-label possuem algumas das seguintes circunstâncias, basicamente previstas na RDC de nº 09 [25], de 20 de fevereiro 2015, no parágrafo único do artigo 2º, in verbis:

Possui indicações diferentes daquelas que constam na bula do medicamento;

- Usado em posologias não comuns;

- A via de administração do medicamento é diferente da preconizada;

- A administração ocorre em faixas etárias para as quais o medicamento não foi testado;

- A administração do medicamento é feita para tratamento de doenças que não foram estudadas;

- Indicação terapêutica é diferente da aprovada para o medicamento;

- Administração de formulações extemporâneas ou de doses elaboradas a partir de especialidades farmacêuticas registradas;

- Uso de medicamentos importados e substâncias químicas sem grau farmacêutico.

Havendo uma ou mais das características acima na prescrição médica a mesma estará enquadrada dentro do conceito de medicamento off-label.

Como se pode conferir a partir da manifestação da Anvisa acerca do tema, por intermédio de comunicado obtido no Portal da agência (ANEXO C), **o uso off-label de medicamentos não pode ser considerado ilegal**, e muitas vezes pode ser até clinicamente apropriado, especialmente naquelas situações limites, nas quais foram tentadas várias alternativas terapêuticas sem sucesso e para as quais o médico pode visualizar potenciais benefícios que superem os riscos do uso de medicamento sem conclusão de segurança e eficácia para o fim que se está indicando.

Demais de toda esta circunstância que condiciona o ato médico na prescrição off-label, e, por conseguinte, a sua associação ao uso à revelia da aprovação e autorização do órgão sanitário, existe norma prevendo a possibilidade de excepcionalidade fora da regra geral sanitário do registro como condição, que é a advinda do artigo 21, do Decreto de nº 8.077 [26], de 14 de

agosto de 2013.

Situação exemplar da possibilidade ditada pelo artigo 21, do Decreto de nº 8.077^[27], de 14 de agosto de 2013, acima transcrito, é a do medicamento Avastin (Bevacizumabe), cuja autorização se deu por intermédio da RDC de nº 111, de 6 de setembro 2016 (ANVISA).

A autorização excepcional da Anvisa no caso do medicamento AVASTIN buscou atender ao critério de um **mínimo de evidências e justificativas científicas** que se exige para a hipótese de prescrição off-label, haja vista que, mesmo tendo se dado sem a ordinária comprovação de segurança e eficácia (RDC de nº 09^[28], de 20 de fevereiro de 2015; RDC de nº 55^[29], de 11 de dezembro 2015; e RDC de nº 60^[30], de 10 de outubro de 2014), houve análise de dados e informações que sustentavam minimamente a alternativa terapêutica.

O uso de medicamentos perpassa um processo de registro que requer a demonstração, juntos aos órgãos reguladores, de documentação comprobatória de segurança e eficácia, de modo a permitir a delimitação do uso, que se costuma dizer como uso segundo o constante em bula. Quando o profissional médico decide por uso fora das prescrições constantes da bula do medicamento há o advento da situação do uso off-label, representado, portanto, por um **ato médico**, cuja regulação é de competência exclusiva do Conselho Federal de Medicina que já se posicionou inequivocadamente por diversas vezes a favor da autonomia do profissional médico nessas questões.

De forma simplificada, off-label é o uso de medicamentos de forma não prevista na bula, nas seguintes situações: para outra doença, em dose diferente, em faixa etária diferente, por outra via de administração ou em formulação terapêutica alternativa. O registro de uma bula ocorre no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Em situações críticas, de emergência ou em doenças raras, por exemplo, o uso off-label tem maiores chances de ocorrer^[31].

Situações limites podem justificar a alternativa off-label como aquela que visa a preservar o bem maior de toda ordem jurídica: **a vida**.

O uso em caráter off-label, algo bem descrito na medicina e que ocorre dentro de parâmetros éticos e técnicos, **ocorreu em diversos lugares do mundo durante a pandemia**, inclusive sendo protocolado por instituições diversas.

Cabe reforçar que compete exclusivamente ao Conselho Federal de Medicina se pronunciar sobre tais aspectos profissionais e éticos da profissão médica, conforme o artigo 7º da Lei nº 12.842/2013^[32]:

Art. 7º: Compreende-se entre as competências do Conselho Federal de Medicina editar normas para definir o caráter experimental de procedimentos em Medicina, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos.^[33]

O cenário de 2020 trouxe uma doença potencialmente letal e desconhecida, trouxe também a possibilidade de utilizar medicamentos cujos efeitos adversos eram conhecidos há décadas e cujos possíveis efeitos no combate a infecções virais já era pesquisado em diversas situações.

No SUS, dos 99 PCDT (Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas do SUS), até fevereiro de 2021, 73 continham pelo menos uma forma de medicamento em uso off-label. Dessa forma, não é de se estranhar que tanto o Conselho Federal de Medicina quanto Conselhos Regionais de Medicina (Sergipe e Rio Grande do Norte) preconizem prescrições off-label. Logo, conclui-se que a utilização de medicamentos em caráter off-label **é um elemento cotidiano da prática médica**, inclusive no sistema público de saúde.^[34]

Até o registro de medicamentos na ANVISA com indicação em bula para uso no tratamento da COVID-19, **todos os medicamentos prescritos para o tratamento ocorreram em caráter off-label**: Dipirona, Ibuprofeno, Dexametasona, Metilprednisolona (solumedrol), Tocilizumabe, Hidroxicloroquina, Soro Convalescente, Ivermectina, Nitazoxanida, Anticoagulantes, Budesonida, Imunoglobulina etc. Mesmo nas diretrizes terapêuticas para tratamento farmacológico hospitalar contra a COVID-19, em produção pelo SUS no âmbito da CONITEC, diversos medicamentos Off-Label são citados.^[35]

A ANVISA quando se pronunciou sobre não haver tratamento contra a COVID-19, o fez com base em suas competências regimentais, que permitem falar do que foi incluído em bula por laboratórios que passam por processos milionários de pesquisa e regulação para, então, enviar dossiês à ANVISA em busca de novos registros.

É até mesmo irreal desejar que laboratórios invistam tempo e elevadíssimos recursos em medicamentos antigos, sem patente e baratos que dificilmente darão o retorno econômico capaz de gerar sustentabilidade à empresa.

Uma pesquisa para registrar o uso de um medicamento na ANVISA tem o caráter muito mais rigoroso e exige muito mais recursos financeiros do que uma pesquisa acadêmica simples, mesmo que ambas forneçam evidências. Requer, também, uma empresa que o faça buscando o devido registro de um medicamento para uma condição, muitas vezes contratando uma CRO (Contract Research Organization), que dá suporte para pesquisas da indústria farmacêutica, em biotecnologia ou em equipamentos médicos.

Em termos éticos, o off-label é **reconhecido de forma inequívoca** na Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial, citada em material do Conselho Federal de Medicina (Ofício Nº 848.2021 e Processo-Consulta CFM Nº 8/2020 – Parecer CFM Nº 4/2020^[36] – Arquivos 03 e 04 Off-Label). Seu uso prevê a possibilidade de utilizar terapias sem comprovação científica, desde que determinado pelo médico responsável e em comum acordo com o paciente, que sejam explicitados todos os riscos envolvidos e que não haja terapia específica para o desfecho buscado.

Nesse sentido, prevê o disposto no parágrafo 32 da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial^[37]:

No tratamento de um paciente, quando métodos profiláticos, diagnósticos e terapêuticos comprovados não existirem ou forem ineficazes, o médico com o consentimento informado do paciente, deverá ser livre para utilizar medidas profiláticas, diagnósticas e terapêuticas não comprovadas ou inovadoras, se, em seu julgamento, estas oferecerem a esperança de salvar a vida, restabelecer a saúde e aliviar o sofrimento.

Na perspectiva técnica, o uso off-label atende às expectativas da Medicina Baseada em Evidências (MBE), ainda mais em tempos tão críticos que evidenciam uma situação emergencial de caráter global com milhares de mortes, todos os meses, há mais de um ano. Os elementos da MBE são: melhores evidências disponíveis, experiência profissional e valores éticos envolvidos.

O uso off-label da cloroquina e da hidroxicloroquina **é reconhecido** primeiramente pelo Conselho Federal de Medicina - CFM e consolidado profissional e eticamente por outros conselhos profissionais como o CREMERN e o CREMESE, que publicaram esquemas terapêuticos diversos,

inclusive, com outros medicamentos.

Por oportuno, ressalta-se que são os conselhos que detêm a competência para ditar conduta em termos éticos e profissionais.

Assim, o Conselho Federal de Medicina, no Parecer nº 04/2020, **reforça** que a prescrição dos referidos medicamentos fica **"a critério do médico assistente, em decisão compartilhada com o paciente, sendo ele 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"**.

Em resposta ao Requerimento 630/2021 – CPI PANDEMIA do Senado Federal, o Conselho Federal de Medicina, em seu Ofício 1314/2021 – CFM/GABIN datado de 15 de junho de 2021^[38], assim se manifestou:

"Isto posto, reiteramos o posicionamento desta autarquia quanto ao disposto no Parecer CFM n. 04/2020, onde são exaltados a autonomia do médico e do paciente e os benefícios decorrentes dessa equação. Motivo pelo qual, acerca do referido parecer, informamos que – como já expresse – lamentavelmente não há mudança concreta e objetiva quanto a tratamentos cientificamente comprovados em face do COVID-19.

Portanto, até que a realidade fática venha a ser alterada, faz-se possível a utilização de medicamentos e procedimentos em caráter off-label, nos termos do Parecer CFM n. 04/2020 e da Declaração de Helsinque. Isto, sob pena dos pacientes ficarem – na prática – sem qualquer outra terapia medicamentosa. Fazer o bem, esse é o propósito, nunca o mal" (g. nosso).

No primeiro semestre de 2020, muitos serviços médicos e diversos países no mundo inteiro utilizaram esquemas terapêuticos considerando a prescrição de medicamentos reposicionados como Cloroquina, Hidroxicloroquina, Azitromicina e Ivermectina. Muitos desses relatos percorreram o mundo.

Tais relatos motivaram gestores e profissionais a **adotar esquemas terapêuticos de caráter off-label** como foi feito, por exemplo, na Secretaria Estadual do Amapá e na Prefeitura Municipal de Porto Feliz em São Paulo.

No contexto da garantia social do direito à saúde é que se insere a questão específica dos medicamentos, seja no que tange à assistência farmacêutica ou seja no que toca à própria possibilidade de serem produzidos e colocados para consumo.

Assim, o texto constitucional, quando articulado de forma sistêmica e racional, não apenas autoriza, mas mesmo demanda do Estado brasileiro o desenho e a implementação de políticas públicas para a regulação de atividades potencialmente lesivas à saúde, no intuito de "reduzir o risco de doença e de outros agravos", bem como de protegê-la, promovê-la e recuperá-la.

5. Ações do Ministério da Saúde no contexto da pandemia, frente ao uso off-label

Desde o início da pandemia, o uso em caráter off-label ocorreu em diversas instituições e países.

Diante das publicações científicas e do risco de automedicação e utilização de doses inadequadas, como aquelas utilizadas no estudo de Manaus publicado no JAMA, foi necessário publicar uma série de informações, fornecendo também acesso a medicamentos pelos gestores que demandassem auxílio do Ministério da Saúde quando possível.

Uma forma de lidar com as evidências científicas foi publicar informes diários ou semanais de evidências que, posteriormente, devido ao crescente número de publicações e sua complexidade, foram recolhidas em um portal eletrônico.

Diversas notas técnicas e estudos sobre evidências foram produzidos a nível de Ministério da Saúde e seus colaboradores, com o intuito de **monitorar o cenário científico e acadêmico e checar a qualidade de evidências disponíveis na literatura**.

No início do combate à pandemia, foram publicadas notas informativas por parte do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF), na Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde do Brasil, para uso, a critério médico, o medicamento cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves, em pacientes hospitalizados, sem que outras medidas de suporte sejam preteridas em seu favor. A presente medida considera que não existe outro tratamento específico eficaz disponível até o momento. Importante ressaltar que há dezenas de estudos clínicos nacionais e internacionais em andamento, avaliando a eficácia e segurança de cloroquina/hidroxicloroquina para infecção por COVID-19, bem como outros medicamentos, e, portanto, essa medida poderá ser modificada a qualquer momento, a depender de novas evidências científicas. A PRODUÇÃO DE EVIDÊNCIAS CIENTÍFICAS foi MONITORADA PELO Departamento de Ciência e Tecnologia (DECIT) DA SCTIE.

Com a publicação de novos artigos científicos, com o uso de medicamentos reposicionados por diversos serviços de saúde em pacientes ainda nos estágio iniciais da doença e diante da **necessidade de ajustar as orientações reforçando doses seguras**, novas notas informativas foram publicadas pelo Ministério da Saúde, **com a participação de todas as Secretarias Finalísticas da pasta**, por meio da ação conjunta de Secretários Nacionais no âmbito do Centro de Operações de Emergência (COE), localizado na Secretaria Executiva.

Vê-se, portanto, não somente a dinamicidade do cenário vivido, mas também, da resposta necessária para cada momento da pandemia.

O uso compassivo, como a própria nomenclatura sugere, caracteriza-se como o fornecimento por compaixão, em situações graves e limites e para as quais não se visualiza cientificamente alternativas terapêuticas disponíveis^[39].

Em plena pandemia, com o coronavírus alcançando cada vez mais um número maior de infectados, a população brasileira enfrenta, de um lado, o receio da contaminação e, do outro, a ausência de medicamentos bem estabelecidos e protocolados para o efetivo combate.

Assim o médico, no âmbito da sua responsabilidade e autonomia profissional e respeitando a vontade do paciente, pode prescrever em caráter off-label.

Atualmente, o Conselho Federal de Medicina, integrando conhecimentos científicos, éticos e tecnológicos a serviço do paciente, **deixou a critério do profissional a indicação** de tratamento medicamentoso precoce, com a utilização da cloroquina e da hidroxicloroquina, ambas já reconhecidas como uso compassivo.

No caso específico, sobre a cloroquina ou seu análogo

farmacológico hidroxiquina, o médico **pode prescrevê-la** informando ao paciente que o medicamento ainda não goza de eficácia comprovada e também deve informar a respeito de possíveis efeitos colaterais eventuais.

Importa ter claro que o uso off-label, embora não ilegal, deve ser considerado como opção terapêutica limite e sempre revestida de cuidados éticos e científicos muito bem justificados e demonstrados pelo médico.

O foco inconcusso deve ser, única e exclusivamente, a proteção da vida em uma oportunidade breve de ação mediante parâmetros técnicos, éticos e científicos disponíveis, distanciando-se de propósitos especulativos puramente teóricos e/ou acadêmicos e impermeável a possíveis influências mercadológicas, estabelecendo a ação terapêutica em princípios fundamentais como a beneficência, a não-maleficência, a justiça e a autonomia, em um contexto de responsabilidade.

6. Uso OFF-LABEL de Medicamentos em Outros Países

Em outros países a situação geral também tem, basicamente, o mesmo perfil e orientação da legislação brasileira, dado que, como já pontuado, **não se regula** o off-label em si, mas apenas os contornos do ato médico que se define pelo mesmo.

A guisa de exemplificação utiliza-se como paralelo os Estados Unidos da América, cuja regulação sanitária de medicamentos está a cargo do FDA e que se constitui referência internacional na sua área de atuação.

Na linha de buscar paralelismo com outra autoridade regulatória com bastante evidência e peso internacional, também se utiliza dados do EMA, mais especificamente de dois países que estão sob a influência do mesmo, que são a Itália e a França. A opção regional pelas autoridades sanitárias destes países se dá porque têm protagonismo em face das demais autoridades europeias, de modo que trazem maiores elementos para o presente trabalho.

A exemplo da maioria dos países pesquisados, os Estados Unidos adotam iniciativas voltadas à orientação e esclarecimentos sobre o uso off-label e medidas que viabilizam o acesso às informações e dados científicos específicos sobre determinada indicação off-label, por parte de qualquer cidadão americano. O Código Federal de Regulação (CFR) dos Estados Unidos trata da disseminação de informações sobre indicações não aprovadas referentes a medicamentos biológicos e produtos para saúde comercializados (Título 21, Capítulo I, Subcapítulo A Parte 99). As informações são dirigidas ou oferecidas a profissionais de saúde, agências de saúde, agência de governo federal ou estadual. As informações poderão ser fornecidas pelo fabricante – desde que seja de um medicamento aprovado pelo FDA – artigos revisados por especialistas qualificados e que demonstrem a segurança e eficácia do fármaco. Todas as evidências favoráveis e desfavoráveis devem fazer parte do conjunto de artigos a ser avaliado, cujos estudos devem ter sido conduzidos pelo fabricante do medicamento^[40].

No Brasil e nos EUA os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição.

Na Itália, a Lei nº 648/1996^[41] é o principal instrumento legal que trata do uso off-label de medicamentos. Essa lei estabelece que na ausência de uma alternativa terapêutica válida, o Serviço Nacional de Saúde poderá reembolsar pelo uso de medicamentos inovadores que: tenham sido aprovados em outros estados membros da Europa, mas não na Itália; que ainda não tenham sido autorizados pela agência italiana, mas estão sendo estudados em ensaios clínicos; e, fármacos para serem utilizados para uma indicação diferente daquela aprovada. A agência farmacêutica italiana (Agência Italiana del Farmaco "AIFA") mantém e atualiza periodicamente uma lista de todos os medicamentos que podem ser reembolsados pelo Serviço Nacional de Saúde, a chamada "Lista 648". Por força da referida legislação, os profissionais de saúde podem prescrever medicamentos incluídos nessa lista para uso off-label e obter o reembolso do Serviço Nacional de Saúde. Esta legislação é peculiar para o sistema italiano, bem como para outros países em que o uso off-label é permitido, mas não reembolsado.

A possibilidade de obter o reembolso de medicamentos está sujeita à sua inclusão na lista 648, após avaliação da agência regulatória italiana (AIFA) quanto ao custo e efetividade, acessibilidade e adequação. Importante ressaltar que com base na legislação italiana, permite-se o reembolso de um medicamento off-label, mesmo se já existir alternativa terapêutica, mas que essa alternativa tenha um preço maior, explicitando assim um critério custo-efetividade.

O que se observa, portanto, é que em vários países os órgãos de vigilância sanitária de produtos não têm competência legal para intervir na prática médica em si e não podem restringir a prescrição off-label para além das ações educativas. Dentro do processo regulatório, a indicação de uso é um desfecho a partir do qual se determina segurança e eficácia mínimas para comercialização, mas não é fator restritivo prático, o que não exige os profissionais de ações legais por responsabilidade civil. As ações públicas para restringir o uso off-label são mais frequentes no controle à divulgação e incentivo desse tipo de uso à comunidade médica. O uso "off-label" é uma conta de risco-benefício feito pelo clínico assistente e que tem prós e contras descritos na literatura.

Por outro lado, associações médicas mostram uma tendência de **aceitar o uso off-label** como uma prática necessária, incorporada em protocolos e diretrizes, representando consenso de especialistas de diversas áreas sobre procedimentos terapêuticos recomendáveis para condições determinadas, não esgotando as possibilidades de tratamento àquelas descritas, mas sim sugerindo-as como as melhores estabelecidas. Entretanto, o sistema de análise, tanto pelas comissões de inclusão em listas governamentais, quanto em protocolos de sociedades de especialistas, se baseia fortemente em análise de literatura publicada em periódicos com corpo editorial independente e com revisão por pares (peer-reviewed), o que não isenta ambos os lados de introduzir um viés do qual este sistema não está imune^[42].

7. Uso de Antimaláricos no Início da Pandemia

A hidroxiquina possui 65 anos de utilização e foi utilizada originalmente para combater a malária. Com o passar do tempo, descobriram que também era útil contra Artrite Reumatoide e Lúpus Eritematoso Sistêmico.

A ideia de usar hidroxiquina em infecções virais por coronavírus **não foi novidade**. Em 2005, Martin Vincent e seus colaboradores já publicavam que a Cloroquina é um **potente inibidor** da síndrome respiratória aguda causada pelo antigo Coronavírus. É claro que isso fora observado contra a forma anterior do vírus, que ameaçou se espalhar em 2003, mas era uma informação que não podia ser negligenciada.

Desde o início de 2020, na China, já existia o relato de que antimalárico **poderia ser útil** contra o vírus, conforme publicado em 19 de fevereiro de 2020.

Em **17 de março de 2020**, no início da crise, foram divulgadas informações em caráter de pré-publicação sobre a possibilidade de terapia farmacológica contra a COVID-19 utilizando Hidroxicloroquina e Azitromicina por Gautret e Didier Raoult. Essas informações foram posteriormente publicadas.

Didier Raoult é um dos maiores pesquisadores mundiais na área de doenças transmissíveis, um dos mais citados cientificamente no mundo inteiro, com mais de 3.000 artigos científicos publicados^[43].

No início de abril de 2020, após constatação de que baixos níveis de zinco pareciam estar relacionados com formas mais graves da doença, diversos médicos incluíram zinco à administração de Hidroxicloroquina e Azitromicina.

Desde então o cenário evoluiu, com o uso off-label e a pesquisa de diversas outras substâncias incluindo ivermectina, nitazoxanida, antiandrógenos, fluvoxamina, budesonida inalatória, tofacitinibe, tocilizumabe, antiandrógenos, anticorpos monoclonais etc.

8. Posicionamento das Entidades e Instituições ao Longo do Tempo

Em **22 de maio** foi publicado um trabalho no periódico Lancet concluindo que hidroxicloroquina aumentava o risco de morte. Com base nesse artigo, a Organização Mundial de Saúde, em **25 de maio** de 2020, interrompeu grandes estudos em realização. Dois estudos que mostravam efeitos positivos em seus resultados parciais, inclusive, foram cancelados (Hycovid e Discovery). Contudo, foi comprovado que esse estudo publicado no Lancet, que motivou a OMS a recomendar contra novas pesquisas, **utilizava dados inexistentes** e, portanto, **foi removido do periódico**, gerando um escândalo científico internacional.

Países se posicionaram instituindo protocolos e recomendações diversas, assim como diversas instituições. Índia, por exemplo, em seu protocolo atualizado de **17 de maio** de 2021, exibe tanto Hidroxicloroquina quanto Ivermectina como **possibilidade de uso** em caráter off-label. Cuba incluiu também o uso de medicamentos off-label. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Infectologia, por exemplo, não indicou Hidroxicloroquina ou Ivermectina, mas recomendou dexametasona.

O Conselho Federal de Medicina **emitiu parecer** sobre uso off-label e alguns conselhos regionais (Sergipe e Rio Grande do Norte) emitiram informações sobre esquemas terapêuticos com doses seguras, respeitando a autonomia profissional.

Vários países têm recomendado, de alguma forma, a medicação cloroquina ou seu análogo hidroxicloroquina, isoladamente ou em combinação com adjuvantes, para tratar pacientes infectados pelo COVID-19. Entre eles: Países Baixos, Irã, Bélgica, Itália (Lombardia), França, Índia, Congo, Marrocos, Romênia, Argélia, Rússia, Angola, Quênia, Comunidade Econômica dos Estados da África Ocidental (composta por quinze países-membros), Tunísia e Israel^[44].

9. Risco de Desabastecimento

Sabe-se que com o avanço da pandemia, houve um aumento no consumo da Hidroxicloroquina e da Cloroquina gerado pela prescrição em caráter off-label, ocasionando a potencial redução da oferta por parte das indústrias farmacêuticas. Desde o momento que tomou conhecimento do risco de desabastecimento, o Ministério da Saúde com o apoio do Ministério da Defesa (MD) realizou tratativas junto a outros órgãos governamentais, laboratórios farmacêuticos e entidades representantes, para identificar os possíveis problemas que estavam contribuindo para a dificuldade de aquisição deste medicamento.

Identificou-se uma dificuldade na aquisição de matéria-prima para a produção do medicamento por parte da indústria farmacêutica, uma vez que países produtores do Insumo Farmacêutico Ativo - IFA adotaram medidas restritivas nas exportações e ensejaram uma forte redução no transporte aéreo mundial, tomando os processos de importação mais complexos.

Historicamente, o MS não adquire Hidroxicloroquina. As aquisições são realizadas pelas Secretarias Estaduais (Grupo 2 do CEAf). A Hidroxicloroquina que foi distribuída pelo MS a pedido de autoridades sanitárias de Estados e Municípios foi proveniente de doações.

10. Evidências Científicas Presentes nas Recomendações Gerais da Medicina

Cobrar o nível máximo de evidências durante uma pandemia com milhares de mortos no mundo inteiro todos os meses, incorrendo em elevado risco de perda de oportunidade de salvar vidas, é algo que destoa da atitude clínica estabelecida, ignorando elementos práticos e cotidianos da assistência à saúde como já explicado no caso do uso off-label de medicamentos e dos pareceres e pronunciamentos do órgão que possui competência exclusiva para avaliar elementos éticos da prática profissional da medicina (Conselho Federal de Medicina). Se o mais rigoroso critério fosse utilizado de forma ampla em situações menos urgentes, muitas das doenças raras deixariam de ser tratadas e a maior parte dos tratamentos de todas as especialidades simplesmente não seriam feitos, desassistindo uma população de milhões de pessoas.

A maior parte das evidências utilizadas na prática clínica não alcança o nível máximo de qualidade científica. Um estudo da revista Evidence-Based Medicine, por exemplo, demonstra que, na Atenção Primária à Saúde, apenas 18% das recomendações foram baseadas em estudos consistentes de alta qualidade e baseados na experiência do paciente. Cerca de metade das recomendações derivaram de opiniões de especialistas ou cuidados usuais^[45].

No Journal of the American Medical Association (JAMA), um estudo demonstrou que, de 2.930 recomendações do American College of Cardiology, somente 248 (8,5%) alcançavam o nível máximo de qualidade. No caso da European Society of Cardiology, de 3.399 recomendações, somente 484 (14,2%) eram de máxima qualidade científica. E a proporção de recomendações com embasamento da mais alta qualidade científica não vem crescendo em relação aos anos anteriores^[46].

Considerando a área de Infectologia, uma publicação no Archives of Internal Medicine demonstra que mais da metade das recomendações baseia-se em evidência do Nível III, isto é, nível inferior de qualidade científica. De 4.218 recomendações encontradas na Infectious Disease Society of America, somente 14% pertenciam ao Nível I^[47].

Diante desse cenário, há que se pensar em não perder

oportunidades de salvar vidas e em trabalhar com as melhores evidências disponíveis que nos apontam claramente a possibilidade de benefício terapêutico, desde que verificada a segurança sob o princípio da não-maleficência, como têm feito diversos autores^[48].

Dizer isso não significa relativizar o valor das evidências de melhor qualidade, mas significa sim utilizar o que há de melhor em termos de evidências prezando a oportunidade de fazer um bem ao paciente.

O uso de evidências de caráter observacional, por exemplo, foi muito difundido durante a pandemia. São evidências obtidas de ambientes de pesquisa e assistenciais menos protegidos contra vieses específicos, mas que podem fornecer informações muito pertinentes para a prática clínica.

O resultado de estudos observacionais coerentes e bem desenhados (sejam coortes ou casos-controles) não superestima de forma sistemática a magnitude dos efeitos da terapia quando comparado ao resultado de ensaios clínicos randomizados^[49]. Isso nos coloca em posição de poder utilizar evidências baseadas em estudos observacionais que demonstrem benefício aos pacientes, ainda mais em situações emergenciais como a que vivemos.

Embora medicamentos ainda não tenham sido incorporados no SUS por meio da CONITEC até o presente momento e, portanto, um protocolo formal para pacientes ambulatoriais ainda não tenha sido formalizado a nível de Ministério da Saúde, e ainda haja falta de consenso no ambiente acadêmico, diversos trabalhos mostram **resultados promissores**, principalmente na fase mais inicial da doença.

Mesmo trabalhos com evidência de menor qualidade, como aqueles que utilizam dados observacionais, podem sugerir recomendação quando os resultados indicam bom impacto sobre a vida do paciente, baixo risco de efeitos adversos e grande necessidade de responder a situações críticas^[50].

Em uma plataforma de atualização médica utilizada no contexto da assistência, a UpToDate, que utiliza o sistema GRADE, das 2.950 recomendações fortes identificadas, somente 844 foram baseadas em evidências de alto nível de certeza. 366 recomendações derivaram de evidências de baixo nível de certeza. Isso mostra como todos os níveis de evidência são úteis ao complexo processo de tomada de decisões, que se torna específico para cada encontro clínico^[51].

Na verdade, a medicina e a ciência contemporânea têm observado que a variedade de cenários requer o uso de vários níveis de evidência diferentes. Necessidades emergenciais e doenças raras, por exemplo, dificultam a existência de bons ensaios clínicos que tenham validade externa adequada ou viabilidade temporal^[52].

Em **22 de maio de 2020**, como já foi citado, foi publicado um trabalho no Lancet afirmando o efeito lesivo da hidroxicloroquina. Alegando utilizar uma base de dados oriundos de 671 hospitais nos seis continentes, o estudo associava o uso da hidroxicloroquina com o aumento da mortalidade^[53].

Essa informação levou a Organização Mundial de Saúde e diversos países a interromperem suas pesquisas com o fármaco. Isso inibiu o avanço das pesquisas em doses seguras na fase inicial da doença.

Contudo, em 3 de junho os editores da Lancet **expressaram preocupação com a credibilidade do estudo**, e o mesmo foi removido 5 de junho de 2020, após a impossibilidade de comprovar a veracidade dos dados demonstrados.

Infelizmente, até hoje, ensaios clínicos para tratamento em fase inicial da doença evoluíram pouco, embora haja diversos estudos observacionais que de forma coerente demonstrem benefício. Por outro lado, há alguns estudos do tipo ensaio clínico que demonstram ausência de benefício ou malefício; porém, em sua grande parte, realizados em fases mais avançadas da doença ou com doses elevadas. Essa inadequação do cenário científico tem sido amplificada pelo uso político da pandemia e por indivíduos que desconhecem ou que desejam ignorar os elementos práticos da aplicação das evidências no encontro clínico^[54].

O fato é que há razoável quantidade de evidências que permitem a utilização em caráter off-label oferecendo forte expectativa de modificar positivamente o prognóstico do paciente caso as doses sejam adequadas e o início do tratamento seja nos primeiros dias da doença. E também não se pode desconsiderar que **obstáculos políticos e ideológicos colocados contra a prescrição desses medicamentos podem ter contribuído para desfechos clínicos de importância, segundo transcrito:**

Os números estimados pelos achados deste trabalho, com um nível de certeza pelo menos moderado, revelam que a cada 1.000.000 de novos casos de Covid-19, poderiam ser prevenidos pelo uso de qualquer uma das combinações de medicamentos apresentadas nesta análise, nos sete primeiros dias de sintomas da Covid-19, pelo menos 70.000 hospitalizações, 5.000 mortes e 250.000 casos de persistência de sintomas crônicos. ^[55]

Portanto, é compreensível que especialistas de renome nacional e internacional, pesquisadores, professores e médicos que estão na linha de frente tenham publicado diversas orientações acerca do potencial de tratamento combinando algumas formulações farmacológicas bem conhecidas.

Propomos um algoritmo baseado na idade e em comorbidades que permite a uma grande proporção de pacientes ser monitorada e tratada em domicílio durante o período de isolamento com o objetivo de reduzir os riscos de hospitalização e morte.^[56]

O presente trabalho se soma à crescente literatura científica que encontrou evidência substancial para o uso da Hidroxicloroquina combinada a outros agentes no tratamento precoce ambulatorial de pacientes com Covid-19 e acrescenta a possibilidade do uso de corticosteroides para aumentar a eficácia do tratamento.^[57]

Contudo, ressalta-se a necessidade de observar doses seguras e informá-las em prol da não maleficência. Doses muito elevadas podem ocasionar efeitos adversos mais graves, como foi observado no estudo de Manaus, publicado no Journal of the American Association (JAMA) em **24 de abril de 2020**, no qual se administrou doses **muito elevadas** de cloroquina em pacientes idosos internados em estado grave. No grupo que utilizou alta dosagem, foram administrados 12 gramas de Cloroquina Base em 10 dias. Já no grupo de “baixa” dosagem, foram administrados 2.700 miligramas de Cloroquina Base.^[58]

Por outro lado, grupos de cientistas em todo o mundo pesquisaram e observaram resultados coerentes com essas medicações e outras, desde que utilizadas em doses seguras, como aquelas informadas pelo Ministério da Saúde.

O uso de medicamentos em caráter off-label ainda é uma questão em evolução, e deve-se tomar o cuidado para não se incorrer em viés cognitivista, interpretando cada momento no passado como se profissionais de saúde e gestores possuíssem o conhecimento que hoje possuímos. Respostas rápidas dentro dos ditames da ciência, da ética e da técnica profissional

adequada foram dadas nos diferentes momentos da pandemia em respeito à oportunidade de salvar vidas e coube aos gestores em todas as instâncias do Sistema Único de Saúde promover respostas com o conhecimento que possuíam diante de um cenário dinâmico e, em grande parte, imprevisível.

11. Uso OFF-LABEL de Medicamento no Contexto do Direito à Saúde no Brasil

O direito à vida pode ser entendido como parte dos chamados Direitos Humanos dos Pacientes, que considera, entre outros, a segurança e o direito do paciente aos cuidados em saúde de emergência.

No Direito à saúde, o Sistema Único de Saúde (SUS), que é regido pelas **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990 e **Lei nº 8.142**, de 28 de dezembro de 1990, foi criado justamente com o objetivo de assegurar a universalização do acesso à saúde previsto na Constituição Federal (CF) de 1988. É a Lei Orgânica da Saúde que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes; estabelece que a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício. Deve formular e executar políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e serviços para a sua promoção, proteção e recuperação.

A matéria sob exame, uso off-label de medicamentos, estabelece-se no âmbito do direito à saúde, sediado na Constituição República de 1988 dentre os direitos sociais.

Nessa perspectiva, a prática do direito à saúde, no que tange à dimensão da prestação, ocasiona para o Estado o dever de instalar uma rede de proteção social materializada em serviços de diversas naturezas e permissão do acesso a bens que atuem na promoção, proteção e recuperação.

Neste sentido, a raiz e fundamento ontológico da discussão decorre do próprio texto constitucional e vai se espalhando pela legislação infraconstitucional, seja ela de produção legislativa, do Poder Executivo ou de origem administrativa (normatização pelas Agências Reguladoras e Conselho Federal de Medicina, p.ex.).

Da matriz constitucional sobressaem os artigos 6º (direito à saúde como garantia constitucional) e 196 (definição como direito de todos e dever do Estado).

Art. 6º São direitos sociais a educação, a **saúde**, a alimentação, o trabalho, a moradia, o transporte, o lazer, a segurança, a previdência social, a proteção à maternidade e à infância, a assistência aos desamparados, na forma desta Constituição.

Art. 196. A **saúde** é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação.

De fonte infraconstitucional legislativa podemos citar a **Lei nº 6.360**, de 23 de setembro de 1976 (que trata de medicamentos no contexto da Vigilância Sanitária); **Lei nº 6.437**, de 20 de agosto de 1977 (que configura as infrações à legislação sanitária federal); **Lei nº 8.078**, de 11 de setembro de 1990 (código de defesa do consumidor); **Lei nº 8.080**, de 19 de setembro de 1990 (que regula as ações e serviços de saúde públicos e privados); **Lei nº 9.656**, de 3 de junho de 1998 (que dispõe sobre os planos e seguros privados de assistência à saúde); **Lei nº 9.782**, de 26 de janeiro de 1999 (que organiza o Sistema de Vigilância Sanitária, cria a ANVISA e dispõe sobre suas competências e atribuições); **Lei nº 9.961**, de 28 de maio de 2000 (cria a ANS e dispõe sobre suas competências e atribuições); e, **Lei nº 12.842**, de 1 de julho de 2013 (Dispõe sobre o exercício da Medicina).

No plano regulamentar pode-se citar como relevante o **Decreto de nº 8.077**, de 13 de agosto de 2013 (que regulamenta a Lei nº 6.360, de 1976).

Em linha hierárquica inferior, mas de fundamental importância para a compreensão do assunto, vale destacar as normas de produção administrativa, inseridas nas competências legais das entidades públicas que as produzem, e, que, in concreto, trazem forte matiz conceitual e instrumental para o exercício de direitos e obrigações que gravitam ao entorno do tema.

Neste sentido, cita-se, do Conselho Federal de Medicina, no uso da competência definida pela **Lei nº 3.268**^[59], de 30 de setembro de 1957, a Resolução CFM de nº 1931^[60], de 2009 (Código de ética Médica); e, **Resolução CFM de nº 1982/2012**^[61] (que estabelece normas éticas e técnicas para reconhecer procedimentos médicos inéditos ou experimentais).

A Anvisa, por seu turno, tem como normatizadoras afeitas à matéria de medicamentos, naquilo que é relevante para a presente discussão, a RDC de nº 96^[62], de 2008 (propaganda de medicamento); a RDC de nº 55^[63], de 2010 (registro de medicamentos biológicos); RDC de nº 200^[64], de 2017 (que trata de registro de medicamentos sintéticos); RDC de nº 38^[65], de 2013 (acesso expandido e uso compassivo); e, RDC de nº 09^[66], de 2015 (regulamenta os ensaios clínicos). Já a Agência Nacional de Saúde Suplementar – ANS se destaca com a RN de nº 387, de 2015 (referência básica para cobertura mínima obrigatória).

Neste conjunto de regras, aplicáveis ao campo da saúde pública e da saúde privada, é que se desenrola o tratamento do uso off-label de medicamentos no Brasil. Como garantia constitucional o direito à saúde precisa ser cumprido e, portanto, encontrar representação em ações concretas e objetivas, o que faz premente e insofismável a importância da interação e integração de todos os atores referidos no art. 2º, § 2º, da Lei nº 8.080^[67], de 1990 (O dever do Estado não exclui o das pessoas, da família, das empresas e da sociedade), bem assim de todas as estruturas Estatais dispersas pelos diferentes Poderes e Esferas de Governo.

Inobstante a importância e imprescindibilidade da atuação de todos os garantidores do direito social à saúde, impõe-se observar a especificidade do uso off-label de medicamentos no âmbito do direito à saúde, cuja característica principal e estruturante é o controle sanitário, consoante dicção do artigo 12, da Lei nº 6.360^[68], de 1976.

De outro lado, a judicialização tem potencialidade para exercer um papel moderador para aqueles que não conseguem suportar os custos dos tratamentos quando os sistemas público e privado não arcam com o financiamento e, por conseguinte, oportunizar o acesso a novas tecnologias para promoção da saúde.

Neste contexto, apesar dos avanços da assistência farmacêutica, permanecem falhas na garantia do acesso dos cidadãos aos medicamentos pelo Estado, e, portanto, a consequência são as reivindicações que vêm crescendo via sistema judiciário. Considera-se que o judiciário, a partir do fornecimento, busca garantir a saúde aos demandantes, e assim **garantir o direito à saúde**. Cabe ressaltar que a garantia deverá estar associada à

segurança do paciente.

O uso off-label se caracteriza fundamentalmente como um ato médico (CFM), de maneira que, a exemplo do que se dá a nível internacional, é a decisão do médico prescritor que deve prevalecer e orientar o caminho terapêutico a ser seguido. O desafio, portanto, é de caracterizar na opção terapêutica off-label um mínimo de segurança e perspectiva de eficácia no tratamento, especialmente quando estamos falando da atuação do médico prescritor em situação não contemplada pelo ente sanitário, buscando garantir a saúde e assim a dignidade a pessoa humana.

Diante dessa realidade, o Superior Tribunal de Justiça (STJ) tem atuado quando as condutas dos fornecedores de planos e seguros de saúde violam o direito básico do consumidor, aplicando, por exemplo, o Código de Defesa do Consumidor (Súmula 608^[69]) para fazer valer os direitos dos segurados ou para manter o equilíbrio dessa relação.

A Súmula 608 do STJ consolida o entendimento, há tempos pacificado no Tribunal Superior, de que a operadora de serviços de assistência à saúde que presta serviços remunerados à população tem sua atividade regida pelo CDC, pouco importando o nome ou a natureza jurídica que adota.

A afervorar ainda mais a discussão, há exemplo do Poder Legislativo quando da aprovação da Lei nº 13.269^[70], de 13 de abril de 2016, que autoriza o uso da Fosfoetanolamina sintética por pacientes diagnosticados com neoplasia maligna. O documento legal além de permitir o uso da substância, liberou a produção, a manufatura, a importação, a distribuição, a prescrição e a dispensação da Fosfoetanolamina Sintética. Ocorre que a substância, além de não contar com registro na Agência Nacional de Vigilância Sanitária, sequer havia concluído os estudos clínicos necessários à garantia de sua eficácia e segurança. Não obstante, a Lei foi editada para autorizar o fornecimento pelo Sistema Único de Saúde sob determinadas condições, o que resultou em diversas liminares obrigando o Estado ao fornecimento.

Provoca-se uma reflexão acerca do direito do paciente em acessar todas as possibilidades científicas existentes, inclusive as de caráter experimental, quando não restar alternativas terapêuticas, também conhecido como o **Direito de Tentar a Cura**.

Portanto, **não há ilegalidade ou irregularidade** nas orientações emanadas do Ministério da Saúde, ainda mais quando isso vem ao encontro de orientação médica, com o paciente identificado dos efeitos colaterais e da possível ineficácia desse tratamento. A prescrição medicamentosa é sempre do médico, não do paciente, a quem cabe aceitar (ou não) receber o(s) fármaco(s) prescrito(s). Além disso, a distribuição das drogas não é franqueada a todos, sendo necessária a exibição de receituário médico para a retirada dos remédios.

Tem-se, assim, que o caráter das orientações publicadas pelo Ministério da Saúde é informativo, não vinculando o prescritor, cabendo ao profissional médico assistente do paciente avaliar e definir os medicamentos que serão prescritos em cada caso específico.

12. Informativos no Âmbito do Ministério da Saúde

O Ministério da Saúde emite e publica diversas orientações, manuais e notas informativas com o intuito de proteger o cidadão e orientar o ato terapêutico respeitando a escolha do paciente e a autonomia profissional.

O MS publicou notas informativas que, conforme o Manual de Redação da Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, consistem em um documento no qual é feita a exposição de um assunto específico contendo dados e análises relevantes do ponto de vista da administração pública, técnico-científico ou jurídico.

Notas Informativas podem ser elaboradas por iniciativa do profissional encarregado ou de seus superiores hierárquicos para o esclarecimento de gestores da área de saúde, da imprensa ou do público em geral.^[71]

Há exemplos de atuação do MS de forma semelhante em casos anteriores, como ocorreu na obra "Chikungunya: Manejo Clínico", onde se lê:

Apesar de inexistência de estudos de comparação de eficácia entre metotrexato e hidroxiquina em chikungunya, optamos por recomendar no tratamento desta fase a hidroxiquina como primeira escolha, por seus conhecidos efeitos anti-inflamatórios no controle da artrite e da dor musculoesquelética. Também há potencial ação antiviral, mas principalmente por ser uma droga mais segura quando comparada ao uso de metotrexato a ser prescrita por não especialistas.^[72]

Notas Informativas sobre uso em caráter off-Label de medicamentos reposicionados no contexto de enfrentamento à COVID-19 foram publicadas em um contexto no qual havia claro **risco de uso** de certos medicamentos em **doses inadequadas**, como mostra a publicação de artigos científicos utilizando doses muito acima daquelas consideradas seguras resultando, possivelmente, em aumento no número de óbitos. Deixar de publicar notas informativas sobre a temática, na visão do Ministério da Saúde, seria prevaricar ao expor a população ao risco de prescrições off-label fora do contexto de segurança mais adequado.

Recomendações de caráter normativo que permitem a dispensação de fármacos por meio do SUS, a partir de 2011, ocorrem por meio de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da CONITEC, onde são deliberadas. No início, diante do cenário de alto grau de incerteza e insegurança, as Notas Informativas foram o instrumento inicialmente escolhido.

Em coletivas à imprensa realizadas pelo Ministério da Saúde, sempre foi ressaltada a necessidade de cuidado integral, incluindo a imunização quando esta estivesse disponível e todas as demais medidas. O tratamento precoce inclui-se no que se chama de prevenção secundária e prevenção terciária, destinadas a diagnosticar o paciente o quanto antes e tratar com o objetivo de reduzir o impacto da doença sobre seu organismo. Isso é boa prática médica consagrada por séculos de atividade profissional e inúmeras evidências científicas.

Da perspectiva bioética, o artigo publicado na Revista de Direito Sanitário da Comissão da Saúde. Saúde e Ministério Público – Desafios e Perspectivas, elenca razões para divulgar informações técnicas no contexto da prescrição em caráter off-label^[73]. A seguir, tais princípios são resumidos.

Considerando a beneficência, de ser oferecido aos pacientes a melhor chance de melhorar seu prognóstico com base nas melhores evidências existentes – lembrando da importância de contextualizar as evidências –, na experiência profissional e nos valores de pacientes e seus médicos.

Igualmente baseando-se na justiça, deve-se buscar uma situação de equidade no acesso à oportunidade de melhorar seu prognóstico, oferecendo aos pacientes do SUS os meios possíveis para sua assistência integral à saúde.

Aliado a isso, considera-se, ainda, a Autonomia devendo ser respeitada a autonomia profissional e a vontade do paciente em ser tratado ou

não, desde que adequadamente informado sobre as evidências científicas existentes no momento que são pertinentes ao seu caso em específico.

No contexto da COVID-19, o atendimento/tratamento imediato/precoce é aquele feito o quanto antes perante um caso de suspeita da doença. Pode ser diagnosticado clínica ou laboratorialmente.

A noção de tratamento pode variar desde um ato médico contido na relação terapêutica entre médico e paciente até uma concepção mais complexa, como ocorre no Projeto Terapêutico Singular, que é um conjunto de propostas de condutas terapêuticas articuladas, para um paciente ou coletividade, resultado da discussão coletiva de uma equipe interdisciplinar, com apoio matricial se necessário.^[74]

Os passos que integram o atendimento incluem a prevenção, o diagnóstico, a terapêutica, a recuperação e a reabilitação. A terapêutica, ou tratamento, é justamente o conjunto de ações destinadas a proteger, manter ou restabelecer a saúde do paciente. O tratamento pode incluir medicamentos, cirurgias, dietas, fisioterapia ou ações de qualquer outra natureza preconizada pelas ciências da saúde. Muitas vezes associam-se duas ou mais dessas ações para obter melhores resultados^[75].

Outrossim, a Finalidade do Tratamento/Atendimento Precoce/Imediato: maximizar o benefício a ser oferecido ao paciente; realizar o diagnóstico diferencial entre COVID-19 e outras doenças; intervir o quanto antes para mudar a evolução de COVID-19 ou outras doenças; acolher o paciente e oferecer amparo e segurança, inclusive com impactos sobre a saúde mental, o medo e a insegurança do paciente e suas famílias; corrigir orientações anteriores que mantinham o paciente em casa até evoluir de forma muito perigosa para sua vida.

Medicamentos podem ter sido citados por parte do Ministério da Saúde, mas sempre respeitando a autonomia profissional. Aliás, muitos dos medicamentos que são utilizados rotineiramente em serviços públicos e privados são de caráter off-label.

Outras organizações publicaram informativos e sugestões de esquemas terapêuticos, inclusive acrescentando outros fármacos destinados ao combate contra a COVID-19. Alguns exemplos são listados abaixo:

1. Amapá Parecer Técnico de Saúde Nº 2/2020 – CEDEC/AP
2. Recomendações CREMERN 04/2020
3. Orientação CREMESE 01/2020
4. Secretaria Estadual do Pará - <https://www.covid-19.pa.gov.br/#/fluxograma-regulacao>
5. Município de Porto Feliz

Vários países têm recomendado, de alguma forma, a medicação cloroquina ou seu análogo hidroxicloroquina, isoladamente ou em combinação com adjuvantes, para tratar pacientes infectados pelo COVID-19: Países Baixos, Irã, Bélgica, Itália (Lombardia), França, Índia, Congo, Marrocos, Romênia, Argélia, Rússia, Angola, Quênia, Comunidade Econômica dos Estados da África Ocidental (composta por quinze países-membros), Tunísia, Israel, etc.

<https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-hydroxychloroquine-est-recommandee/>

O Ministério da Saúde da Índia recentemente expediu protocolo https://www.icmr.gov.in/pdf/covid/techdoc/COVID19_Management_Algorithm_22042021_v1.pdf.

Um exemplo adicional doram as informações publicadas na forma do Protocolo de Actuación Nacional para la COVID-19 (Versión 1.6) Ministerio de Salud Pública de Cuba.

Até o presente momento **não houve** a publicação de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas conforme o entendimento do SUS pelo Ministério da Saúde. Foram publicados oportunamente diversos Manuais, relatórios, notas informativas e painéis com o objetivo de facilitar informação à população e aumentar o contexto de segurança.

A Nota Informativa do Ministério da Saúde **atende aos requisitos administrativos** conforme o Manual de Redação da Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, **atende aos requisitos éticos** (publicação do MPF – Revista de Direito Sanitário da Comissão da Saúde. Saúde e Ministério Público. Desafios e Perspectivas Vol. 1) e compatibiliza-se em suas considerações com a instituição que **possui prerrogativa para posicionar-se a respeito dos deveres éticos e profissionais** (Parecer 4/2020 do Conselho Federal de Medicina^[76]).

A nota e suas atualizações foram publicadas em um contexto no qual havia claro risco de uso de certos medicamentos em doses inadequadas, como mostra a publicação de artigos científicos utilizando doses muito acima daquelas consideradas seguras e informando morte de pacientes. Deixar de publicar a nota, na visão do Ministério da Saúde, seria prevaricar ao expor a população ao risco de prescrições off-Label fora da dose segura normalmente recomendada.

Abaixo, consta o cronograma das Notas Informativas que mencionam medicamentos de uso off-label no contexto da pandemia:

- **NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020-DAF/SCTIE/MS^[77]** (SEI 25000.042783/2020-81) **27 de março de 2020**. Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19.
- **NOTA INFORMATIVA Nº 6/2020-DAF/SCTIE/MS** (SEI 25000.042783/2020-81) – **31 de março de 2020**. Atualiza informações sobre o Uso da Cloroquina como terapia adjuvante no tratamento de formas graves do COVID-19, ficando revogada a Nota Informativa no 5/2020-DAF/SCTIE/MS, datada de 27 de março de 2020.
- **NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS^[78]** – **20 de maio de 2020**. Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19.
- **NOTA INFORMATIVA Nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS** – **15 de junho de 2020**. Orientações do ministério da saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19.
- **NOTA INFORMATIVA Nº 14/2020-SE/GAB/SE/MS** – **15 de julho de 2020**. Esta NOTA INFORMATIVA substitui a Nota Informativa no 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informativa no 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020.
- **NOTA INFORMATIVA Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS^[79]** – **30 de julho de 2020**. Orientações do ministério da saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19. Esta NOTA INFORMATIVA substitui a Nota Informativa no 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informativa no 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020.

Em reunião com o Ministro Benjamin Zylmer, das 17h45 às 18h45 do dia **22 de fevereiro de 2021**, conforme agenda disponível no [e n d e r e ç o https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/agenda-de-autoridades/gabinete-do-ministro/ministro-de-estado-da-saude/agenda-do-ministro-eduardo-pazuello/2021-02-22](https://www.gov.br/saude/pt-br/aceso-a-informacao/agenda-de-autoridades/gabinete-do-ministro/ministro-de-estado-da-saude/agenda-do-ministro-eduardo-pazuello/2021-02-22), o conteúdo técnico, administrativo e ético da Nota Informativa nº 17 foi explicado, e o ministro demandou que algumas explicações constassem no documento, explicitando seu teor informativo e **deixando bem claro que não consiste em um protocolo clínico formal do SUS**, normalmente publicado na forma de PCDT (Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica). A nova versão da Nota Informativa nº17/2020-

SE/GAB/SE/MS, com as devidas informações explicativas, foi publicada em 05 de março de 2021.

O próprio documento do Ministério da Saúde intitulado "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19", prevê:

"29. Considerando que a prescrição de todo e qualquer medicamento é prerrogativa do médico, e que o tratamento do paciente suspeito ou portador de COVID-19 deve ser baseado na autonomia do paciente ou de seu responsável legal, caso o paciente esteja incapacitado ou seja menor de idade, por meio do termo de consentimento livre e esclarecido, e deve também respeitar a autonomia do médico, com o intuito de qualificar a relação médico-paciente para oferecer o melhor tratamento disponível no momento; (...)" (g. nosso)

Seja como for, nada é visto que se convença de que o Ministério da Saúde, quer pelo seu Ministro, quer por qualquer dos seus representantes ou interlocutores, tenha estabelecido até o presente momento um protocolo de uso à população brasileira a valer-se desse tratamento no enfrentamento da COVID-19.

13. Nota Informativa 9

Com informações advindas de estudos observacionais demonstrando redução do risco de internação hospitalar e morte, dados acumulados de décadas sobre a segurança de medicamentos em tentativa de reposicionamento e a completa inadequação de parâmetros comparativos em relação aos estudos utilizados contra o uso reposicionado destes medicamentos, oferecer ao paciente de alto risco ou sintomático uma terapia que possui uma probabilidade considerável de salvar sua vida configura verdadeira postura ética milenarmente reconhecida de quem realmente se dedica ao bem do paciente.

Essa oportunidade de tratar e de evitar a morte ou o agravamento de uma doença como a COVID-19 foi profundamente prejudicada pela politização de toda a questão e pelo estranho cenário de hostilidade que se observou durante 2020 e 2021.

O primeiro trabalho a ser colocado contra o reposicionamento da cloroquina, por exemplo, foi realizado no Brasil, na cidade de Manaus, de 23 de março até 05 de abril.

Foram administradas altas doses de cloroquina em pacientes graves internados em leitos de UTI (forma crítica da doença). Morreram 16 pacientes no grupo de tratamento com alta dose (e 6 no grupo com doses perto da normalidade) e o estudo foi interrompido.

O trabalho de Manaus com altas doses de cloroquina, postado 16 de abril na plataforma preprint MedRxiv, foi aceito para publicação em 20 de abril de 2020 e publicado em 24 de abril de 2020 no Journal of the American Association (JAMA). Os pacientes do grupo de alta dose eram mais velhos e foi neste grupo que foram alocados cinco pacientes cardiopatas.

Cabe lembrar que, em 27 de março e em 31 de março de 2020, respectivamente, o Ministério da Saúde já expressava, por meio das Notas Informativas Nº 5^[80] e 6^[81], a recomendação terapêutica do uso da cloroquina nas formas graves da COVID-19 em pacientes hospitalizados em doses mais seguras. Tal ação ocorria em um contexto de aumento do consumo nacional do fármaco, por ser prescrito em caráter off-label. Foi orientada a prescrição de 2.700 mg de Cloroquina Base ou 2.400 mg de Hidroxicloroquina em 5 dias.

No grupo que utilizou alta dosagem em Manaus, foram administrados 12 gramas de Cloroquina Base em 10 dias. Já no grupo de "baixa" dosagem, foram administrados 2.700 miligramas de Cloroquina Base^[82].

Diante da insegurança causada pela divulgação de resultados baseados em doses muito elevadas, do iminente risco do uso incorreto dos fármacos, o MS, proativamente, orientou o País por meio da **Nota Informativa nº 9^[83]** de 20 de maio de 2020, a qual descrevia a utilização dos fármacos na fase inicial da COVID-19 e com doses seguras, conforme se observava na descrição de diversos estudos observacionais que demonstravam redução da mortalidade e da chance de internação hospitalar ao se tratar desde os primeiros dias da doença.

14. A Hierarquia das Normas no Contexto do Uso OFF-LABEL de Medicamentos no Brasil

Inobstante ser o uso off-label no Brasil um ato médico e o sistema de vigilância sanitária ter suas fincas cravadas no registro sanitário (uso conforme registro e bula: label), visando a minimizar a judicialização e ampliar alternativas terapêuticas para situações limites, buscou-se com a edição do Decreto de nº 8.077^[84], de 2013, estabelecer a faculdade do Ministério da Saúde, via Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, de solicitar à Anvisa autorização de uso off-label de medicamentos:

Art. 21. Mediante solicitação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – Conitec, a Anvisa poderá emitir autorização de uso para fornecimento, pelo SUS, de medicamentos ou de produtos registrados nos casos em que a indicação de uso pretendida seja distinta daquela aprovada no registro, desde que demonstradas pela Conitec as evidências científicas sobre a eficácia, acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento ou do produto para o uso pretendido na solicitação.

Segundo levantamento de medicamento realizado por ANDRADE et al. (2014) podemos verificar que existem robustas dúvidas quanto à legalidade desta previsão por se tratar de disposição não compatível com a norma de hierarquia superior, salvo na hipótese do uso experimental previsto no art. 24, da Lei nº 6.360^[85], de 1976, que, como se sabe, não caracteriza hipótese de uso off-label.

A aplicação das normas envolve a questão da hierarquia entre elas. De acordo com a hierarquia, a norma inferior tem seu fundamento de validade na norma superior. Em outras palavras, a norma deve respeitar a que está acima, a superior, sob pena de ser, inconstitucional, ilegal, etc (KELSEN, 2003).

No topo de todas as normas está a Constituição Federal. Em consequência, todas as normas infraconstitucionais – ou seja, as normas abaixo da Constituição – podem apenas regulamentar e complementar o que está na Constituição, mas elas não podem contrariar o que foi estabelecido pela Constituição.

Esta mesma lógica, segue na escala das legislações infraconstitucional, que obriga que as normas inferiores obedecem e não criem direitos e obrigações não previstos pelas de hierarquia superior.

Em escala decrescente, a hierarquia no ordenamento jurídico

pode assim ser indicada: 1. Constitucionais; 2. Leis Complementares; 3. Leis Ordinárias; 4. Decretos Regulamentares; e, 5. Decisões normativas.

Sendo o Decreto nº 8.077^[86], de 2013, um ato regulamentar, não pode criar competência ou estabelecer direitos e faculdades legais onde a Lei, no caso ordinária, não previu.

Quanto ao off-label, a Lei nº 6.360, de 1976, a Lei nº 8.080^[87], de 1990, e, Lei nº 9.782^[88], de 1999, são silentes quanto a possibilidade de autorização para o seu uso, de sorte que não pode um decreto dispor a este respeito.

A via que se pode tomar para as situações onde o uso off-label tenha amparo legal é a da utilização de norma da mesma hierarquia como supedâneo de tal previsão.

15. Histórico de Distribuição - Cloroquina

A distribuição de Cloroquina 150 mg aos Estados e Distrito Federal, teve início em **27/03/2020**, após a divulgação da NI nº 05/2020^[89], utilizando como critério para a elaboração das pautas o número de casos de COVID-19 notificados no Boletim do Ministério da Saúde de 25 de março de 2020 e também as solicitações enviadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Como as primeiras três distribuições se basearam especialmente no número de casos de COVID-19 registrados no Boletim, os maiores quantitativos foram destinados aos estados que, naquele período (entre **27/03/20** e **07/05/2020**), apresentavam o maior número de casos da doença (CE, RJ e SP).

Dessa forma, com a elevação do número de casos de Covid-19, o estoque do Ministério da Saúde foi rapidamente distribuído. Nesse cenário, diante da insuficiência de estoque para atendimento a todas as solicitações dos entes federados, o Laboratório Químico e Farmacêutico do Exército (LQFEX) disponibilizou a Cloroquina 150mg ao Ministério da Saúde **para distribuição ao Sistema Único de Saúde, como forma de auxiliar no enfrentamento da pandemia no país**. As entregas do medicamento ocorreram diretamente nos almoxarifados das Secretarias Estaduais e Municipais de Saúde, sendo 2.463.200 comprimidos entregues pelo LQFEX e 3.754.000 comprimidos pelo MS. Abaixo segue o consolidado das distribuições de Cloroquina 150mg, realizadas no ano de 2020, pelo MS e pelo LQFEX:

Quadro: Pautas de distribuição de cloroquina 150mg em 2020.

PAUTAS DE CLOROQUINA 150MG PARA COVID-19 EM 2020

NUP 25000.041890/2020-92

Emissão da Pauta				Autorização SEIDLOG/MSLQFEX	Quantidade
27/mar	0014138898	500.000	-	500.000	
13/abr	0014393140	-	830.000	830.000	
28/abr	0014605704	-	170.000	170.000	
07/mai	0014606636	1.432.000	-	1.432.000	
01/jun	0015076517	1.442.000	-	1.442.000	
29/jun	0015451196	100.500	-	100.500	
01/jul	0015541360	40.000	-	40.000	
02/jul	0015562798	140.000	-	140.000	
07/jul	0015623504	10.000	-	10.000	
09/jul	0015677091	9.500	-	9.500	
13/jul	0015716443	-	924.700	924.700	
21/jul	0015847961	80.000	-	80.000	
23/jul	0015899599	-	56.500	56.500	
03/ago	0016022324	-	443.500	443.500	
10/ago	0016133198	-	38.500	38.500	
Total		3.754.000	2.463.200	6.217.200	

Fonte: CGAFME/DAF/SCITIE/MS

As entregas de Cloroquina 150 mg realizadas entre **27/03/2020** e **19/05/2020**, foram pautadas nas primeiras Notas Informativas divulgadas pelo Ministério da Saúde, e dessa forma, eram destinadas como terapia adjuvante no atendimento de formas graves, em pacientes hospitalizados. As pautas foram elaboradas com base no número de casos de COVID-19 registrado no Boletim do Ministério da Saúde e também com base nas solicitações enviadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. Conforme demonstrado pelo quadro, nesse período, foram emitidas pautas de distribuição que totalizaram 2.932.000 comprimidos: 1.932.000 do estoque do Ministério da Saúde (entrega via DLOG), e 1.000.000 de comprimidos com entrega descentralizada pelo Laboratório Químico Farmacêutico do Exército – LQFEX.

Em **20/05/2020**, foi publicada pelo Ministério da Saúde o documento intitulado "Orientações para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da Covid-19", e continuou-se a atender a demanda frente as solicitações de Cloroquina 150mg ao Ministério da Saúde. Nesse contexto, considerando a necessidade de se reservar estoque para o abastecimento do programa de malária, e com a finalidade de racionalizar a distribuição do medicamento, o DAF/SCITIE apresentou no COE Covid-19 a situação de estoque. O intuito foi a discussão de critérios na definição do

quantitativo a ser distribuído. A partir de então, foram utilizados os critérios apresentados, pactuados entre os intergestores do SUS, e deliberados no COE Covid-19 para a distribuição da Cloroquina 150mg. Todas as pautas de distribuição deliberadas nesse fórum foram pactuadas com o Conass e Conasems.

Um fator importante, na época, foi a aplicação de formulários eletrônicos para a consulta quanto ao estoque e interesse (dos estados e capitais estaduais) no recebimento e remanejamento do medicamento. Assim, as solicitações recebidas eram avaliadas com base nesses critérios validados pelo COE Covid-19, para posterior liberação do quantitativo a ser enviado. No decorrer do tempo, demandas de diversos Municípios chegaram ao Ministério da Saúde, e estas também foram levadas ao COE para deliberação quanto ao atendimento ou não. A partir de **20/05/2020**, portanto, foram emitidas pautas de distribuição que totalizaram 3.285.200 comprimidos: 1.822.000 do estoque do MS e 1.463.200 comprimidos via LQFEX.

Em síntese, todas as pautas de distribuição de Cloroquina 150mg foram emitidas **entre 27/03/2020 e 10/08/2020**. A partir de setembro de 2020, registrou-se queda no número de casos de COVID-19 no país, de forma que também houve forte redução de solicitações de Cloroquina/Hidroxicloroquina pelos entes federados. Desde então, as poucas solicitações foram atendidas com o fornecimento de Hidroxicloroquina 200mg, recebida por meio da doação do Governo Norte Americano para o enfrentamento da doença, e não mais com a Cloroquina 150mg adquirida pelo Ministério da Saúde.

16. Remanejamentos

Importante destacar que conforme o número de casos da doença reduzia, algumas localidades passaram a disponibilizar os estoques de Cloroquina 150mg para recolhimento/remanejamento pelo Ministério da Saúde. E isso ocorreu principalmente no segundo **semestre de 2020**.

Inicialmente, o Ministério da Saúde fez contato com a Secretaria Estadual de São Paulo, que disponibilizou o montante de 300.000 comprimidos para recolhimento. Dessa forma, esse montante retornou ao estoque do Ministério da Saúde, em Guarulhos/SP e posteriormente foi utilizado para o atendimento de outros estados e municípios.

A partir de **outubro/20**, alguns estados disponibilizaram o total de 500.690 comprimidos de Cloroquina, os quais **foram remanejados para atendimento do programa de Malária**, conforme o quadro abaixo:

Quadro: Remanejamentos

Remanejamento de Cloroquina para utilização no Programa de Malária

Data	Origem	Destino	Quantitativo remanejado
27/10/2020	SMS-Recife	SES-RO	3.020
27/10/2020	SES-AC	SES-RO	16.500
27/10/2020	SMS-Fortaleza	DSEI- Alto Rio Negro / AM	8.000
27/10/2020	SES-AP	SES-RR	22.500
27/10/2020	SES-AL	SES-PA	12.000
27/10/2020	SES-SE	SES-PA	2.820
27/10/2020	SES-PI	SES-AM	12.000
27/10/2020	SMS-Natal	SES-AM	10.000
27/10/2020	SES-SP	SES-AM	138.000
27/10/2020	SES-AL	DSEI - Tapajós – PA	16.000
13/11/2020	SES-RJ	SES-RR	39.000
21/12/2020	SES-DF	SES-AM	21.000
21/12/2020	SES-PE	SES-AM	48.000
21/12/2020	SES-SC	SES-AM	15.000
21/12/2020	SES-PB	SES-ES	4.000
21/12/2020	SES-PB	SES-RJ	1.000
21/12/2020	SES-PE	DSEI Alto Rio Juruá - AC	1.000
06/01/2021	SES-SP	SES-AC	53.000
06/01/2021	SES-SP	SES-AP	14.500
06/01/2021	SES-SP	SES-RR	33.000
06/01/2021	SES-SP	SES-MG	2.350
	DSEI Porto		

06/01/2021	SES-SP	DSEI Vila Velho - RO	5.500
06/01/2021	SES-SP	DSEI Médio Rio Purus - AM	3.000
06/01/2021	SES-SP	DSEI Alto Rio Purus - AC	2.500
06/01/2021	SES-SP	DSEI Guama Tocantins - PA	3.000
06/01/2021	SES-SP	SES-RS	1.500
06/01/2021	SES-SP	SES-MT	12.500
26/03/2021	SES-SC	SES-MT	7.500
26/03/2021	SES-BA	SES-TO	13.680
26/03/2021	SMS-VITÓRIA/ES	DSEI VALE DO JAVARIAM	7.000
26/03/2021	SMS-VITÓRIA/ES	SES-AC	29.500
26/03/2021	SMS-NATAL/RN	DSEI VALE DO JAVARIAM	6.500
			564.870

Fonte: CGAFME/DAF/SCTIE/MS

Dessa forma, considerando as pautas de distribuições realizadas pelo Ministério da Saúde para o uso no âmbito da Covid-19, bem como a devolução de 300.000 comprimidos pela SES/SP, e o remanejamento de **564.870** comprimidos para o programa de malária, constata-se que efetivamente para a Covid-19 foi destinado o montante de **5.416.510 comprimidos de Cloroquina 150mg no ano de 2020**. Portanto, em 2020, o gasto do Ministério da Saúde com este medicamento no âmbito da Covid-19 foi de **R\$ 203.778,39**, conforme apresenta-se no quadro:

Quadro: Resumo das distribuições após remanejamentos.

FORNECEDOR	Pautas	Remanejamento de outros estados para MALÁRIA	SALDO	V. UNITÁRIO(R\$)	TOTAL
MS/DLOG	3.754.000	300.000	500.690	2.953.3100,069	203.778,39
LQFEX	2.463.200	-	-	2.463.200-	-
Total	300.000	500.690	5.416.510		

Fonte: CGAFME/DAF/SCTIE/MS

17. Doações de Hidroxicloroquina

Dados os rumores da escassez do medicamento hidroxicloroquina no mercado nacional, em **12 de maio de 2021**, o Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) realizou reunião com a empresa Novartis, produtora do medicamento em questão. Além dos representantes da empresa, a reunião também contou com a presença de representantes do CONASS e CONASEMS. Na ocasião, a Novartis informou ter realizado doações globais de 130 milhões de doses de hidroxicloroquina, e ter recebido solicitações de cerca de 20 governadores de estados brasileiros, solicitando doações do medicamento, mesmo sem possuir registro no país. Neste sentido, optou-se assim, por realizar doações para os estados de São Paulo e Paraná, que receberam cerca de aproximadamente 1.200.000 doses, que chegariam naquele dia o mais tardar no dia posterior (13 de maio de 2020).

No contexto da pandemia, o governo brasileiro recebeu, por meio de **doação**, 3.016.000 de comprimidos de Hidroxicloroquina 200 mg, proveniente do Governo dos Estados Unidos da América (EUA) e da empresa Sandoz/Novartis acondicionados em frascos com 500 e 100 comprimidos. Desse montante, 2.016.000 foram entregues para o Ministério da Saúde, o restante, equivalente a 1.000.000 de comprimidos, foi destinado ao LQFEX.

Cabe destacar, que acerca das doações supracitadas, no dia **30 de maio de 2020**, o Ministério das Relações Exteriores (MRE) enviou informação ao Ministério da Saúde, que chegaria no dia seguinte doação norte-americana de sulfato de hidroxicloroquina, enviando adjunto o documento para rastreamento da carga via transporte aéreo.

Em Ofício n. 782, de **01 de junho**, o MRE informou da chegada da carga de 2 milhões de comprimidos de sulfato de hidroxicloroquina em apresentação de 20 mil frascos com 500 comprimidos de 200mg. A chegada da carga foi confirmada no dia 31 de maio, no voo da companhia United Airlines, no Aeroporto Internacional de Guarulhos em São Paulo.

A partir desta confirmação, iniciou-se o processo de nacionalização da carga com a solicitação realizada pela Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (AISA) da documentação necessária, via Ofício n. 765/2020/AISA/GM/MS, como Commercial Invoice, Packing Lis e Certificado de Doação, além de solicitação à Anvisa via Ofício n. 1274/2020/DLOG/SE/MS e à Receita Federal de liberação da carga. Por sua vez, no dia 04 de junho, a Receita Federal autorizou a importação da carga via Extrato de Licença de Importação do SISCOMEX, sendo liberada para transporte ao almoxarifado do MS no dia 12, sendo incorporada ao SISMAT no dia 16 de junho via Ordem n. 21183.

No caso da hidroxicloroquina de 200 mg, para atender as ["Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19"](#) e promover o acesso ao tratamento,

devem ser tomados tomada de 12 comprimidos de 200mg em um mesmo período, sendo necessária a realização de fracionamento dos frascos doados. Como medida estratégica para realização do fracionamento, foram adotadas diversas ações pelo Ministério da Saúde:

- **12/06/2020** - Realizou-se reunião com representantes da 4ª diretoria da ANVISA, para tratar sobre o fracionamento e otimizar o manuseio do paciente ou profissional da saúde, sem incorrer em erros de dosagem, contaminação e desperdícios, tendo em vista que o medicamento foi enviado em frascos de 500 comprimidos cada. Apesar de ser um medicamento que faz parte da Portaria 344, e medicamentos sujeitos a controle especial não poderiam ser fracionados, a Anvisa compreendeu ser possível realizar fracionamento, devido os motivos que levaram a inserção da HCQ na lista de medicamentos controlados (impedir que o produto se esgote no mercado devido à possibilidade de ser utilizado para tratamento de COVID-19, garantindo o tratamento para pacientes on label);
- **15/06/2020** - Realizou-se reunião para iniciar tratativas de fracionamento do medicamento com o Laboratório Farmanguinhos/FIOCRUZ, que informou da impossibilidade de realizar o fracionamento por não haver metodologia analítica para acompanhamento de estabilidade e mesmo se fosse disponibilizada metodologia analítica pela Novartis, poderia não ter equipamento e reagentes adequados, conforme Ata de Reunião;
- **19/06/2020** - Realizou-se consulta à FUNED sobre possibilidade de fracionamento, via Ofício 87/2020/DAF/SC/IE/MS, com devolutiva de proposta de entrega 90 dias (tempo estimado) após assinatura de contrato e custo de 0,40/comprimido - Ofício nº 145-2020 - FUNED/PRES;
- **24/06/2020** - Realizou-se nova reunião com Anvisa para apresentar as questões e dificuldades relativas ao estudo de acompanhamento da estabilidade e compatibilidade de material de embalagem; necessidade de folheto informativo tendo em vista que a bula é no idioma inglês. Destacou-se que a partir dos entraves e da sensibilidade que o caso requer, uma possível alternativa seria enviar para fracionamento nos hospitais;
- **07/07/2020** - Enviou-se Ofício n. 1981/2020/SC/IE/GAB/SC/IE/MS a Anvisa formalizando as discussões acerca do fracionamento e solicitou posicionamento sobre realização do fracionamento nas unidades de saúde ou nos hospitais por se tratar de processo mais célere;
- **14/07/2020** - Recebeu-se o Ofício Anvisa Nº 1627 que encaminha Voto nº 149/2020/SE/IDIRE4/Anvisa, que autoriza o fracionamento em farmácias de manipulação e hospitalar;
- Após a manifestação da ANVISA quanto à sua destinação no SUS, o Ministério da Saúde passou a distribuir esse medicamento aos entes federados que manifestaram formalmente o interesse no seu recebimento, e indicaram possuir condições técnicas para o seu fracionamento nas condições preconizadas pela ANVISA. Ressalta-se que, até **17/05/2021**, haviam sido distribuídos 609.000 comprimidos, conforme demonstrado pelo quadro:

Quadro: Pautas de distribuição de Hidroxicloroquina em 2020.

**PAUTAS DE HIDROXICLOROQUINA - COVID - EM
2020/2021**

PAUTAS INICIADAS 04/09/2020

Data	Autorização SEI	Destino	DLOG
04/09/2020	0016565282	Grão Mogol/MG	1.500
04/09/2020	0016565282	Joinville/SC	160.500
04/09/2020	0016565282	Madre de Deus/BA	9.000
04/09/2020	0016565282	Pau D'arco/PA	1.500
11/09/2020	0016632121	Lages/SC	63.000
11/09/2020	0016632121	Pirassununga/SP	13.500
11/09/2020	0016632121	Grupo Hospitalar Conceição/RS	19.500
11/09/2020	0016632121	Pinhalzinho/SC	3.000
18/09/2020	0016747082	Vera Cruz/BA	4.500
02/10/2020	0016982507	Aracruz/ES	1.500
13/10/2020	0017125623	Águas Lindas/GO	12.000
27/10/2020	0017351385	Juquitiba/SP	1.500
29/10/2020	0017410865	Limeira/SP	10.000
29/10/2020	0017410865	Silva Jardim/RJ	1.500
24/12/2020	0018332009	Fortuna de Minas/MG	1.500
24/12/2020	0018332009	Divinolandia de Minas/MG	3.000
24/12/2020	0018332009	Virginia/MG	1.500
24/12/2020	0018332009	Fervedouro/MG	1.500
24/12/2020	0018332009	Santa Luzia/MG	1.500
24/12/2020	0018332009	Nova Lima/MG	1.500
24/12/2020	0018332009	Belo Horizonte/MG	6.000
24/12/2020	0018332009	Mantena/MG	8.500

08/01/2021	0018502127	Secretaria Estadual de Saúde /AM	120.000
11/01/2021	0018530736	Porto Alegre/RS	24.000
14/01/2021	0018596130	Manaus/AM	10.000
30/03/2021	0019719878	Limeira/SP	27.500
27/04/2021	0020156548	Presidente Prudente/SP	100.000
Total			609.000

*Pautas de distribuições mediante solicitação do ente federado e preenchimento de formulário eletrônico

*Por meio de formulário eletrônico o gestor local confirma ter condições técnicas para o fracionamento

Fonte: CGAFME/DAF/SCTIE/MS

*Cumprir informar que em meados de março de 2021, devido à instabilidade da ferramenta, o fluxo que utilizava tal formulário foi substituído pela planilha eletrônica de solicitação de hidroxicloroquina.

É importante destacar que toda a estratégia para viabilizar a distribuição do medicamento foi apresentada no âmbito do Centro de Operações Emergenciais em Saúde Pública (COE) do Ministério da Saúde, com a participação do Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS e Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS.

Portanto, a Hidroxicloroquina 200mg disponibilizada pelo MS para uso no contexto do atendimento da COVID-19 **é oriunda exclusivamente da doação supracitada**, uma vez que o Ministério da Saúde **não adquire esse medicamento**. No âmbito do SUS, a Hidroxicloroquina comprimido, na apresentação de 400mg, faz parte do Grupo 2 do elenco do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica (CEAF) e tem sua aquisição realizada diretamente pelas Secretarias Estaduais de Saúde.

Para o medicamento Hidroxicloroquina 200mg provenientes de doação recebida pelo governo brasileiro, foram distribuídos até o momento, **609.000** comprimido e dessa forma, considerando a existência de estoque no almoxarifado do Ministério de Saúde e tendo em vista que houve manifestação por parte do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) para que a doação de estendesse para uso desse medicamento conforme previsto em bula, e no âmbito do CEAF, este Ministério da Saúde, em entendimento com Conass e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), o Ministério da Saúde promoveu a distribuição de 1.407.000 comprimidos de maneira excepcional do medicamento hidroxicloroquina 200mg para as SES que manifestaram interesse para utilização pelos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos nos PCDT.

18. Considerações Finais

A resposta do Ministério da Saúde teve caráter dinâmico, adaptando-se ao cenário científico, administrativo e social que rapidamente mudava durante a pandemia. As ações empreendidas levaram em conta não somente os instrumentos da administração pública, mas o contexto bioético.

Cumprir destacar o ineditismo do cenário vivido, e a ação dos gestores conforme o cenário se desenrolava. Soluções emergenciais foram buscadas para esta e outras questões, como por exemplo, a necessidade de medicamentos de Intubação Orotraqueal e o suporte a demandas extraordinárias de estados, municípios e do Distrito Federal. Em nenhum momento o Governo Federal e o Ministério da Saúde deixaram de acudir a população e os gestores que nos demandaram, dentro das máximas possibilidades.

Embora muitos tenham criticado o uso de evidências que não sejam as máximas e a possibilidade de uso de terapia em caráter off-label, compreende-se que tais situações se mostram em caráter rotineiro na prática assistencial e estão, inclusive, presentes em diversas instruções a nível de Ministério da Saúde e associações de especialidades ao longo dos anos.

Em vista disso, o órgão que possui competência exclusiva para pronunciar-se acerca da ética médica em termos profissionais atinentes à prescrição de medicamentos em caráter off-label na presente situação é o Conselho Federal de Medicina, e este assim o fez, de forma coerente. O Ministério da Saúde, de forma também coerente, publicou informações pertinentes ao cenário que se apresentava, respeitando sempre a autonomia profissional e alertando contra o uso inadequado de medicamentos.

Conclui-se que todas as pautas de distribuição de Cloroquina 150mg foram emitidas entre **27/03/2020 e 10/08/2020**. A partir de setembro, registrou-se queda no número de casos de COVID-19 no país, de forma que também houve expressiva redução de solicitações de Cloroquina/Hidroxicloroquina pelos entes federados. Assim, a partir de então as poucas solicitações foram atendidas com o fornecimento de Hidroxicloroquina 200mg, recebidas por meio da doação do governo americano, e não mais com a Cloroquina 150mg adquirida pelo Ministério da Saúde.

As entregas de Cloroquina 150mg realizadas entre **27/03 e 19/05/2020**, foram pautadas nas primeiras Notas Informativas divulgadas pelo Ministério da Saúde, e dessa forma, eram destinadas como terapia adjuvante no atendimento de formas graves, em pacientes hospitalizados. As pautas foram elaboradas com base no número de casos de COVID-19 registrado no Boletim do Ministério da Saúde e também com base nas solicitações enviadas pelas Secretarias Estaduais de Saúde. As distribuições realizadas a partir de **20/05/2020**, foram realizadas em atendimento às Orientações para Manuseio Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19, publicadas pelo Ministério da Saúde, e diante das solicitações dos entes federados. Os critérios para a distribuição desse medicamento, foram apresentados e deliberados no COE-COVID.

Conclui-se também, que após os remanejamentos, **5.416.510** comprimidos foram disponibilizados no âmbito da covid-19. Sendo **2.953.310** pelo Ministério da Saúde, no valor de **R\$ 203.778,39 e 2.463.200** comprimidos pelo LQFEX, conforme exposto no Quadro 4 deste documento.

Ressalta-se que desde o início da pandemia, e disponibilização da Cloroquina para atendimento à Covid-19, o Ministério da Saúde sempre teve a preocupação e o cuidado de manter um quantitativo desse medicamento reservado para o abastecimento do Programa de Malária, de forma que esse programa vem mantendo o seu abastecimento totalmente regular.

A execução orçamentária com cloroquina 150mg utilizada na Covid-19, em 2020, em relação à execução orçamentária do Componente Estratégico da Assistência Farmacêutica com aquisição centralizada de medicamentos representou **0,066%**, não comprometendo a aquisição dos demais medicamentos dos programas do Componente.

Para o medicamento Hidroxicloroquina 200mg provenientes de doação recebida pelo governo brasileiro, foram distribuídos até o momento, **609.000** comprimidos e dessa forma, considerando a existência de estoque no almoxarifado do Ministério de Saúde e tendo em vista que houve manifestação por parte do Conselho Nacional de Secretários de Saúde (Conass) para que a doação de estendesse para uso desse medicamento conforme previsto em bula, e no âmbito do CEARF, este Ministério da Saúde, em entendimento com Conass e o Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde (Conasems), o Ministério da Saúde promoveu a distribuição de 1.407.000 comprimidos de maneira excepcional do medicamento hidroxicloroquina 200mg para as SES que manifestaram interesse para utilização pelos pacientes que atendem aos critérios estabelecidos nos PCDT.

A distribuição a pedido de gestores locais e regionais constitui medida de resposta em caráter emergencial diante de uma ameaça inédita em escala global, dentro de parâmetros de segurança adequadamente informados à população. Ainda hoje, o cenário da pandemia se transforma rapidamente, exigindo novas soluções e ações estratégicas para ser adequadamente enfrentado.

Por fim, sobre as medidas de cuidado integral utilizadas pelo Ministério da Saúde, há que se ressaltar uma ação de caráter amplo sempre baseada nos princípios bioéticos e administrativos adequados à cada ocasião conforme a necessidade se apresentava e conforme o conhecimento acerca da COVID-19 evoluiu. O chamado tratamento precoce nunca consistiu em um protocolo formal da perspectiva do Ministério da saúde, restringindo de alguma forma a autonomia profissional, mas sempre foi compreendido como elemento pertinente ao adequado cuidado com o paciente, consistindo em medida de prevenção secundária e terciária.

Diante de uma ameaça à vida do cidadão brasileiro, toda oportunidade de salvar vidas não pode ser desprezada ou ignorada. Prezando elementos como segurança do paciente, não-maleficência, beneficência, justiça e autonomia, o Ministério da Saúde permanece em sua missão de promover o máximo bem ao paciente.

19. Referências

1. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
2. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
3. MÂNICA, Fernando Borges Prestação de Serviços de Assistência à Saúde pelos Municípios. Belo Horizonte, Ed. Fórum, p. 43, 2017.
4. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
5. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
6. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm
7. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
8. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2019/lei/L13844.htm
9. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/l13979.htm
10. <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/portaria-n-188-de-3-de-fevereiro-de-2020-241408388>
11. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm
12. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
13. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2017/prc0002_03_10_2017.html
14. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/2004/res0338_06_05_2004.html
15. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/lei/l12401.htm
16. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2011/decreto/d7508.htm
17. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
18. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cit/2012/res0001_17_01_2012.html
19. Chatre, 2020; Touret, 2020; Gautret, 2020; Riera, 2020
20. Al Bari, 2017 e Savarino, 2006
21. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/portaria/Resolucao%20n%C2%BA%20351-ANVISA.htm
22. BATISTA JUNIOR, Rubens. **Fundamentos da Saúde: as bases para uma atenção humanizada**. São Paulo: Editora SENAC, 2019, p. 39.
23. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Clínica Ampliada, Equipe de Referência e Projeto Terapêutico Singular**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008.
24. https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2016/55_2016.pdf
25. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
26. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm
27. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm
28. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
29. <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201705/18112318-rdc-55-2015-boas-praticas-em-tecnicos-14-12-2015.pdf>
30. <https://www.invitare.com.br/arq/legislacao/anvisa/RDC-60-de-2014-Disp-e-sobre-a-renova-o-de-registro-de-sint-ticos-e-semisint-ticos-novos-gen-ricos-e-similares.pdf>
31. BOOS, J. Off Label use – label off use. *Annals of Oncology*. 2003; 14(1): p.1-5.
32. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12842.htm
33. BRASIL. PRESIDÊNCIA DA REPÚBLICA. CASA CIVIL. *Lei 12.842/2013*. Dispõe sobre o exercício da medicina. 10 de julho de 2013. *Internet*, http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12842.htm
34. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Documento sobre o levantamento de Protocolos vigentes que

- preconizam medicamentos de uso *Off-Label*. Fevereiro de 2021. SEI25000.064963/2021-03.
35. MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Diretrizes Brasileiras para o Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso (Junho 2021)*. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.
 36. https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/BR/2020/8_2020.pdf
 37. https://www.amb.org.br/_arquivos/_downloads/491535001395167888_DoHBrazilianPortugueseVersionRev.pdf
 38. <https://legis.senado.leg.br/sdleg-getter/documento/download/441ee9b9-3ea9-4f07-b920-d3c53bc2a71d>
 39. Art. 14. O medicamento disponibilizado deverá apresentar evidência científica para a indicação solicitada ou estar em qualquer fase de desenvolvimento clínico, desde que os dados iniciais observados sejam promissores e que se comprove a gravidade da doença e a ausência de tratamentos disponíveis. (RDC de nº 38, de 2013).
 40. U.S DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2015
 41. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/19648cons.htm
 42. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2014
 43. P. Gautret, J.-C. Lagier and P. Parola et al. / International Journal of Antimicrobial Agents 56 (2020) 105949.
 44. <https://www.mediterranee-infection.com/coronavirus-pays-ou-hydroxychloroquine-est-recommandee/>
 45. EBELL, Mark H.; SOKOL, Randi; LEE, Aaron; SIMONS, Christopher; EARLY, Jessica. How good is the evidence to support primary care practice? *Evidence-Based Medicine* 2017; June 2017, volume 22, number 3, p. 88-92.
 46. FANAROFF, Alexander C.; CALIFF, Robert M.; WINDECKER, Stephan; SMITH, Sidney C. Jr.; LOPES, Renato D.. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019; 321(11): 1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122
 47. LEE, Dong Heun; VIELEMEYER, Ole. Analysis of Overall Level of Evidence Behind Infectious Diseases Society of America Practice Guidelines. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171(1): 18-22.
 48. BAKHSHALYEV, Nijad; ULUGANYAN, Mahmut; ENTHOS, Asim; KARACOP, Erdem; OZDEMIR, Ramazan. The effect of 5-day course of hydroxychloroquine and azithromycin combination on QT interval in non-ICU COVID19(+) patients. *Journal of Electrocardiology*, 2020; 62: 59–64; SOGUT, Ozgur; CAN, Mehmet Mustafa; GUVEN, Ramazan; et al. Safety and Efficacy of hydroxychloroquine in 152 outpatients with confirmed COVID-19: a pilot observational study. *American Journal of Emergency Medicine*, 2021; 40: 41-46; MOHANA, Abdulrhman; SULAIMAN, Tarek; MAHMOUD, Nagla; et al. Hydroxychloroquine safety outcome with an approved therapeutic protocol for COVID-19 outpatients in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*, 2021; 102: 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.031>; LOFGREN, Sarah M.; NICOL, Melanie R.; BANGDMWALA, Ananta S.; et al. Safety of Hydroxychloroquine Among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, Major Article, p. 1-7. DOI: 10.1093/ofid/ofaa500; GASPERETTI, Alessio; BIFFI, Mauro; DURUET, Firat; et al. Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings. *Europace* (European Society of Cardiology), 2020; 22: 1855–1863 doi:10.1093/europace/euaa216; PRODRAMOS, C. C.; RUMSCHLAG, T.; PERCHYKET, T. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbe and New Infections*, 2020; Volume 37, Number C: 100747; GUZZO, Cynthia A.; FURTEK, Christine I.; PORRAS, Arturo G.; et al. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2002; 42: 1122-1133; NAVARRO, Miriam; CAMPRUBI, Daniel; REQUENA-MÉNDEZ, Ana; et al. Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 827–834. doi:10.1093/jac/dkz524; OSCANO, Teodoro J.; VIDAL, Xavier; KANTERS, Jørgen K.; ROMERO-ORTUNO, Roman. Frequency of Long QT in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine: A Meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 56: 106212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106212>.
 49. John Concato; Nirav Shah; Ralph Horwitz. Randomized, Controlled Trials, Observational Studies, and the Hierarchy of Research Designs. *The New England Journal of Medicine*. 2000, volume 342(25), p. 1887-1892.
 50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovações e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Ciência e Tecnologia. Diretrizes Metodológicas: Sistema GRADE – manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2014.
 51. AGORITSAS, Thomas; MERGLEN, Arnaud; HEEN, Anja Fog et al. UpToDate adherence to GRADE criteria for strong recommendations: an analytical survey. *BMJ Open* 2017;7:e018593. doi:10.1136/bmjopen-2017-018593
 52. FRIEDEN, Thomas R. Evidence for Health Decision Making – Beyond Randomized, Controlled Trials. *New England Journal of Medicine*. 2017; vol. 377: p. 465-475. DOI: 10.1056/NEJMr1614394
 53. MEHRA, Mandeep; DESAI, Sapan S; RUSCHITZKA, Frank; PATEL, Amit N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet*. 2020; (published online May 22.) [10.1016/S0140-6736\(20\)31180-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31180-6)
 54. Didier Raoult. Rational for meta-analysis and randomized treatment: the COVID-19 example. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021; 27: 6-8.
 55. F. A. Cadegiani, A. Goren, C. G. Wambier, J. McCoy. Early COVID-19 therapy with azithromycin plus nitazoxanide, ivermectin or hydroxychloroquine in outpatient settings significantly improved COVID-19 outcomes compared to known outcomes in untreated patients. *New Microbes and New Infections*, Volume 43 Number C, September 2021.
 56. Peter A. McCullough, Ronan J. Kelly, Gaetano Ruocco, et al. Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *The American Journal of Medicine*, Vol 134, No 1, January 2021.
 57. Sílvia Nunes Szente Fonseca, Anastasio de Queiroz Sousa, Alexandre Giandoni Wolkoff, et al. Risk of hospitalization for Covid-19 outpatients treated with various drug regimens in Brazil: Comparative analysis. *Travel Medicine and Infectious Disease* 38 (2020) 101906.
 58. Mayla Gabriela Silva Borba; Fernando Fonseca Almeida Val; Vanderson Souza Sampaio et al. Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020; 3(4): e208857. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857
 59. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l3268.htm
 60. <https://portal.cfm.org.br/etica-medica/codigo-2010/resolucao-cfm-no-1931-2009#:~:text=Aprova%20o%20C%3%B3digo%20de%20o%20C%3%89tica%20M%20C%3%A9dica.&text=CONSIDERANDO%20o%20decidido%20pelo%20Conselho,17%20de%20setembro%20de%202009.>

61. <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1982>
62. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2008/rdc0096_17_12_2008.html
63. <https://www.cevs.rs.gov.br/upload/arquivos/201705/18112318-rdc-55-2015-boas-praticas-em-tecidos-14-12-2015.pdf>
64. https://www.in.gov.br/material/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/2198623/do1-2018-01-29-resolucao-rdc-n-200-de-26-de-dezembro-de-2017-2198619
65. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html
66. http://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/3503972/RDC_09_2015_COMP.pdf/e26e9a44-9cf4-4b30-95bc-feb39e1bacc6
67. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
68. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
69. [http://www.stj.jus.br/SCON/sumanot/toc.jsp?livre=\(sumula%20adj1%20%27608%27\).sub](http://www.stj.jus.br/SCON/sumanot/toc.jsp?livre=(sumula%20adj1%20%27608%27).sub)
70. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2015-2018/2016/lei/l13269.htm
71. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual de Redação da Secretaria de Vigilância em Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. *Internet*, <http://www.saude.gov.br/images/pdf/2015/fevereiro/04/Manual-Redacao-Completo.pdf>
72. BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Chikungunya. Manejo Clínico**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2017.
73. ANGOTTI NETO, Hélio; PINHEIRO, Mayra Isabel Correia. Fundamentação Bioética do Tratamento Precoce no Brasil em Tempos de Pandemia. *Revista de direito sanitário da Comissão da Saúde: saúde e Ministério Público: desafios e perspectivas*, nº 1 / Conselho Nacional do Ministério Público. Brasília: CNMP, 2020, p. 133-146.
74. Brasil. Ministério da Saúde. Clínica Ampliada, Equipe de Referência e Projeto Terapêutico Singular. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2008
75. Baptista Jr., Rubens. *Fundamentos da Saúde. As bases para uma atenção humanizada*. São Paulo: Editora SENAC São Paulo, 2019
76. <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>
77. http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Nota-Informativa_05-2020_DAF_SCTIE_Cloroquina.pdf.pdf
78. <https://covid19-evidence.paho.org/handle/20.500.12663/1598>
79. http://www.consultaesic.cgu.gov.br/busca/dados/Lists/Pedido/Attachments/1527690/RESPOSTA_RECORSO_1_131580_NOTA%20INFORMATIVA%20N%2017_2020-GAB_SE_MS.pdf
80. <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-52021-dccisvms>
81. <http://www.aids.gov.br/pt-br/legislacao/nota-informativa-no-62021-dccisvms>
82. Mayla Gabriela Silva Borba; Fernando Fonseca Almeida Val; Vanderson Souza Sampaio et al.. *Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection A Randomized Clinical Trial*.
83. <https://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/Nota-informativa---Orienta---es-para-manuseio-medicamentoso-precoce-de-pacientes-com-diagn-stico-da-COVID-19.pdf>
84. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm
85. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm
86. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm
87. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm
88. http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l9782.htm
89. http://www.cofen.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Nota-Informativa_05-2020_DAF_SCTIE_Cloroquina.pdf.pdf

SIDNEY RICHARDSON DE ARAÚJO COSTA DINIZ

Coordenador-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos - CGAFME/DAF/SCTIE/MS

SANDRA DE CASTRO BARROS

Diretora do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos - DAF/SCTIE/MS

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS



Documento assinado eletronicamente por **Sandra de Castro Barros, Diretor(a) do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos**, em 16/10/2021, às 07:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 16/10/2021, às 08:02, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sidney Richardson de Araújo Costa Roriz, Coordenador(a)-Geral de Assistência Farmacêutica e Medicamentos Estratégicos**, em 16/10/2021, às 08:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0023301439** e o código CRC **7AAD9C67**.

Brasília, 15 de outubro de 2021.

