Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Avenida Rio Branco, 243, Anexo II, 1º Andar - Bairro: Centro - CEP: 20040-009 - Fone: (21)3218-8043 - www.jfrj.jus.br - Email: 04vf@jfrj.jus.br

AÇÃO CIVIL PÚBLICA Nº 5030353-65.2020.4.02.5101/RJ

AUTOR: SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMILIA E COMUNIDADE
RÉU: UNIÃO - ADVOCACIA GERAL DA UNIÃO

SENTENÇA

VISTOS EM INSPEÇÃO.

(16 a 20 de maio de 2022)

Processo regular.

Trata-se de ação civil pública ajuizada pela **SOCIEDADE BRASILEIRA DE MEDICINA DE FAMÍLIA E COMUNIDADE** em face da **UNIÃO FEDERAL**, com pedido liminar, em face da **UNIÃO**, requerendo que seja declarada a invalidade e nulidade do documento com "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19", publicado em 20/05/2020.

A parte autora aduz que o Ministério da Saúde publicou, no dia 20/05/2020, documento com "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19", onde estabeleceu novo protocolo para o tratamento medicamentoso de pacientes diagnosticados com a COVID-19; que, nesse documento, os sintomas da COVID-19 são classificados em três níveis: leves, moderados e gravidade; que o documento recomenda para todos os doentes a administração do medicamento Cloroquina, inclusive as doses a serem administradas, sem levar em consideração aspectos individuais de cada paciente; que o protocolo contraria inúmeros estudos científicos e pareceres emitidos por entidades médicas e científicas, dentre elas a própria demandante, além das Sociedades Brasileiras de Bioética, de Cardiologia, de Imunologia, de Infectologia, de Medicina Intensiva, de Pneumologia e Tisiologia; que há grave potencial de colocar em risco a incolumidade pública e trazer consequências irreparáveis para um número inestimado de brasileiros; que a própria recomendação ministerial reconhece a inexistência de ensaios clínicos que comprovem o benefício do tratamento; que o STF, em análise da MP 966/2020, que cuidou de questões ligadas a recomendação do uso de medicamentos por agentes públicos e sua responsabilidade por tal orientação, decidiu que os atos de agentes públicos em relação à pandemia da Covid-19 devem observar critérios técnicos e científicos de entidades médicas e sanitárias; que não se pode admitir que os profissionais médicos sejam compelidos a prescrever tratamento medicamentoso sem a devida comprovação técnica e científica, sobretudo tratando-se de droga com possibilidade de causar efeitos adversos, mormente se administrada indiscriminadamente quando da verificação de sintomas leves e comuns a tantas outras enfermidades; que, embora o documento com as orientações publicadas traga modelo de termo de consentimento a ser firmado pelos doentes e/ou seus familiares autorizando a administração

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

do tratamento medicamentoso proposto, tal consentimento não é capaz de afastar eventual responsabilização dos profissionais médicos em virtude de possível agravamento no estado geral do paciente, sobretudo na hipótese de óbito.

Inicial acompanhada dos seguintes documentos:

- Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS "Orientações para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da covid-19" (Evento 1 ANEXO 4);

- Modelo de termo de ciência e consentimento - anexo I da Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS (Evento 1 ANEXO 6);

- Informe da Sociedade Brasileira de Infectologia sobre o Novo Coronavírus n° 13: Esclarecimentos Científicos sobre Protocolos que propõem o uso universal da cloroquina ou hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19" (Evento 1 ANEXO 7);

- Parecer técnico "Vírion Infectologia" emitido pela Comissão de Infectologia assessora da secretaria estadual de saúde do governo do estado do Maranhão (Evento 1 ANEXO 8);

- Nota de posicionamento da Sociedade Rio-Grandense de Infectologia Federada -RS/SBI (Evento 1 ANEXO 9);

- Recomendação nº 01/2020 emitida pela Sociedade Brasileira de Bioética - SBB (Evento 1 ANEXO 10);

- Nota oficial de posicionamento do Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS (Evento 1 ANEXO 11);

Protocolo de diretrizes para o tratamento farmacológico da covid-19 expedida pela Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT (Evento 1 ANEXO 12);

- Nota de esclarecimento emitida pela Sociedade Brasileira de Cardiologia - SBC (Evento 1 ANEXO 13);

- Recomendações emitidas pela Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade - SBMFC (Evento 1 - ANEXO 15);

Parecer científico emitido pela Sociedade Brasileira de Imunologia -SBI (Evento 1 - ANEXO 16).

Petição da União (Evento 3), acompanhada de documentos, em que alega ilegitimidade ativa da Sociedade autora, além da conexão com a ACP nº 1015707-53.2020.4.01.4000, distribuída à 5ª Vara Federal da Seção Judiciária do Piauí, ou, ainda, com a Ação Popular nº 1028649-74.2020.4.01.3400, em curso na 7ª Vara Federal do Distrito Federal (evento 3), ambas distribuídas anteriormente à edição do ato do Ministério da Saúde que se pretende a nulidade.

Decisão, no Evento 8, no sentido de que, em relação à ACP nº 1015707-53.2020.4.01.4000, distribuída à 5ª Vara Federal da Seção Judiciária do Piauí, houve a perda de objeto, bem como determinando que a Secretaria do Juízo verifique o andamento da Ação

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Popular nº 1028649-74.2020.4.01.3400, distribuída em 17/05/2020, e em curso perante a 7ª Vara Federal do Distrito Federal e, ainda, determinando a comunicação da decisão ao Núcleo de Gerenciamento de Precedentes - NUGEP.

Informação, no Evento 9, sobre a Ação Popular supracitada (nº 1028649-74.2020.4.01.3400).

Parecer do MPF (evento 17) opinando pela legitimidade da Sociedade autora para o ajuizamento da presente ACP e pela inexistência de conexão entre a presente ACP e a Ação Popular nº 1028649-74.2020.4.01.3400. No mérito, o órgão ministerial pugna pela procedência do pedido autoral com base nos seguintes fundamentos:

> *- de que houve pronunciamento da OMS sobre o uso da cloroquina e hidroxicloroquina na COVID-19, notadamente com base em recentes estudos que demonstraram a ausência de evidências científicas suficientes para o uso seguro dos respectivos medicamentos;*
>
> *- de que em estudo publicado em maio/2020 pela Revista The Lancet, se concluiu que o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina com ou sem macrolídeo está associado ao aumento das taxas de mortalidade e arritmias cardíacas em pacientes hospitalizados com COVID19;*
>
> *- de que outros estudos divulgados pelas revistas médicas BMJ, JAMA e New England Journal of Medicine não apontaram benefício e viram possíveis danos dos medicamentos aos pacientes;*
>
> *- de que a OMS e a OPAS (Organização Pan-Americana da Saúde) já haviam externado a posição de que não havia evidência científica de que a cloroquina e a hidroxicloroquina sejam eficazes e seguras no tratamento da COVID-19, sendo emitidos alertas sobre efeitos colaterais do medicamento, como problemas cardíacos;*
>
> *- de que houve decisão da OMS de suspensão temporária dos testes que vinha conduzindo com a hidroxicloroquina em pacientes com COVID-19, por meio da articulação internacional conhecida como Solidarity;*
>
> *- de que após a suspensão temporária dos testes que vinham sendo coordenados pela OMS, a França decidiu proibir a hidroxicloroquina depois que o Conselho Superior de Saúde Pública desaconselhou seu uso, com exceção dos ensaios clínicos; e antes da França, a Itália e a Bélgica também suspenderam o uso de hidroxicloroquina em pacientes com Covid-19, passando a permitir o uso do fármaco apenas no âmbito de estudos clínicos;*
>
> *- de que as decisões do Poder Público devem sujeitar-se aos princípios constitucionais da prevenção e da precaução que, "em português mais simples, significa que, se há alguma dúvida, não pode fazer, isto é, se há alguma dúvida sobre o impacto real que uma determinada substância, um determinado produto, ou uma determinada atuação vai provocar na saúde e na vida das pessoas, o princípio da precaução e o princípio da prevenção recomendam a autocontenção (RE 627.189, Rel. Min. Dias Toffoli, j. 08.06.2016)";*
>
> *- de que o documento do qual se requer a nulidade condiciona o uso de medicamentos, dentre os quais a cloroquina e a e hidroxicloroquina, à avaliação médica e à realização de exames físico e complementares, inclusive confirmação laboratorial e radiológica, ao passo que o próprio Ministério da Saúde tomou a decisão de realizar testes de diagnósticos apenas em casos graves e em profissionais da saúde, além de as unidades básicas de saúde não oferecerem, via de regra, estrutura para realização de exames de eletrocardiograma e*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

tomografia, que nem estão dentro dos serviços ofertados neste nível de complexidade, sendo indispensável que fosse estabelecido como seriam custeados todos os serviços que se fazem necessários a partir das orientações consolidadas na nota informativa questionada;

- de que, embora conste do sítio da ANVISA a publicação de nove Resoluções Específicas de anuência em pesquisa para COVID-19, não se tem notícia da conclusão de tais estudos nem no sentido da eficácia e da segurança do uso da cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19; mas, ainda, assim, o Ministério da Saúde publicou a orientação em questão;

- de que foi expedido Ofício à Anvisa (Ofício 5388/2020) solicitando esclarecimentos pertinentes às orientações do Ministério da Saúde na Nota Informativa 9/2020-SE/GAB/SE/MS, mas ainda não se obteve resposta;

- de que a orientação de uso de cloroquina e hidroxicloroquina para tratamento precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19 não passou por assessoramento da CONITEC, nos termos determinados nos arts. 19-Q e 19-R da Lei 8.080/90, mediante instauração de processo administrativo, com observância de todas as etapas necessárias;

- de que a orientação do Ministério da Saúde aqui combatida, para o uso dos medicamentos aqui tratados, também não atende aos requisitos fixados pelo Supremo Tribunal Federal sob a perspectiva de utilização "off label" (experimental), sobretudo porque não existe registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior para uso contra a Covid-19; ao contrário, a orientação então atual da Organização Mundial de Saúde é no sentido de suspender a utilização;

- e de que diversas entidades atuantes na área técnica da saúde lançaram manifestações contrárias à NOTA INFORMATIVAnº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, merecendo destaque, pelo importante papel executado no âmbito da saúde pública, a recomendação do Conselho Nacional de Saúde nº 042, 22/05/2020, no sentido a suspensão das orientações.

Decisão, no evento 23:

1) afastando a arguição de ilegitimidade ativa da parte autora, bem como a prevenção da presente ação em relação à ACP nº 1015707-53.2020.4.01.4000 e à Ação Popular nº 1028649-74.2020.4.01.3400.

2) Deferindo prazo à União a fim de que o Ministério da Saúde se manifestasse expressamente acerca da manutenção/revogação/adequação das "*ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOS PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19"*, constantes da Nota Informativa no. 9/2020-SE/GAB/SE/MS publicadas em 20/05/2020.

3) Determinando a expedição de ofício à Anvisa para prestar todas as informações e esclarecimentos pertinentes às solicitações constantes do OFICIO no. 5388/2020, datado de 21/05/2020, e reiterado em 28/05/2020, do Ministério Público Federal; e à Fiocruz, para esclarecer e disponibilizar a data da divulgação da Nota Técnica *"Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19"* em seu sítio eletrônico, bem como para esclarecer acerca da compatibilidade/adequação de suas orientações com aquelas traçadas pela Organização Mundial de Saúde, e com as "*ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19".*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Ofício da Fiocruz (Evento 34, documento 2), indicando a data de publicação da Nota Técnica, bem como informando que a referida Nota Técnica era convergente com as orientações prestadas pela Organização Mundial da Saúde e pelo Ministério da Saúde.

No Evento 35, o MPF juntou as informações prestadas pela Anvisa, outrora requeridas pelo órgão ministerial.

No Evento 36, foram apresentadas pela Anvisa as mesmas informações trazidas aos autos pelo MPF.

Petição da parte autora (ev. 39) reiterando o pedido de tutela de urgência.

Nova manifestação da União (Ev. 41), reiterando a arguição de ilegitimidade ativa e de prevenção de juízos diversos. No mérito, argumentou o seguinte:

> *- que o documento questionado é atualizado periodicamente e acompanha a produção de novas evidências para estabelecer recomendações, e é realizado em parceria com o Hospital Alemão Oswaldo Cruz e com a colaboração dos Núcleos de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS), do Hospital Sírio-Libanês e do Hospital Moinhos de Vento;*
>
> *- que as diretrizes do combate à pandemia do COVID-19 são dinâmicas, com reiteradas mudanças de cenários estratégicos tanto na esfera federal quanto nas esferas estaduais e municipais, provocadas com base em novos estudos, no intuito de buscar resultados mais eficazes no seu tratamento; e isso ocorreu e poderá ocorrer em relação à utilização dos medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento de pacientes diagnosticados com o COVID-19;*
>
> *- que o Ministério da Saúde autorizou excepcionalmente a ministração porque não havia, por ora, outro tratamento específico eficaz disponível, e desde que atendidas as seguintes condicionantes: a) o caso esteja confirmado; b) a critério médico; c) enquanto terapia adjuvante; d) no tratamento de formas graves; e e) em pacientes hospitalizados;*
>
> *- que a Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde esclareceu em Despacho a (então) situação atual do uso desses medicamentos para a infecção decorrente do COVID-19, afirmando que o Ministério da Saúde disponibilizou para os pacientes graves e críticos onde letalidade pode chegar a 49%, o uso a critério médico, em ambiente hospitalar, por entender que os benefícios hipotéticos podem superar os riscos potenciais, e que não foi recomendado o uso em pacientes com casos leves;*
>
> *- que à luz do binômio efetividade e segurança da saúde do paciente, descabe qualquer interferência do Poder Judiciário na decisão relativa aos casos e situações em que os medicamentos em questão serão ministrados, e somente o Ministério da Saúde, com a competência técnica e legitimidade para definir as políticas públicas de saúde, é que poderia, baseado nos estudos e pesquisas existentes, assumir a tomada de decisões a respeito;*
>
> *- que, posteriormente, houve alteração dessa diretriz para ampliar a orientação da utilização desses medicamentos para casos leves e moderados, observadas as condicionantes;*
>
> *- que, com base em estudos sobre a cloroquina e hidroxicloroquina no tratamento específico da COVID-19, o Conselho Federal de Medicina (CFM) propôs que os médicos considerassem a prescrição da cloroquina e da hidroxicloroquina, em condições*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

excepcionais, a partir do consentimento do paciente;

- que, segundo a orientação combatida, o acesso a esses medicamentos impõe a necessidade de prescrição médica, além da concordância expressa do paciente;

- que o além de orientações e notas, o Ministério da Saúde colacionou todas as referências que deram suporte à nova diretriz;

- e que, sobre a questão de que a Organização Mundial de Saúde havia determinado a suspensão das pesquisas com Cloroquina e Hidroxicloroquina, conforme amplamente divulgado em canais de comunicação, a Organização (OMS) decidiu retomar todos os seus testes clínicos com hidroxicloroquina;

No Evento 48, foi proferida decisão indeferindo a tutela de urgência e determinando que a União providenciasse a imediata inclusão dos esclarecimentos constantes da NOTA TÉCNICA Nº 102/2020/SEI/GADIP-CG/ANVISA (evento 36, OFIC1), bem como do OFÍCIO nº 69/2020/VICE-PRES GESTAO DESENVOL INSTITUCIONAL/FIOCRUZ (evento 34), na Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, bem como que fosse oficiado o Conselho Federal de Medicina a esclarecer se o desempenho da medicina de alguma forma foi restringido ou limitado, em especial quanto ao direito de "indicar o procedimento que entender adequado ao paciente", em razão da expedição da Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, devendo, ainda, informar ao Juízo acerca de qualquer denúncia formulada ao referido Conselho, ou a algum dos 27 Conselhos Regionais de Medicina, neste sentido.

No Evento 60, a União comprovou a determinação contida na decisão de Evento 48, apresentando a Nota Informativa Nº 14/2020-SE/GAB/SE/MS, que substituiu a a Nota Informava nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informava nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020.

Contestação apresentada no Evento 61, reiterando os termos das manifestações anteriores da União, bem como arguindo ausência de comprovação de danos aos interesses dispostos na Lei 7.347/1985, ao fundamento de que o Poder Público, em especial o Ministério da Saúde, tem adotado uma postura transparente e ativa na busca de soluções para a pandemia do "coronavírus", inclusive no que tange à avaliação técnico-científica do tratamento daqueles acometidos pela COVID-19. No mérito, ainda alega que o Ministério da Saúde editou a Nota Informativa Nº 14/2020-SE/GAB/SE/MS, que substituiu a a Nota Informava nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informava nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020, a se perceber o constante avanço da União no desenvolvimento de orientação para a população; bem como alega que se deve observar o Princípio da Separação dos Poderes, notadamente na particular necessidade de respeito à atuação discricionária de cada instância, alargando o conceito de reserva de administração em benefício da Administração Pública.

No Evento 68, o MPF comunica ter interposto Agravo de Instrumento em face da decisão em Evento 48, de indeferimento da antecipação de tutela.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

No Evento 70, a União traz aos autos nova Nota informativa, Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS, que 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.

Réplica da parte autora no Evento 75.

No Evento 76, o Conselho Federal de Medicina noticia a emissão do Parecer nº 4/2020 e esclarece que as orientações do Ministério da Saúde tem natureza exata de orientações e, portanto, não tem finalidade de serem seguidas compulsoriamente pelos médicos; caso contrário, atentaria contra os princípios basilares da Medicina, dentre os quais se ressaltam a autonomia do médico e o consentimento do paciente; que o Conselho Federal de Medicina também não impôs o uso dos medicamentos, mas sim propôs aos médicos a possibilidade do uso.

A parte autora e a União informam, nos Eventos 81 e 85, que não possuem outras provas.

No Evento 87, o MPF noticia que o Tribunal de Contas da União (TCU) instaurou, a partir de representação do MPF, o Processo 020.342/2020-9, que tem objeto diretamente conexo a esta ação civil pública e que, consultando o andamento do feito no endereço eletrônico da Corte de Contas, foi possível constatar que se encontrava em fase de instrução, com pedidos de esclarecimentos ao Ministério da Saúde sobre questões que interessam diretamente ao deslinde da presente demanda judicial. Na oportunidade, requereu a concessão de prazo para juntada dos documentos pertinentes.

No Evento 92, o MPF junta aos autos resposta do Ministério da Saúde às perguntas do *Parquet* sobre cloroquina e hidroxicloroquina, encaminhadas ao TCU nos autos do processo TC 020.342/2020-9.

Petição da União (ev. 101) pugnando pela improcedência do pedido autoral, à vista da documentação juntada pelo MPF, em especial na parte que aborda a natureza jurídica da Nota Informativa que motivou o ajuizamento da presente ação civil pública.

Decisão (ev. 119) convertendo o feito em diligência, em atenção ao art. 5º, §1º, da Lei nº 7.347/85, e determinando a remessa dos autos ao MPF, para vista.

Manifestação do MPF em Evento 123 reiterando os termos de sua manifestação no Evento 17, acrescentando os seguintes argumentos:

> *- sobre os diagnóstico por meio de testes, a União informou no item 8 da PET6 (fl.09) juntada no evento 41 a previsão de aquisição de um total de 24.600.000 kits de RT-PCR para a detecção direta do vírus em secreção respiratória, padrão-ouro para diagnóstico de infecção aguda sintomática, e parcerias com a rede nacional de laboratórios para a realização dos testes, além dos kits de testagem rápida; entretanto, não há informação sobre a efetividade e alcance das medidas planejadas em atendimento oportuno à toda a população do SUS com sintomas de COVID-19.*
>
> *- sobre os exames complementares, indispensáveis para aferir o risco ao paciente quando da prescrição deste medicamento, a União informa, no item 7 do DESPACHO juntado na PET 2 (fl.93) do evento 41, que na atenção primária a organização dos serviços e fluxos para exames cabem à gestão local e não impedem o diagnóstico clínico e início de*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

tratamento, sem se referir à pactuação em CIT conforme preconizado nos arts. 19-P e 19-U da Lei 8.080/90, necessária inclusive para a repartição entre os três entes dos custos financeiros destes exames extras dentro da Rede SUS;

- que a edição da Nota Informativa importou também violação à normatização da ANVISA para registro de medicamentos mesmo no cenário da pandemia COVID-19 e, ainda, à normatização para posterior incorporação de medicamentos pelo MS, assessorado pela CONITEC;

- que no início do ano de 2021, a CONITEC publicou documento contendo "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. Capítulo 2 : Tratamento Farmacológico", que analisou medicações para uso hospitalar em pacientes COVID-19, entre eles a hidroxicloroquina ou cloroquina, afastando o seu uso por não mostrarem "benefícios clínicos na população de pacientes hospitalizados, não devendo ser utilizados". Já o tratamento farmacológico precoce, objeto da Nota Informativa impugnada na presente demanda, não foi abordado pela CONITEC;

- que a própria ANVISA informou ao juízo que havia 4 estudos clínicos aprovados pela referida agência e em andamento, sem notícia de conclusão à época (OFIC1 do evento 36 dos autos principais); mesmo sem evidência científica robusta que possibilitasse a indicação de terapia farmacológica específica para a COVID-19, foi publicada pelo Ministério da Saúde, em 20 de maio de 2020 a NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS (agora NOTA INFORMATIVA Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS), estendendo o uso de tais medicamentos para os casos leves e moderados;

- que não foram atendidos os critérios mínimos de segurança e eficácia estabelecidos na RDC Nº 348/2020, na medida em que deixou o Ministério da Saúde de demonstrar a configuração da "indicação terapêutica específica para prevenção ou tratamento da doença causada pelo novo Coronavírus (COVID-19)" ou mesmo da "relação benefício-risco favorável da aprovação", exigidas no art. 8º, caput, e no art. 9º, § 1, inciso III, ambos da referida RDC;

- que inexiste plano de farmacovigilância, ou seja, de previsão acerca da forma como será realizado o acompanhamento da aplicação da NOTA INFORMATIVA Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS no que concerne à evolução do tratamento preconizado aos mecanismos de controle clínico e ao acompanhamento e constatação dos resultados terapêuticos, inclusive de surgimento de intolerâncias e reações adversas importantes;

- que, em que pese tenha a ANVISA mencionado a hipótese do uso "off label" das drogas em questão no tratamento precoce da COVID, certo é que a expedição pelo Ministério da Saúde da Nota Informativa tampouco se enquadra nas hipóteses de uso "off label" de medicamentos não incorporados ao SUS na linha definida pelo magistério jurisprudencial do STF (Recurso Extraordinário 657718, com efeito de repercussão geral - Tema 500), pois para a Corte Superior o uso experimental não dispensa o registro do medicamento em renomadas agências de regulação no exterior, entre outros requisitos;

- que deve ser afastada a alegação da União de que a nota tem natureza meramente informativa e orientativa, na medida em que a droga, cujo uso é preconizado, é produzida por laboratórios públicos, adquirida em reforço, distribuída pelos órgãos do Ministério da Saúde e, ainda, dispensada aos pacientes do SUS, sendo citada nas Orientações para Manejo de Pacientes com COVID-19, pode-se afirmar que possui a natureza de verdadeira política pública de assistência farmacêutica do SUS, com esta sequência de atos que gera um custo financeiro que deveria estar sendo canalizado para outras ações e, além disso, medidas foram tomadas com vistas a divulgar as orientações sobre o tratamento da Covid-

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

19, além de ter sido aumentada a aquisição e distribuição de doses do fármaco pela União, alcançando mais de 4 milhões de doses do medicamento cloroquina aos Estados e Municípios do país, conforme informado do portal de Transparência;

- que, na realidade, as sucessivas NOTAS INFORMATIVAS do Ministério da Saúde materializaram aparente conteúdo de Protocolo Clínicos de Diretrizes Terapêuticas, devendo, portanto, passar por todos os atos e processos já disciplinados em lei para o seu registro junto à ANVISA e incorporação no SUS.

Nova manifestação do MPF (ev. 128) noticiando que, em setembro de 2021, houve a publicação pela CONITEC do Relatório de Recomendação contendo "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19" com o escopo principal de contribuir para sistematizar e padronizar os procedimentos terapêuticos destinados aos pacientes ambulatoriais com COVID-19 e, na sequência, foi noticiado pela imprensa que o estudo sobre tratamento medicamentoso ambulatorial para tratamento de pacientes com COVID-19 seria objeto de discussão em reunião ordinária da CONITEC no dia 07/10/2021; todavia, o tema foi extraído de pauta por solicitação de adiamento do Grupo Elaborador.

Na oportunidade, o órgão pede a intimação da União para que junte aos autos cópia integral do processo administrativo da tecnologia para tratamento ambulatorial de pacientes com COVID-19 desde sua instauração, inclusive com a remessa de cópia do Relatório de Recomendação elaborado pela CONITEC contendo as "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19", bem como informe sobre as razões que justificaram a retirada de pauta da "Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19".

Decisão proferida no Evento 129 determinando a intimação da União consoante requerido pelo MPF.

Em cumprimento, a União apresentou Nota Técnica esclarecendo que o trabalho para a elaboração das diretrizes é complexo e envolve diversos atores e que, ainda assim, a CONITEC avaliou e recomendou a aprovação de 4 capítulos para o tratamento do paciente hospitalizado com Covid-19, grupo que apresente maior risco de sequelas e possibilidade de vir a óbito; bem como que o adiamento da apreciação da CONITEC ocorreu a pedido do coordenador do Grupo Elaborador ante a publicação de novas evidências científicas.

Dada vistas às partes e ao MPF, houve manifestação apenas deste último, reiterando o pedido de procedência da pretensão deduzida nesta ação, ante a NOTA TÉCNICA Nº 2/2022- SCTIE/MS e a PORTARIA SCTIE/MS Nº 4/2022, emitida em 20/01/2022, com a decisão de " não aprovar as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19".

Decisão de Evento 144 determinando que os autos retornem conclusos para sentença.

Autos redistribuídos a este juízo, em 12 de abril de 2022, em cumprimento à RESOLUÇÃO Nº TRF2-RSP-2022/00029, de 28 de março de 2022.

É o relatório. Passo a decidir.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

I - DAS PRELIMINARES

Conforme relatado, as preliminares arguidas pela União, de ilegitimidade ativa e de conexão desta ação em relação à ACP nº 1015707-53.2020.4.01.4000 e à Ação Popular nº 1028649-74.2020.4.01.3400, já foram analisadas e afastadas por ocasião da prolação do *decisum* de Evento 23.

Quanto à arguição de ausência de interesse de agir (Evento 61), a Lei 7.347/1985 dispõe que a Ação Civil Pública se presta, dentre outros, à defesa de "*qualquer outro interesse difuso ou coletivo*" (artigo 1º, IV).

No caso dos autos, a parte autora pretende a nulidade de ato normativo contendo orientações para tratamento medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19, sendo certo que o ajuizamento da ação tem a finalidade de proteger a população de eventuais riscos à saúde pública.

Com efeito, a presente ação alude a direito social indisponível, notadamente quando se verifica que se dirige à segurança farmacológica das pessoas acometidas por Covid-19. E, tratando-se de direito difuso de toda a coletividade com fundamento constitucional do direito à saúde, evidencia-se a adequação da via eleita.

Logo, afasta-se a arguição de ausência de interesse de agir.

II - NO MÉRITO

Conforme relatado, a Sociedade autora pretende, com a presente Ação Civil Pública, que seja declarada a invalidade e a nulidade da NOTA INFORMATIVA Nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS contendo "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA TRATAMENTO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19", publicada em 20/05/2020.

Referida Nota Informativa foi publicada pelo Ministério da Saúde poucos meses após ter sido reconhecida, em 20/03/2020, a existência de transmissão comunitária em todo território nacional, sendo classificada mundialmente como pandemia pela Covid-19 - doença causada pelo coronavírus Sars-Cov-2. À época da publicação do documento, o Brasil confirmava mais de 300 mil casos, com mais de 20 mil óbitos (Evento 1, documento 3).

A Nota Informativa, no decorrer de dois anos desde o ajuizamento desta ação, foi substituída por duas outras (Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS, que substituiu a Nota Informava nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, de 15 de junho de 2020, que substituiu a Nota Informava nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, de 20 de maio de 2020), as quais, entretanto, não alteraram substancialmente a primeira, da qual se requer a nulidade.

Em suma, a Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS tem a finalidade de uniformização de informação para os profissionais da saúde, orientando o uso de fármacos, no âmbito do Sistema Único de Saúde, no tratamento precoce de pacientes com sinais ou sintomas da COVID-19, ou seja, desde o início da doença (desde o primeiro dia do início dos sinais ou sintomas):

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

ORIENTAÇÃO DE TRATAMENTO CONFORME A CLASSIFICAÇÃO DOS SINAIS E SINTOMAS:

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
SINAIS E SINTOMAS LEVES	**Difosfato de Cloroquina** D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + **Azitromicina** 500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou **Sulfato de Hidroxicloroquina** D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + **Azitromicina** 500mg 1x ao dia, durante 5 dias		**Prescrever medicamento sintomático**

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
	Considerar a Internação Hospitalar - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana		

Nota Informativa 9 (0014934763) SEI 25000.070255/2020-12 / pg. 2

SINAIS E SINTOMAS MODERADOS	- Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar corticoterapia	
	Difosfato de Cloroquina D1: 500mg 12/12h (300mg de cloroquina base) D2 ao D5: 500mg 24/24h (300mg de cloroquina base) + **Azitromicina** 500mg 1x ao dia, durante 5 dias Ou **Sulfato de Hidroxicloroquina** D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + **Azitromicina** 500mg 1x ao dia, durante 5 dias	-x-

Orientação para prescrição em PACIENTES ADULTOS	FASE 1 1º AO 5º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 2 6º AO 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS	FASE 3 APÓS 14º DIA DO INÍCIO DOS SINTOMAS
SINAIS E SINTOMAS GRAVES	**Internação Hospitalar** - Afastar outras causas de gravidade - Avaliar presença de infecção bacteriana - Considerar imunoglobina humana - Considerar anticoagulação - Considerar pulsoterapia com corticóide **Sulfato de Hidroxicloroquina** D1: 400mg 12/12h D2 ao D5: 400mg 24/24h + **Azitromicina** 500mg 1x ao dia, durante 5 dias		

O ponto da Nota Informativa considerado controvertido e em razão do qual se pretende a nulidade do documento é a prescrição dos medicamentos Difosfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina sem levar em consideração aspectos individuais de cada paciente, já que, segundo a Sociedade autora, inexistem ensaios clínicos que comprovem o benefício do

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

uso de tais fármacos para o tratamento da Covid-19, os quais têm possibilidade de causar graves efeitos adversos, mormente se administrada, indiscriminadamente, quando da verificação de sintomas leves.

Releva ressaltar que as Notas Informativas que substituíram aquela mencionada na inicial, sobretudo a última, em vigor (Nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS), mantiveram o uso dos medicamentos supracitados, sendo ainda orientado o uso em pacientes pediátricos.[1]

Com efeito, em que pese a substituição da Nota Informativa mencionada na inicial, persiste a controvérsia de que decorre a causa da pedir da presente ação, que gravita em torno do uso dos medicamentos Difosfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina no tratamento precoce de pacientes com diagnóstico de Covid-19.

De certo, no início da pandemia, e quando publicada a primeira Nota, a controvérsia em questão tinha maior proporção em relação aos dias atuais, já que, naquela ocasião, pouco se sabia quais terapias poderiam ser usadas no tratamento da doença; aliás, pouco se sabia sobre a própria doença - apenas que ela começou a afetar humanos pela primeira vez na China e se tratava de uma infecção respiratória semelhante a outras que causaram surtos no passado, mas de tratamento bastante desafiador por causar sintomas que diferem de paciente para paciente: uns com sintomas leves e outros com sintomas extremamente graves, que poderiam levar a óbito inesperado.

Outrossim, quando da publicação da Nota, o número de infectados no Brasil e de óbito aumentava a cada dia, situação que hoje já não ocorre, pois se observa diminuição no número de novos casos e de óbitos (conforme boletim atualizado em 22/04/2022, em tal data foram notificados 66 óbitos contra 1139 no início da pandemia)[2]

Além disso, outros medicamentos passaram a ser analisados com possibilidade para o tratamento da doença, como Dexametasona[3], Doxiciclina[4], Enoxaparina[5], Proxalutamida[6], entre outros.

Todavia, em que pese o expressivo decréscimo no número de notificações e as análises científicas sobre o uso de outros fármacos, não existe ainda tratamento padronizado para a doença, a qual, por sua vez, ainda resulta em número significativo de óbitos.

Logo, revela-se necessário e adequado o enfrentamento da questão posta em juízo.

---

1. DOS MEDICAMENTOS DIFOSFATO DE CLOROQUINA E SULFATO DE HIDROXICLOROQUINA

O Difosfato de Cloroquina é indicado para a profilaxia e tratamento de ataques agudos de malária devido a P. *vivax*, P. *malariae*, P. *ovale* e cepas suscetíveis de P. *falciparum*. O medicamento também é indicado para o tratamento da amebíase extra-intestinal.[7]

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Referido medicamento pode ter como reações adversas e efeitos colaterais a ocorrência de distúrbios oculares (Maculopatia e degeneração macular, distúrbios visuais, cegueira noturna, visão de meio objeto, visão nebulosa e neblina diante dos olhos, opacidades reversíveis da córnea, dentre outros), auditivos (surdez do tipo nervoso, zumbido, audição reduzida em pacientes com dano auditivo preexistente), do sistema músculo esquelético (miopatia ou neuromiopatia do músculo esquelético), do sistema gastrointestinal (hepatite, anorexia, vômito, entre outros), da pele e anexos (relatos raros de eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, entre outros), do sistema hepatológico (raramente, pancitopenia, anemia aplástica, entre outros), do sistema nervoso (convulsões convulsivas, dor de cabeça leve e transitória, polineurite, entre outros) e do sistema cardiovascular (raramente, hipotensão, alteração eletrocardiográfica e cardiomiopatia).[8]

O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ) é o ingrediente farmacêutico ativo (IFA) usado em diversos medicamentos indicados para o tratamento da malária e de muitas doenças inflamatórias e autoimunes.[9]

A hidroxicloroquina pode causar alterações do ritmo cardíaco em alguns pacientes; deve-se ter precaução ao usar hidroxicloroquina se o paciente nasceu ou tem histórico familiar de intervalo QT prolongado, se tem prolongamento QT adquirido (observado no ECG, registro elétrico do coração), se tem problemas cardíacos, ou tem histórico de ataque cardíaco (enfarte do miocárdio), se tiver desequilíbrio eletrolítico no sangue (especialmente baixo nível de potássio ou magnésio), e se toma medicamentos conhecidos por afetar o ritmo de batidas do coração.[10]

Além disso, o medicamento pode ter como efeitos adversos lesão nas células da retina, hipoglicemia (diminuição da taxa de açúcar no sangue) e toxicidade cardíaca crônica.[11]

Portanto, trata-se de medicamentos com possibilidade de vários efeitos adversos, sobretudo o Sulfato de Hidroxicloroquina se administrado em pacientes com histórico de doença cardíaca nele próprio ou na família.

---

2. DO TEOR DA NOTA INFORMATIVA 17/2020-SE/GAB/SE/MS (EM VIGOR) E SUAS REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

A Nota Informativa 17/2020-SE/GAB/SE/MS, apesar de orientar o uso medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da Covid-19, considera não existir evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica para a doença (item 4, "DA APRESENTAÇÃO").

Também, em "NOTAS EXPLICATIVAS", o documento afirma que, apesar de serem medicações utilizadas em diversos protocolos e de possuírem atividade *in vitro* demonstrada contra o coronavírus, ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o beneficio inequívoco dessas medicações

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

para o tratamento da COVID-19, deixando o uso a critério médico com necessidade de declaração de vontade do paciente ou de seu responsável no caso das crianças (item 1, "DAS NOTAS EXPLICATIVAS").

A fim de embasar as orientações, o documento faz indicações de várias referências bibliográficas (mais precisamente 93 referências). Na presente decisão, 32 das indicações bibliográficas foram analisadas por este juízo, o que representa 1/3 das referências, sendo certo a inviabilidade de análise de todas as 93 referências, até mesmo para não tornar demasiadamente prolixa a presente decisão.

Ressalte-se que algumas referências não puderam ser acessadas pelo link disponibilizado na Nota Informativa e outras não puderam ter o conteúdo traduzido para a língua portuguesa.

Das 32 referências analisadas, 14 delas **apontam eficácia e segurança** na administração dos medicamentos Difosfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina: *trechos dos documentos traduzidos para a língua portuguesa

Referência nº 93) ZHAO, Xiaouxuan; JIANG, Yuepeng; ZHAO, Yang; et al. Analysis of the susceptibility to COVID-19 in pregnancy and recommendations on potential drug screening. European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, publicado em abril - online, 2020, p. 1-12.

> **"(...) Análise da suscetibilidade à COVID-19 na gravidez e recomendações sobre o potencial rastreamento de drogas"*
>
> *De acordo com a situação única das mulheres grávidas, coletamos muitas evidências para a seleção de medicamentos a partir dos aspectos de eficácia e segurança que podem ser usados no tratamento atual da COVID-19, incluindo cloroquina e seus análogos, medicamentos de HDT (metformina, estatinas), lobinavir/ritonavir, ácido glicirrízico, e NMDD" (...)*[12]

Referência nº 91) YU, Bo; WANG, Dao Wen; LI, Chenze. Hydroxychloroquine application is associated with a decreased mortality in critically ill patients with COVID-19. medRxiv preprint.

> **"(...) Aplicação de hidroxicloroquina está associada a uma diminuição da mortalidade em pacientes críticos com COVID-19*
>
> ***Achados*** *Neste estudo retrospectivo, um total de 568 pacientes críticos com COVID-19 receberam terapia básica e, adicionalmente, 48 deles receberam hidroxicloroquina por 7 a 10 dias (200 mg duas vezes por dia). O tratamento com hidroxicloroquina está significativamente associado a uma diminuição da mortalidade em pacientes criticamente doentes com COVID-19 e nível atenuado de citocina inflamatória IL-6.*
>
> ***Significado*** *Nossos dados sugerem que a hidroxicloroquina pode ser usada para tratar pacientes graves com COVID-19, o que pode salvar muitas vidas.*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

(...)"[13]

Referência nº 90) YAO, Xueting; YE, Fei; ZHANG, Miao; et al. In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clinical Infectious Disease, publicado em março – online, 2020, ciaa 237

> **"(...) Atividade antiviral in vitro e projeção de projeto de dosagem otimizado de hidroxicloroquina para o tratamento da síndrome respiratória aguda grave coronavírus 2 (SARS-CoV-2)*
>
> *Resultados*
>
> *A hidroxicloroquina (EC_{50} = 0,72 μM) foi mais potente do que a cloroquina (EC_{50} = 5,47 μM) in vitro . Com base nos resultados dos modelos PBPK, uma dose de ataque de 400 mg duas vezes ao dia de sulfato de hidroxicloroquina administrada por via oral, seguida de uma dose de manutenção de 200 mg administrada duas vezes ao dia por 4 dias é recomendada para infecção por SARS-CoV-2, pois atingiu três vezes o potência do fosfato de cloroquina quando administrados 500 mg duas vezes ao dia com 5 dias de antecedência.*
>
> *Conclusões*
>
> *A hidroxicloroquina foi considerada mais potente que a cloroquina para inibir o SARS-CoV-2 in vitro. (...)*[14]

Referência nº 87) WANG, Manli; CAO, Ruiyuan; ZHANG, Leike; et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. Cell Research, vol. 30, 2020, p. 269–271

> **"(...) A cloroquina, um medicamento antimalárico e autoimune amplamente utilizado, foi recentemente relatado como um potencial medicamento antiviral de amplo espectro.* [8, 9] *Sabe-se que a cloroquina bloqueia a infecção por vírus ao aumentar o pH endossomal necessário para a fusão vírus/célula, além de interferir na glicosilação dos receptores celulares do SARS-CoV.* [10] *Nosso ensaio de tempo de adição demonstrou que a cloroquina funcionou nos estágios de entrada e pós-entrada da infecção por 2019-nCoV em células Vero E6 (Fig.* ***1c, d****). Além de sua atividade antiviral, a cloroquina possui atividade imunomoduladora, que pode potencializar sinergicamente seu efeito antiviral in vivo. A cloroquina é amplamente distribuída em todo o corpo, incluindo pulmão, após administração oral. O valor EC_{90} da cloroquina contra o 2019-nCoV em células Vero E6 foi de 6,90 μM, o que pode ser clinicamente alcançável, conforme demonstrado no plasma de pacientes com artrite reumatóide que receberam administração de 500 mg.* [11] *A cloroquina é um medicamento barato e seguro que vem sendo usado há mais de 70 anos e, portanto, é potencialmente aplicável clinicamente contra o 2019-nCoV.*
>
> *Nossas descobertas revelam que o remdesivir e a cloroquina são altamente eficazes no controle da infecção por 2019-nCoV in vitro. Como esses compostos foram usados em pacientes humanos com histórico de segurança e mostraram-se eficazes contra várias*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

doenças, sugerimos que eles sejam avaliados em pacientes humanos que sofrem da doença do novo coronavírus. (...)"[15]

Referência nº 86) VINCENT, Martin J.; BERGERON, Eric; BENJANNET Suzanne; et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. Virology Journal, vol. 2 (1), 2005, p. 69.

**"(...)*

Conclusão

A cloroquina, um medicamento relativamente seguro, eficaz e barato usado no tratamento de muitas doenças humanas, incluindo malária, amebiose e vírus da imunodeficiência humana, é eficaz na inibição da infecção e disseminação do SARS CoV em cultura de células. O fato de a droga ter efeito antiviral inibitório significativo quando as células suscetíveis foram tratadas antes ou após a infecção sugere um possível uso profilático e terapêutico.(...)"[16]

Referência nº 77) SINGH, Awadhesh Kumar; SINGH, Akri; SHAIK, Altamash, et al. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID19 with or without diabetes: A systemac search and a narrave review with a special reference to India and other developing countries. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews, vol. 14(3), 2020, p. 241-246.

**"Antecedentes e objetivos*

Atualmente, nenhum medicamento está aprovado para a Doença de Coronavírus-2019 (COVID-19), embora alguns tenham sido testados. Em vista de estudos e discussões recentes sobre cloroquina e hidroxicloroquina (HCQ), nosso objetivo foi revisar a literatura existente e sites relevantes sobre esses medicamentos e COVID-19, efeitos adversos relacionados a medicamentos e diretrizes relacionadas.

Objetivos e métodos

Pesquisamos sistematicamente no banco de dados PubMed até 21 de março de 2020 e recuperamos todos os artigos publicados sobre cloroquina e HCQ e COVID-19.

Resultados

Dois pequenos estudos em humanos foram realizados com esses dois medicamentos no COVID-19 e mostraram melhora significativa em alguns parâmetros em pacientes com COVID-19.

Conclusão

Considerando o risco mínimo de uso, uma longa experiência de uso em outras doenças, custo-benefício e fácil disponibilidade em toda a Índia, propomos que ambos os medicamentos sejam dignos de ensaios clínicos rápidos para tratamento e possam ser

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

cuidadosamente considerados para uso clínico como experimental drogas. Como o HCQ foi aprovado para tratamento de diabetes na Índia, deve ser mais pesquisado em diabetes e COVID-19, um subgrupo onde foi demonstrada mortalidade significativa." [17]

Referência nº 75) SHIBATA, Motohiro; AOKI, Hiizu; TSURUMI, Tatsuya; et al. Mechanism of uncoang of influenza B virus in MDCK cells: acon of chloroquine. Journal of General Virology, vol. 64 (5), 1983, p. 1149–56.

**"(...) RESULTADOS*

Efeito da cloroquina no crescimento do vírus influenza B em células MDCK

A Fig. 1 *mostra uma curva de dose-resposta de cloroquina no rendimento do vírus influenza B de células MDCK. O vírus foi permitido se ligar às células a 4°C por 30 min. As células foram incubadas em MEM (pH 7,2) contendo a droga por 10 h a 35°C. A droga inibiu completamente a produção de HA na concentração de 100 µg/ml, mas a cloroquina (100 µg/ml) não causou inativação direta da infectividade do vírus influenza B (dados não mostrados).* ***Figura 2****mostra a dependência do tempo da inibição da cloroquina. A adição do fármaco (100 µg/ml) antes da infecção a 35°C inibiu a produção de HA, mas esse efeito inibitório foi diminuído quando o fármaco foi adicionado após 15 minutos após a infecção a 35°C, indicando que a cloroquina atua em um muito precoce da infecção pelo vírus. No próximo experimento, a reversibilidade da inibição da cloroquina foi investigada (* ***Fig. 3****). O meio foi removido das culturas tratadas com cloroquina 1 h após a infecção a 35°C e as células foram ainda incubadas em meio normal até 10 h após a infecção a 35°C. Em células não tratadas, a atividade de HA foi detectada 4 h após a infecção e atingiu um máximo em 8 h, mas nenhuma foi sintetizada na presença do fármaco. No entanto, a remoção do fármaco das culturas restaurou prontamente a produção de HA, com um atraso de 2 h (* ***Fig. 3*** *). (...)"*[18]

Referência nº 68) RUFATTI, Amelia; TONELLO, Marta; HOXHA, Ariela; et al. Effect of Addional Treatments Combined with Convenonal Therapies in Pregnant Paents with High-Risk Anphospholipid Syndrome: A Mulcentre Study. Thrombosis and Haemostasis, vol. 118 (4), 2018, p. 639–646.

**"(...) Resumo*

O efeito de tratamentos adicionais combinados com a terapia convencional nos resultados da gravidez foi examinado em pacientes com síndrome antifosfolípide primária (PAPS) de alto risco para identificar a estratégia de tratamento mais eficaz. Os critérios de inclusão do estudo foram (1) positividade ao anticoagulante lúpico isolado ou associado a anticorpos anticardiolipina e/ou anti-β2 glicoproteína I; (2) história de complicações materno-fetais graves (Grupo I) ou história de uma ou mais gestações refratárias à terapia convencional levando a óbitos fetais inexplicáveis não associados a complicações materno-fetais graves (Grupo II). Dois tratamentos adicionais diferentes foram considerados: esteróides orais de baixa dose (10-20 mg de prednisona diariamente) e/ou 200 a 400 mg de doses diárias de hidroxicloroquina e imunoglobulinas intravenosas parenterais a 2 g/kg por mês e/ou plasmaférese. Os desfechos primários do estudo foram as taxas de nascidos vivos e complicações na gravidez. Um total de 194 pacientes grávidas PAPS que frequentam 20 centros terciários foram incluídos retrospectivamente. A hidroxicloroquina foi associada a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior em relação aos outros tratamentos orais nos pacientes do Grupo II. As doses altas (400 mg)

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

versus baixas (200 mg) de hidroxicloroquina (A hidroxicloroquina foi associada a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior em relação aos outros tratamentos orais nos pacientes do Grupo II. As doses altas (400 mg) versus baixas (200 mg) de hidroxicloroquina (A hidroxicloroquina foi associada a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior em relação aos outros tratamentos orais nos pacientes do Grupo II. As doses altas (400 mg) versus baixas (200 mg) de hidroxicloroquina (p = 0,036) e sua administração antes versus durante a gravidez (p = 0,021) associaram-se a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior. A terapia com hidroxicloroquina pareceu particularmente eficaz nos pacientes com PAPS sem trombose prévia. Os tratamentos parenterais foram associados a uma taxa de nascidos vivos significativamente maior em relação aos orais (p = 0,037), principalmente nos pacientes do Grupo I. Em conclusão, alguns tratamentos adicionais mostraram-se seguros e eficazes em gestantes de alto risco com PAPS.(...)"[19]

Referência nº 64) RISCH, Harvey A. Early Outpaent Treatment of Symptomac, High-Risk Covid-19 Paents that Should be Ramped-Up Immediately as Key to the Pandemic Crisis. American Journal of Epidemiology, 27 de maio de 2020.

"(...) A extrapolação da teoria laboratorial para o uso empírico também parece fundamentar a resistência à ideia de que regimes combinados de HCQ poderiam funcionar para uso ambulatorial precoce. O HCQ é conhecido por interferir na sinalização do receptor toll-like, reduzindo a ativação das células dendríticas e a resposta imune. Isso parece ser contraproducente para suprimir a multiplicação do SARS-CoV-2 no início do tratamento. Novamente, na extrapolação da teoria fisiológica para os dados humanos, os dados epidemiológicos são definitivos. O fato de os dados epidemiológicos até o momento mostrarem fortes evidências da eficácia da combinação HCQ + AZ no tratamento ambulatorial precoce, mesmo que ainda não haja "provas" ao nível de vários ECRs bem-sucedidos, é evidência de que esse regime medicamentoso funciona nesse contexto.26)** com base em uma forte totalidade de evidências, às vezes até sem evidências de ECR. Existem contextos em que cada abordagem é válida. No entanto, não é meu objetivo dizer que o remdesivir tem poucas evidências para apoiar sua potencial utilidade ambulatorial, apenas considerações de eficácia que não foram abordadas e que podem levar à falta de eficácia sob uso geral, mas que HCQ + AZ foi estudado diretamente em uso ambulatorial de alto risco real com todas as suas considerações temporais e encontrados empiricamente como tendo evidências epidemiológicas suficientes para seu emprego eficaz e seguro dessa maneira, e que exigir adiamento desse uso geral até a disponibilidade de evidências adicionais de ECR é insustentável devido à mortalidade contínua e contínua projetada. Nenhum estudo de uso ambulatorial de HCQ + AZ com COVID-19 mostrou maior mortalidade com esse uso do que sem, incluindo arritmias cardíacas; assim, não há desvantagem empírica no uso dessa medicação combinada.(...)"*[20]

Referência nº 60) OTEO, José A.; MARCO, Pedro; LEÓN, Luis Ponce de; ROCENRO, Alejandra; LOBERA, Teófilo; LISA, Valenn. A short therapeuc regimen based on hydroxychloroquine plus azithromycin for the treatment of COVID-19 in paents with non-severe disease. A strategy associated with a reducon in hospital admissions and complicaons. MedRvix preprint, 12 de junho de 2020.

"(...)* ***Resultados* *Durante os 13 dias estudados um total de 502 pacientes foram atendidos no pronto-socorro por COVID-19. Quarenta e dois foram mandados para casa; 80 foram atendidos pelo HHCU (pacientes deste estudo) e 380 foram internados no Hospital. Em*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

nossa série havia um grupo de 69 (85,18%) pacientes com diagnóstico de pneumonia (37 homens e 32 mulheres). A maioria deles, 57 (82,60%) teve um escore CURB65 <1 (idade média de 49 anos) e 12 (17,40%) um escore CURB de 1 (idade média de 63 anos). Dezoito (22,50%) dos pacientes com pneumonia também apresentavam alguma morbidade como fator de risco. 11 pacientes (13,75%) sem pneumonia foram admitidos no HHCU por comorbidades ou idade ≥ 55 anos. Seis pacientes com pneumonia tiveram que ser internados durante o período de observação, 3 deles por efeitos colaterais e 3 por piora. Um desses pacientes, com obesidade mórbida e asma, apresentou piora clínica com necessidade de ventilação mecânica na UTI e desenvolveu síndrome respiratória do desconforto agudo. Com exceção do paciente admitido na UTI, o restante dos pacientes recebeu alta em casa nos 8 dias seguintes (3 a 8 dias).

Doze pacientes (15%), 11 dos quais com pneumonia, apresentaram efeitos colaterais que afetaram principalmente o aparelho digestivo. Em outro paciente foi observado um prolongamento do intervalo QTc (452 msc). No total, 3 destes doentes tiveram de ser internados no Hospital, 2 por vómitos e 1 por prolongamento do intervalo QTc. Nenhum dos pacientes precisou interromper o HCQ ou AZM e todos os 80 pacientes finalizaram a estratégia terapêutica. Do grupo sem pneumonia apenas um paciente desenvolveu diarreia que não necessitou de internação ou suspensão da medicação.

Conclusões *Nossa estratégia tem sido associada à redução da carga de pressão hospitalar, e parece ser bem sucedida em termos do número de pacientes que desenvolveram complicações graves e/ou óbito. Nenhum dos pacientes foi a óbito no período estudado e apenas 6 tiveram que ser internados em área de internação convencional.(...)"*[21]

Referência nº 57) MILLION, Mathieu; LAGIER, Jean-Christophe; GAUTRET, Philippe; et al. Early treatment of COVID-19 paents with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospecve analysis of 1061 cases in Marseille, France. Travel Medicine and Infecous Disease, publicado em maio – online, 2020.

***"(...) Antecedentes: Na França, a combinação de hidroxicloroquina (HCQ) e azitromicina (AZ) é usada no tratamento da COVID-19.*

Métodos: Relatamos retrospectivamente 1061 pacientes testados positivos para SARS-CoV-2 tratados por pelo menos três dias com o seguinte regime: HCQ (200 mg três vezes ao dia por dez dias) + AZ (500 mg no dia 1 seguido de 250 mg diariamente nos próximos quatro dias). Os desfechos foram óbito, piora clínica (transferência para UTI e hospitalização > 10 dias) e persistência da disseminação viral (> 10 dias).

Resultados: Um total de 1.061 pacientes foram incluídos nesta análise (46,4% do sexo masculino, idade média de 43,6 anos - faixa de 14 a 95 anos). Boa evolução clínica e cura virológica foram obtidas em 973 pacientes em 10 dias (91,7%). O transporte viral prolongado foi observado em 47 pacientes (4,4%) e foi associado a uma carga viral mais alta no diagnóstico (p < 0,001), mas a cultura viral foi negativa no dia 10. Todos, exceto um, foram eliminados por PCR no dia 15. A mau resultado clínico (PClinO) foi observado em 46 pacientes (4,3%) e 8 morreram (0,75%) (74-95 anos). Todas as mortes resultaram de insuficiência respiratória e não de toxicidade cardíaca. Cinco pacientes ainda estão internados (98,7% dos pacientes curados até o momento). PClinO foi associado com idade mais avançada (OR 1,11), gravidade da doença na admissão (OR 10,05) e baixa concentração sérica de HCQ. A PClinO foi independentemente associada ao uso de

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

betabloqueadores seletivos e bloqueadores dos receptores da angiotensina II (p < 0,05). Um total de 2,3% dos pacientes relatou eventos adversos leves (sintomas gastrointestinais ou cutâneos, dor de cabeça, insônia e visão turva transitória).

Conclusão: A administração da combinação HCQ+AZ antes que as complicações do COVID-19 ocorram é segura e associada a uma taxa de mortalidade muito baixa em pacientes.

Palavras-chave: Azitromicina; COVID-19; Hidroxicloroquina; SARS-CoV-2.(...)"[22]

Referência nº 47) KIM, Min Seo; JANG, Soon-Woo; PARK, Yu-Kyung; et al. Treatment Response to Hydroxychloroquine, Lopinavir–Ritonavir, and Anbiocs for Moderate COVID-19: A First Report on the Pharmacological Outcomes from South Korea. MedRvix preprint, maio de 2020.

***"(...)** Resultados Noventa e sete pacientes com COVID-19 moderado foram tratados com hidroxicloroquina (HQ) mais antibióticos (n = 22), lopinavir-ritonavir (Lop/R) mais antibióticos (n = 35) ou tratamento conservador (n = 40). O tempo para a eliminação viral, conforme indicado pela conversão negativa na PCR, após o início do tratamento foi significativamente menor com HQ mais antibióticos em comparação com Lop/R mais antibióticos (razão de risco [HR], 0,49; intervalo de confiança de 95% [IC 95%], 0,28 a 0,87) ou tratamentos conservadores (HR, 0,44; IC 95%, 0,25 a 0,78). A duração da internação hospitalar após o tratamento também foi mais curta para pacientes tratados com HQ mais antibióticos em comparação com outros grupos de tratamento. A análise de subgrupo revelou que a duração média da depuração viral foi significativamente reduzida com o uso adjuvante de antibióticos em comparação com a monoterapia (HR 0,81, IC 95%, 0,70 a 0,93).*

Conclusão Este primeiro relatório sobre o manejo farmacológico de COVID-19 da Coreia do Sul revelou que a HQ com antibióticos foi associada a melhores resultados clínicos em termos de eliminação viral, permanência hospitalar e resolução dos sintomas de tosse em comparação com Lop/R com antibióticos ou tratamento conservador. O efeito de Lop/R com antibióticos não foi superior ao tratamento conservador. O uso adjuvante dos antibióticos pode fornecer benefícios adicionais no manejo da COVID-19, mas merece avaliação adicional.(...)"[23]

Referência nº 46) KEYAERTS, Els; VIJGEN, Leen, MAES, Piet; et al. In vitro inhibion of severe acute respiratory syndrome coronavirus by chloroquine. Biochemical and Biophysical Research Communicaons, vol. 323, 2004, p. 264–68. Internet,

**"(...) Resumo*

Relatamos a cloroquina, uma 4-amino-quinolina, como um inibidor eficaz da replicação do coronavírus da síndrome respiratória aguda grave (SARS-CoV) in vitro. A cloroquina é um medicamento clinicamente aprovado eficaz contra a malária. Testamos o fosfato de cloroquina quanto ao seu potencial antiviral contra a citopatia induzida por SARS-CoV em cultura de células Vero E6. Os resultados indicam que a IC50 da cloroquina para atividade antiviral (8,8 +/- 1,2 microM) foi significativamente menor do que sua atividade citostática; CC50 (261,3 +/- 14,5 microM), produzindo um índice de seletividade de 30. O

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

IC50 da cloroquina para inibição de SARS-CoV in vitro aproxima as concentrações plasmáticas de cloroquina alcançadas durante o tratamento da malária aguda. A adição de cloroquina a culturas infectadas pode ser retardada por até 5h após a infecção, sem uma queda importante na atividade antiviral. A cloroquina, um antigo medicamento antimalárico, pode ser considerada para uso imediato na prevenção e tratamento de infecções por SARS-CoV.(...)"[24]

Referência nº 44) KAAPOR, Krishan Mohan & KAAPOR, Aanandita. Role of Chloroquine and Hydroxychloroquine in the Treatment of COVID-19 Infecon- A Systemac Literature Review. medRxiv preprint, publicado em março, 2020.

***"(...)** Resultados Foram incluídas 19 publicações (cinco artigos publicados, três cartas/correspondência, um comentário, cinco pré-provas de artigos aceitos, um resumo de artigo ainda a ser publicado e quatro artigos pré-impressos (ainda não revisados por pares)) nesta revisão sistemática. Todos os artigos mencionaram o papel da cloroquina e/ou hidroxicloroquina na limitação da infecção pelo SARS-CoV-2 (o vírus causador do COVID-19).*

Conclusões Há evidências teóricas, experimentais, pré-clínicas e clínicas da eficácia da cloroquina em pacientes acometidos por COVID-19. Há evidências adequadas de segurança do medicamento a partir do uso clínico prolongado de cloroquina e hidroxicloroquina em outras indicações. Mais dados de ensaios em andamento e futuros adicionarão mais informações sobre o papel da cloroquina e da hidroxicloroquina na infecção por COVID-19.(...)[25]

Outras nove afirmam **não existir evidência de benefício**, e ainda afirmam a ocorrência de efeitos adversos:

Referência nº 85) TINKU, Joseph (organizador). International Pulmologist's Consensus On COVID-19 – 2nd Edition, 22 de abril 2020.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

9D Other Available Treatment Options

CHLOROQUINE/HYDROXYCHLOROQUINE (CQ/HCQ)

- No conclusive evidence till date regarding the effectives of CQ/HCQ for the treat ment of COVID-19 [77]
- However CQ/HCQ is extensively used for treatment of COVID-19 patients across the world as it has shown to reduce viral shedding (Hampers the low pH depend ant steps of viral replication) and may be associated with improved clinical outcome. [78,79]
- Compared to CQ, HCQ has shown better tolerability and lower incidence of toxicity.
- No renal or hepatic dose adjustments necessary
- HCQ has also been proposed for prophylaxis- however lacks evidence (For more details please refer to prophylaxis section)
- **Dose** (Adult): Day 1: 400mg PO every 12 hours. Day 2 onwards: 400mg OD or in case of gastrointestinal intolerance 200mg PO Q12h x 4 days
- **Dose** (Pediatric): 6.5mg/kg/DOSE PO q12h x 1 day, then 3.25mg/kg/DOSE PO q12h x 4 days (up to adult maximum dose)
- Adverse effects: QTc prolongation. Clinicians should obtain follow-up ECG daily for the first 48 to 72 hours.
- If QTc increases to >500 ms, HCQ or CQ treatment should be discontinued
- Avoid in cases of documented myocarditis or cardiomyopathy
- Use with caution in presence of multi organ dysfunction
- Renal or liver impairment: No dosage adjustment necessary.
- Retinopathy if often seen only with long term usage of CQ/HCQ

**Tradução: Nenhuma evidência conclusiva até a data sobre a eficácia de CQ/HCQ para o tratamento mento do COVID-19*[26]

<u>Referência nº 84</u>) THE LANCET EDITORS. Expression of concern: Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis.

**"(...) Expressão de preocupação: Hidroxicloroquina ou cloroquina com ou sem macrolídeo para tratamento de COVID-19: uma análise de registro multinacional*

(...)

Fundo

A hidroxicloroquina ou a cloroquina, muitas vezes em combinação com um macrolídeo de segunda geração, estão sendo amplamente utilizadas para o tratamento da COVID-19, apesar de não haver evidências conclusivas de seu benefício. Embora geralmente seguro quando usado para indicações aprovadas, como doença autoimune ou malária, a segurança e o benefício desses regimes de tratamento são mal avaliados no COVID-19.

(...)

Em resumo, este estudo multinacional, observacional e real de pacientes com COVID-19 que requerem hospitalização descobriu que o uso de um regime contendo hidroxicloroquina ou cloroquina (com ou sem macrolídeo) foi associado a nenhuma evidência de benefício, mas foi associado com aumento do risco de arritmias ventriculares e maior risco de óbito

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

hospitalar por COVID-19. Esses achados sugerem que esses regimes de medicamentos não devem ser usados fora dos ensaios clínicos e é necessária a confirmação urgente de ensaios clínicos randomizados. (...)"[27]

Referência nº 83) TANG, Wei; CAO, Zhujun; HAN, Mingfeng; et al. Hydroxychloroquine in patients mainly with mild to moderate COVID–19: an open–label, randomized, controlled trial. medRxiv preprint, maio, 2020.

**"(...)*

Resultados

Dos 150 pacientes, 148 tinham doença leve a moderada e dois tinham doença grave. A duração média desde o início dos sintomas até a randomização foi de 16,6 (DP 10,5; intervalo 3-41) dias. Um total de 109 (73%) pacientes (56 padrão de atendimento; 53 padrão de atendimento mais hidroxicloroquina) tiveram conversão negativa bem antes de 28 dias, e os 41 (27%) pacientes restantes (19 padrão de atendimento; 22 padrão de atendimento mais hidroxicloroquina) foram censurados, pois não atingiram a conversão negativa do vírus. A probabilidade de conversão negativa em 28 dias no grupo padrão de atendimento mais hidroxicloroquina foi de 85,4% (intervalo de confiança de 95% 73,8% a 93,8%), semelhante ao do grupo padrão de atendimento (81,3%, 71,2% a 89,6%) . A diferença entre os grupos foi de 4,1% (intervalo de confiança de 95% –10,3% a 18,5%). Na população de segurança, eventos adversos foram registrados em 7/80 (9%) não receptores de hidroxicloroquina e em 21/70 (30%) receptores de hidroxicloroquina. O evento adverso mais comum nos receptores de hidroxicloroquina foi diarreia, relatada em 7/70 (10%) pacientes. Dois receptores de hidroxicloroquina relataram eventos adversos graves.

***Conclusões** A administração de hidroxicloroquina não resultou em uma probabilidade significativamente maior de conversão negativa do que o tratamento padrão isolado em pacientes internados no hospital com Covid-19 leve a moderado principalmente persistente. Os eventos adversos foram maiores nos receptores de hidroxicloroquina do que nos não receptores.*

(...)

Conclusão e implicações políticas

Os resultados de nosso estudo não mostraram benefícios adicionais da eliminação do vírus ao adicionar a hidroxicloroquina ao padrão atual de atendimento em pacientes principalmente com covid-19 leve a moderado persistente. Eventos adversos, particularmente eventos gastrointestinais, foram relatados com mais frequência em pacientes que receberam hidroxicloroquina, que receberam uma dose de ataque de 1.200 mg por dia durante três dias, seguida de uma dose de manutenção de 800 mg por dia durante os dias restantes para uma duração total de tratamento de duas semanas. em pacientes com doença leve a moderada e três semanas naqueles com doença grave. No geral, esses dados não suportam a adição da hidroxicloroquina ao padrão atual de atendimento em pacientes com covid-19 leve a moderado persistente para eliminação do vírus.

(...)"[28]

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Referência nº 78) SMITH, E. Reed; KLEIN-SCHWARTZ, Wendy. Are 1–2 dangerous? Chloroquine and hydroxychloroquine exposure in toddlers. The Journal of Emergency Medicine, vol. 28 (4), 2005, p. 437- 443)

**"1-2 são perigosos? Exposição à cloroquina e hidroxicloroquina em crianças*

Resumo

Acredita-se que a ingestão de 1 a 2 comprimidos de cloroquina ou hidroxilcloroquina predispõe crianças menores de 6 anos a morbidade e mortalidade graves. O risco real para a criança e as orientações adequadas para o cuidado permanecem obscuros em um momento em que ambos os medicamentos são utilizados terapeuticamente como agentes anti-inflamatórios, além de seu uso principal como antiparasitários. Uma revisão da literatura e dados da Associação Americana de Centros de Controle de Intoxicações revela casos em que a exposição a apenas 1 a 2 comprimidos de cloroquina resultou em sérias consequências. Com base nesses achados, a ingestão de mais de 10 mg/kg de cloroquina base ou quantidades desconhecidas requerem triagem para a unidade de saúde mais próxima por 4 a 6 h de observação. Existem dados muito limitados sobre overdoses pediátricas de hidroxicloroquina e não há relatos de toxicidade de 1 a 2 comprimidos, mas, devido à sua semelhança com a cloroquina, também deve ser considerada potencialmente tóxica em pequenas doses. Assim, recomendações semelhantes devem ser seguidas para triagem após overdose acidental de hidroxicloroquina."[29]

Referência nº 70) SANDERS, James M.; MONOGUE, Marguerite L.; JODLOWSKI, Thomasz Z.; et al. Pharmacologic Treatments for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) A Review. JAMA, vol. 323 (18), 2020, p. 1824-1836.

**"(...) Não existe evidência de alta qualidade para a eficácia do tratamento com cloroquina/hidroxicloroquina de SARS ou MERS. Uma coletiva de imprensa da China informou que a cloroquina foi usada com sucesso para tratar uma série de mais de 100 casos de COVID-19, resultando em achados radiológicos aprimorados, eliminação viral aprimorada e progressão reduzida da doença.No entanto, o desenho do ensaio clínico e os dados dos resultados ainda não foram apresentados ou publicados para revisão por pares, impedindo a validação dessas alegações. Um recente estudo francês não randomizado de rótulo aberto de 36 pacientes (20 no grupo de hidroxicloroquina e 16 no grupo de controle) relatou melhora da depuração virológica com hidroxicloroquina, 200 mg, por via oral a cada 8 horas em comparação com pacientes de controle que receberam cuidados de suporte padrão. A depuração virológica no dia 6, medida por swabs nasofaríngeos, foi de 70% (14/20) vs 12,5% (2/16) para os grupos hidroxicloroquina e controle, respectivamente (P = 0,001). Os autores também relataram que a adição de azitromicina à hidroxicloroquina em 6 pacientes resultou em depuração viral numericamente superior (6/6, 100%) em comparação com a monoterapia com hidroxicloroquina (8/14, 57%).*

Apesar desses resultados promissores, este estudo teve várias limitações importantes: um tamanho de amostra pequeno (apenas 20 no braço de intervenção e apenas 6 recebendo hidroxicloroquina e azitromicina); a retirada de 6 pacientes do grupo hidroxicloroquina da análise devido à interrupção precoce do tratamento decorrente de doença crítica ou

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

*intolerância aos medicamentos; cargas virais de linha de base variáveis entre os grupos de monoterapia com hidroxicloroquina e terapia combinada; e nenhum desfecho clínico ou de segurança relatado. Essas limitações, juntamente com preocupações de cardiotoxicidade aditiva com terapia combinada, não suportam a adoção deste regime sem estudos adicionais. Outro estudo prospectivo de 30 pacientes na China randomizou pacientes para hidroxicloroquina, 400 mg, diariamente por 5 dias mais cuidados padrão (cuidados de suporte, interferon, e outros antivirais) ou tratamento padrão sozinho na proporção de 1:1; não houve diferença nos resultados virológicos. No dia 7, a depuração virológica foi semelhante, com depuração de 86,7% vs 93,3% para o grupo de hidroxicloroquina mais tratamento padrão e grupo de tratamento padrão, respectivamente (P > 0,05). Atualmente, existem vários ECRs de cloroquina e hidroxicloroquina examinando seu papel no tratamento da COVID-19. Estudos de profilaxia com cloroquina em profissionais de saúde (**NCT04303507**) e hidroxicloroquina para profilaxia pós-exposição após exposições de alto risco (**NCT04308668**) estão planejados ou inscritos.(...)"*[30]

Referência nº 58) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Coronavírus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines.

**"(...)*

Recomendação

O Painel de Diretrizes de Tratamento COVID-19 (o Painel) recomenda contra o uso decloroquina ou hidroxicloroquina e/ou azitromicina para o tratamento de COVID-19 em pacientes hospitalizados (AI) e em pacientes não hospitalizados (AIIa).

(...)

Enquanto os ensaios clínicos em andamento ainda estão avaliando o uso de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes ambulatoriais, os dados existentes sugerem que é improvável que os benefícios clínicos sejam identificados para esses agentes. O Painel recomenda contra o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e/ou azitromicina para o tratamento de COVID-19 em pacientes não hospitalizados (AIIa).

(...)

Disponibilidade de medicamentos Hidroxicloroquina, cloroquina e azitromicina não são aprovadas pela Food and DrugAdministração (FDA) para o tratamento de COVID-19. Além disso, o uso de emergência da FDAA autorização para hidroxicloroquina e cloroquina foi revogada em junho de 2020.(...)" [31]

Referência nº 55) MEMBRILLO DE NOVALES, Francisco Javier; RAMÍREZ-OLIVENCIA, Germán; ESTÉBANEZ, Miriam; et al. Early hydroxychloroquine is associated with an increase of survival in COVID-19 paents: an observaonal study. Preprints, 2020.

**"Antecedentes: Não há tratamento comprovadamente eficaz contra a COVID-19. Vários medicamentos com potencial in vitro contra o vírus SARS-CoV-2 foram propostos. A hidroxicloroquina possui atividade antiviral e imunomoduladora in vitro, mas não há evidências clínicas atuais de sua eficácia alterando o desfecho da*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

doença. Métodos: Inscrevemos todos os pacientes internados de 18 a 85 anos do Hospital de Defesa Central "Gómez Ulla", Madri, Espanha, que foram hospitalizados por COVID-19 e tiveram um resultado definitivo (morto ou alta). Usamos uma análise estatística de sobrevida para detectar diferenças de tratamento associadas à morte hospitalar. Resultados:Analisamos os primeiros 220 prontuários médicos. 166 pacientes preencheram os critérios de inclusão. 48,8% dos pacientes não tratados com HCQ morreram, 22% dos tratados com hidroxicloroquina (p=0,002). De acordo com o quadro clínico na admissão, a hidroxicloroquina aumentou a sobrevida cumulativa média em todos os grupos de 1,4 para 1,8 vezes. Essa diferença foi estatisticamente significativa no grupo leve. Conclusões: em uma coorte de 166 pacientes de 18 a 85 anos hospitalizados com COVID-19, o tratamento com hidroxicloroquina com 800mg de dose de ataque adicionada aumentou a sobrevida quando os pacientes foram admitidos em estágios iniciais da doença. Houve tendência não estatisticamente significativa de sobrevida em todos os grupos, o que deverá ser esclarecido em estudos posteriores."[32]

Referência nº 53) MAHASE, Elisabeth. Covid-19: what treatments are being invesgated? Brish Medical Journal, vol. 368, 2020, m1252.

**"(...) Robin May, professor de doenças infecciosas da Universidade de Birmingham, disse que, embora o modo de ação contra a covid-19 não tenha sido estabelecido, existem três maneiras diferentes de a cloroquina – que atua para neutralizar os ácidos – funcionar.*

"Muitos vírus entram nas células hospedeiras através de um processo chamado endocitose. Isso significa que o vírus é inicialmente absorvido em um 'compartimento' intracelular que é tipicamente ácido. A cloroquina alteraria a acidez desse compartimento, o que pode interferir na capacidade dos vírus de escapar para a célula hospedeira e começar a se replicar.

"Outra possibilidade é que a cloroquina possa alterar a capacidade do vírus de se ligar ao exterior de uma célula hospedeira, o que é um primeiro passo essencial para a entrada. Por fim, a cloroquina tem efeitos sutis em uma ampla variedade de células imunes. Por esse motivo, o medicamento às vezes é usado em condições autoimunes, como lúpus ou artrite reumatóide. Pode ser que um desses efeitos ajude a estimular a capacidade do corpo de combater a covid-19."

May acrescentou que, como a cloroquina tem um "longo histórico de uso clínico, o perfil de segurança está bem estabelecido e é barato e relativamente fácil de fabricar, portanto, teoricamente, seria bastante fácil acelerar em ensaios clínicos e, se bem-sucedido, eventualmente em tratamento."

No entanto, o editor coordenador do Cochrane Infectious Diseases Group, Paul Garner, da Liverpool School of Tropical Medicine, alertou que atualmente "não há absolutamente nenhuma evidência de que a cloroquina seja eficaz em pessoas infectadas com coronavírus" e disse que "não deve ser dado fora do contexto de um estudo controlado randomizado".

"Esta é uma nova infecção; a cloroquina pode até fazer mal. Temos que ter os testes para avaliar isso", disse Garner.(...)"[33]

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Referência nº 51) . LIU, Wenzhong & LI, Hualan. COVID-19: Aacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. ChemRxiv, publicado em abril – online, 2020.

*"(...) Resumo

A nova pneumonia por coronavírus (COVID-19) é uma infecção respiratória aguda causada pelo novo coronavírus. O vírus é o RNA de fita positiva com alta homologia com o coronavírus de morcego. O mecanismo patogênico do novo coronavírus ainda não está claro, o que é um obstáculo significativo para o desenvolvimento de medicamentos e resgate de pacientes. Neste estudo, a análise de domínio conservado, a modelagem de homologia e o encaixe molecular foram feitos para comparar os papéis biológicos de proteínas específicas pertencentes ao novo coronavírus. A análise do domínio conservado mostrou que a proteína do envelope (E), fosfoproteína do nucleocapsídeo (N) e ORF3a tinham sítios ligados a heme, sendo Arg134 de ORF3a, Cys44 de E, Ile304 de N eram os sítios ligados a heme-ferro, respectivamente. A ORF3a também possuía os domínios conservados das redutases do citocromo C humano e da proteína EFeB bacteriana. Esses três domínios estavam altamente sobrepostos para que a ORF3a pudesse dissociar o ferro do heme para formar a porfirina. Os sítios ligados ao heme da proteína E podem ser relevantes para a alta infectividade, e o papel dos sítios ligados ao heme da proteína N pode estar relacionado à replicação do vírus. Os resultados de docking mostraram que as proteínas orf1ab, ORF10 e ORF3a se coordenaram para atacar a cadeia 1-beta da hemoglobina, e algumas proteínas virais estruturais e não estruturais podem se ligar à porfirina. A desoxiemoglobina foi mais vulnerável a ataques de vírus do que a hemoglobina oxidada. Mas o ORF3a era específico e não atacaria a proteína azul do sangue, o citocromo C normal e a peroxidase. Quanto ao ataque, causaria cada vez menos hemoglobina que poderia transportar oxigênio e dióxido de carbono, produzindo assim sintomas de desconforto respiratório e reação de coagulação, danificar muitos órgãos e tecidos. O mecanismo também interferiu na via anabólica normal do heme do corpo humano, esperando causar doenças humanas. Com base na biblioteca de medicamentos de pequenas moléculas, o drugbank, procuramos medicamentos ligados a proteínas virais por docking molecular. Os resultados mostraram que alguns medicamentos anticancerígenos podem se ligar ao sítio ligado ao ferro heme de ORF3a e N. O remdesivir foi relativamente mais óbvio do que a Hidroxicloroquina e a Cloroquina em termos da capacidade de ligação do ORF3a, mas o papel combinado de três medicamentos ao ORF3a foi menor . Infelizmente, nenhum fármaco pode se ligar ao sítio heme-ferro de E. Além disso, essas energias de ligação mais altas podem impedir que todos os fármacos rastreados se liguem firmemente às proteínas virais. Como não havia dados clínicos, os efeitos inibitórios sobre ORF3a e N ainda não eram claros. Esta teoria é apenas para discussão acadêmica e precisava ser verificada por outros experimentos. Consulte um médico qualificado para obter detalhes do tratamento. Devido à toxicidade e efeitos colaterais dos medicamentos, não use medicamentos por conta própria. Esperamos que essas descobertas tragam mais ideias às pessoas para aliviar os sintomas dos pacientes e salvar mais vidas (...)"[34]

Uma referência bibliográfica verificada apresenta consideração de uso da Hidroxicloroquina/cloroquina **apenas em casos graves**:

Referência nº 82) SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE TERAPIA INTENSIVA. COVID-19: Protocolo de Diagnóstico e Tratamento em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica. Nota de Alerta, 20 de maio de 2020.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

> *"(...) Casos leves ou moderados: • Administrar sintomáticos, preferencialmente paracetamol ou dipirona, para o controle da febre, se necessário; • Antivirais (oseltamivir): Sem benefícios comprovados. Sua utilização fica reservada até a confirmação etiológica da SRAG, ou seja, a medicação dever ser mantida caso a etiologia seja o vírus Influenza1-7.* ***Casos graves: apresentam-se com desconforto respiratório e/ou hipóxia (síndrome respiratória aguda grave) e devem ser internados. – Considerar Hidroxicloroquina/cloroquina (5 – 10 mg/Kg/dia de cloroquina base, por 10 dias) + Azitromicina (10 mg/Kg no primeiro dia e, depois, 5 mg/Kg/dia por 4 dias – dose máxima total de 30 mg/Kg ou 1.500 mg****(...)"*[35]

Outra Referência afirma **não existir relatos sobre o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina** para tratamento da COVID-19 em crianças:

Referência nº 81) SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. DEPARTAMENTO CIENTÍFICO DE PNEUMOLOGIA. COVID-19 em crianças: envolvimento respiratório. Nota de Alerta, 02 de abril de 2020:

> *"(...) 7. Algumas recomendações:10-13 – Em crianças, não é recomendado o uso do interferon inalatório, bem como os antirretovirais lopinavir / litonavir; – O uso do oseltamivir empírico é indicado para os casos suspeitos, independentemente da gravidade, até o momento do resultado da PCR para o coronavírus e deve ser mantido se a virologia para Influenza for positiva; – A decisão pelo uso de antibióticos deve ser individualizada, cuja principal justificativa é a suspeita de infecção bacteriana associada; – O uso do corticosteroide sistêmico deve ser cauteloso e excepcional. Vale lembrar que dada à falta de eficácia comprovada na COVID-19 e os possíveis danos (atraso no clearance do vírus da via respiratória), os corticosteroides devem ser evitados de rotina e utilizados a menos que outras situações clínicas se imponham, como exacerbação de asma ou DPOC e choque séptico. Se utilizados a monitorização dos eletrólitos deve ser realizada; – Crianças com asma devem manter o tratamento de manutenção (corticosteroides inalados, broncodilatadores de longa ação, imunobiológicos ou imunoterapia); – Deve ser desencorajado o uso da nebulização, pelo risco, já citado, de dispersão de aerossóis. Recomenda-se a transição para a os inaladores dosimetrados (sprays, bombinhas); –* ***Não existem relatos sobre o uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 em crianças****; – Em estudos anteriores a azitromicina demonstrou ser eficaz in vitro contra os vírus da Zika e Ebola, além de prevenir infecções graves do trato respiratório quando administrada a pacientes com infecção viral. O uso azitromicina, isoladamente ou associada a outras drogas, deve ainda ser melhor explorada para o tratamento da COVID-19, especialmente em crianças; – O calendário vacinal deve ser rigorosamente obedecido, com ênfase nas vacinas da Influenza e antipneumocóccica.(...)"*[36]

Em três referências **não se verifica menção à cloroquina ou hidroxocloroquina**:

Referência nº 89) WU, Chaomin; CHEN, Xiaoyan; CAI, Yanping; et al. Risk Factor Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, china. JAMA Internal Medicine, 13 de março online, 2020. Internet

- Obs: Refere-se especialmente ao medicamento metilprednisolona:

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

**"(...)*

Tratamentos no Hospital

*Dos 201 pacientes, 165 (82,1%) necessitaram de suporte de oxigênio no hospital (**Tabela 1**). O nível mais intenso foi registrado, incluindo cânula nasal (n = 98 [48,8%]), NMV (n = 61 [30,3%]), IMV (n = 5 [2,5%]) ou IMV com ECMO (n = 1 [0,5%]). Entre 201 pacientes, a maioria (n = 196 [97,5%]) recebeu tratamento antibiótico empírico e terapia antiviral (n = 170 [84,6%]), incluindo oseltamivir (n = 134 [66,7%]), ganciclovir (n = 81 [40,3 %]), lopinavir/ritonavir (n = 30 [14,9%]) e interferon alfa (n = 22 [10,9%]). Mais da metade (n = 106 [52,7%]) dos pacientes receberam terapia antioxidante, incluindo glutationa e N-acetil-L-cisteína. A metilprednisolona foi administrada a 62 (30,8%) pacientes e imunomoduladores, incluindo imunoglobulina, timosina e fator estimulador de colônias de granulócitos humanos recombinantes, foram administrados a 70 (34,8%) pacientes.*

(...)

Conclusões

A idade avançada foi associada a maior risco de desenvolver SDRA e morte, provavelmente devido à resposta imune menos rigorosa. Embora a febre tenha sido associada ao desenvolvimento de SDRA, também foi associada a melhores resultados. Vários fatores relacionados ao desenvolvimento da SDRA não foram associados ao óbito, o que indica que podem existir diferentes alterações fisiopatológicas desde a internação até o desenvolvimento da SDRA e do desenvolvimento da SDRA até o óbito. Além disso, o tratamento com metilprednisolona pode ser benéfico para pacientes que desenvolvem SDRA. Ensaios clínicos randomizados duplo-cegos para determinar os tratamentos mais eficazes para o COVID-19 ainda são necessários.(...)"[37]

Referência nº 88) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents temporally related to COVID19. Internet.

****"(...)** Apenas apresenta resumo científico no que se refere à Síndrome inflamatória multissistêmica em crianças e adolescentes temporariamente relacionada à COVID-19*

(...)

É essencial caracterizar essa síndrome e seus fatores de risco, entender a causalidade e descrever as intervenções de tratamento. Ainda não está claro o espectro completo da doença e se a distribuição geográfica na Europa e na América do Norte reflete um padrão verdadeiro ou se a condição simplesmente não foi reconhecida em outros lugares.

Há, portanto, uma necessidade urgente de coleta de dados padronizados que descrevam apresentações clínicas, gravidade, resultados e epidemiologia. A OMS desenvolveu uma definição preliminar de caso e um formulário de relato de caso para transtorno inflamatório multissistêmico em crianças e adolescentes . A definição preliminar de caso reflete as características clínicas e laboratoriais observadas em crianças notificadas até o momento e serve para identificar casos suspeitos ou confirmados tanto para fins de tratamento quanto para notificação e vigilância provisórias. A definição de caso será revisada à medida que mais dados estiverem disponíveis.

(...)"[38]

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Referência nº 52) LOPES, Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga; OLIVEIRA, Glaucia Maria Moraes de; RIBEIRO, Antônio Luiz Pinho. Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia – 2019. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, publicado online, 2019.[39]

Em outra referência, **não se verifica menção à COVID-19, mas apenas ao HIV**:

Referência nº 73) SAVARINO, Adrea; LUCIA, Mothanje B.; RASTRELLI, Elena; et al. An-HIV effects of chloroquine: inhibion of viral parcle glycosylaon and synergism with protease inhibitors. Journal of Acquired Immune Deficience Syndrome, vol 35 (3), 1996, p. 223–32

> **"Objetivo*
>
> *Testamos os efeitos da cloroquina (CQ) na glicosilação de partículas de HIV e em combinação com inibidores de protease (PIs) na replicação do HIV e na glicoproteína-P (P-gp)/proteína-1 de resistência a múltiplas drogas (MRP1).*
>
> *Projeto*
>
> *Linhagens celulares CD4 $^{+}$ foram infectadas com cepas laboratoriais e células mononucleares do sangue periférico foram infectadas com isolados primários para avaliação dos efeitos anti-HIV. Os linfócitos do sangue periférico foram avaliados quanto às funções de P-gp e MRP1.*
>
> *Métodos*
>
> *A replicação do HIV foi avaliada por ensaio imunoenzimático. A glicosilação do HIV foi medida por marcação metabólica de partículas virais com [^{3H}] glucosamina. O sinergismo foi testado usando isobologramas. As funções P-gp e MRP1 foram testadas usando ensaios de efluxo de rodamina 123 (Rh123) e carboxifluoresceína (CF), respectivamente. (...)"*[40]

Em um dos estudos se afirma que a cloroquina pode ser uma opção valiosa a ser testada em combinações de antirretrovirais de baixo custo, **mas ressalta a importância de monitorar regularmente os pacientes para prevenir retinopatia, além de pontuar que estudos prospectivos randomizados duplo-cegos com placebo também são necessários para avaliar a contribuição da cloroquina/hidroxicloroquina como parte de um regime antirretroviral:**

Referência nº 72) SAVARINO, Adrea; DI TRANI, Livia; DONATELLI, Isabella; et al. New insights into the anviral effects of chloroquine. The Lancet Infecous Diseases, vol. 6 (2), 2006, p. 67-69. Internet

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

**"(...) A discrepância entre os dois estudos, além das diferenças no desenho e nos pacientes incluídos, provavelmente reflete as diferentes dosagens de cloroquina/hidroxicloroquina. Há relatos de quedas na carga viral com o uso de doses diárias de 800 mg de hidroxicloroquina, correspondendo a 500 mg de cloroquina (como usado no estudo indiano), mas não usando 250 mg de cloroquina diariamente, correspondente a 400 mg de hidroxicloroquina (conforme adotado no estudo de Cingapura). A cloroquina/hidroxicloroquina pode, assim, ser uma opção valiosa a ser testada em combinações antirretrovirais de baixo custo, mas as dosagens corretas devem ser utilizadas, considerando que os participantes do estudo devem ser monitorados regularmente para prevenir a retinopatia. Estudos prospectivos randomizados duplo-cegos com placebo também são necessários para avaliar a contribuição da cloroquina/hidroxicloroquina como parte de um regime antirretroviral. De acordo com novos resultados in vitro, os efeitos antirretrovirais da cloroquina são atribuíveis à inibição da glicosilação das partículas virais. Esses efeitos parecem ser específicos, uma vez que as concentrações de cloroquina efetivas in vitro não afetaram nenhuma outra etapa da replicação do HIV-1 nem foram citotóxicas. (...)"*[41]

O estudo abaixo indica que a cloroquina/hidroxicloroquina também pode encontrar um lugar no tratamento de outras infecções virais caracterizadas por sintomas associados a processos inflamatórios e/ou ou imuno-hiperativação, **mas ressalta a necessidade de testar em culturas de células infectadas pelo coronavírus SARS os efeitos da cloroquina, bem como de outras substâncias que possuam atividade *in vitro* contra membros da família coronaviridae:**

Referência nº 71) SAVARINO, Adrea; BOELAERT, John R.; CASSONE, Antonio; et al. Effects of chloroquine on viral infecons: an old drug against today's diseases. The Lancet Infecous Diseases, vol. 3(11), 2003, pp.722-727.

**"(...) Devido ao seu amplo espectro de atividade antiviral, bem como aos seus efeitos supressores na produção/liberação de TNFα e interleucina 6, a cloroquina/hidroxicloroquina também pode encontrar um lugar no tratamento de outras infecções virais caracterizadas por sintomas associados a processos inflamatórios e/ou ou imuno-hiperativação. Acreditamos que mais estudos devem ser dedicados aos efeitos inibitórios da cloroquina sobre a infectividade dos flavivírus, pois um dos membros desta família, o vírus da hepatite C, é de grande importância para a patologia humana e muitas vezes co-infecta indivíduos com HIV- 1. Flaviviridae também inclui vários vírus transmitidos por artrópodes, como o vírus da febre amarela e o vírus do Nilo Ocidental, que recentemente causou uma epidemia na América do Norte.*

Por fim, queremos compartilhar com a comunidade científica a hipótese especulativa de que a cloroquina/hidroxicloroquina, devido às suas propriedades antivirais e anti-inflamatórias, pode ter algum efeito na SARS. Ressaltamos a necessidade de testar em culturas de células infectadas pelo coronavírus SARS os efeitos da cloroquina, bem como de outras substâncias que possuam atividade in vitro contra membros da família coronaviridae. Devemos lembrar que a possibilidade de novos surtos de SARS não pode ser excluída. Na ausência de inibidores eficazes do coronavírus SARS, a possibilidade de inibição, pelo menos in vitro, da replicação desse vírus representaria um avanço no conhecimento da SARS.(...)[42]

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

O estudo referenciado abaixo **cuidou apenas de tratamento de intoxicação grave por cloroquina:**

Referência nº 63) RIOU, Bruno; BARRIOT, Patrick; RIMAILHO, Alain; et al. Treatment of Severe Chloroquine Poisoning. The New England Journal of Medicine, vol. 318 (1), 1988, p. 1-6.

**"(...) Resumo*

Nenhuma terapia provou ser eficaz para pacientes com intoxicação grave por cloroquina, que geralmente é fatal. Em um estudo retrospectivo de 51 casos, descobrimos que a ingestão de mais de 5 g de cloroquina foi um preditor preciso de um desfecho fatal e, portanto, escolhemos essa dose como critério para intoxicação grave por cloroquina. Selecionamos como grupo controle 11 pacientes consecutivos que ingeriram mais de 5 g de cloroquina entre julho de 1983 e dezembro de 1985. Em seguida, realizamos um estudo prospectivo para determinar se um melhor resultado poderia ser obtido com ventilação mecânica imediata e administração de diazepam e epinefrina. Onze pacientes consecutivos que ingeriram mais de 5 g de cloroquina em 1986 receberam essa terapia combinada. Dez desses pacientes sobreviveram, enquanto apenas um controle sobreviveu (P = 0,0003). Não houve diferença significativa entre os grupos de terapia combinada e controle em idade (29 +/- 3 vs. 27 +/- 2 anos), quantidade de cloroquina ingerida (7,5 +/- 0,5 vs. 8,5 +/- 0,8 g) , pressão arterial sistólica (74 +/- 2 vs. 74 +/- 3 mm Hg), ou duração do QRS (0,14 +/- 0,01 vs. 0,14 +/- 0,01 segundo). Em nosso grupo de terapia combinada, os níveis de cloroquina no sangue variaram de 40 a 80 mumol por litro, enquanto uma pesquisa na literatura mostrou que nenhum paciente com níveis sanguíneos superiores a 25 mumol por litro sobreviveu. Esses dados preliminares sugerem que a combinação da ventilação mecânica precoce com a administração de diazepam e epinefrina pode ser eficaz no tratamento da intoxicação grave por cloroquina. Não houve diferença significativa entre os grupos de terapia combinada e controle em idade (29 +/- 3 vs. 27 +/- 2 anos), quantidade de cloroquina ingerida (7,5 +/- 0,5 vs. 8,5 +/- 0,8 g) , pressão arterial sistólica (74 +/- 2 vs. 74 +/- 3 mm Hg), ou duração do QRS (0,14 +/- 0,01 vs. 0,14 +/- 0,01 segundo). Em nosso grupo de terapia combinada, os níveis de cloroquina no sangue variaram de 40 a 80 mumol por litro, enquanto uma pesquisa na literatura mostrou que nenhum paciente com níveis sanguíneos superiores a 25 mumol por litro sobreviveu. Esses dados preliminares sugerem que a combinação da ventilação mecânica precoce com a administração de diazepam e epinefrina pode ser eficaz no tratamento da intoxicação grave por cloroquina. Não houve diferença significativa entre os grupos de terapia combinada e controle em idade (29 +/- 3 vs. 27 +/- 2 anos), quantidade de cloroquina ingerida (7,5 +/- 0,5 vs. 8,5 +/- 0,8 g) , pressão arterial sistólica (74 +/- 2 vs. 74 +/- 3 mm Hg), ou duração do QRS (0,14 +/- 0,01 vs. 0,14 +/- 0,01 segundo). Em nosso grupo de terapia combinada, os níveis de cloroquina no sangue variaram de 40 a 80 mumol por litro, enquanto uma pesquisa na literatura mostrou que nenhum paciente com níveis sanguíneos superiores a 25 mumol por litro sobreviveu. Esses dados preliminares sugerem que a combinação da ventilação mecânica precoce com a administração de diazepam e epinefrina pode ser eficaz no tratamento da intoxicação grave por cloroquina. pressão arterial sistólica (74 +/- 2 vs. 74 +/- 3 mm Hg), ou duração do QRS (0,14 +/- 0,01 vs. 0,14 +/- 0,01 segundo). Em nosso grupo de terapia combinada, os níveis de cloroquina no sangue variaram de 40 a 80 mumol por litro, enquanto uma pesquisa na literatura mostrou que nenhum paciente com níveis sanguíneos superiores a 25 mumol por litro sobreviveu. Esses dados preliminares sugerem que a combinação da ventilação mecânica precoce com a administração de diazepam e epinefrina pode ser eficaz no tratamento da intoxicação grave por cloroquina. pressão arterial sistólica (74 +/- 2 vs. 74 +/- 3 mm Hg), ou duração do QRS (0,14 +/- 0,01 vs. 0,14 +/- 0,01 segundo). Em nosso grupo de terapia combinada, os níveis de cloroquina no sangue variaram de 40 a 80 mumol por litro, enquanto uma pesquisa na literatura mostrou que nenhum paciente com níveis sanguíneos superiores a 25 mumol por litro sobreviveu. Esses

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

dados preliminares sugerem que a combinação da ventilação mecânica precoce com a administração de diazepam e epinefrina pode ser eficaz no tratamento da intoxicação grave por cloroquina.(...)"

Assim, em análise de 32 referências bibliográficas, 14 delas apontam eficácia para tratamento da doença sem indicar efeitos adversos; outras 18 apontam inexistência de evidências, indicam o uso apenas em casos graves, não mencionam sobre o uso dos medicamentos em questão, pontuam sobre a necessidade de mais estudos, e até mesmo apontam que efeitos adversos graves foram maiores nos receptores de tais medicamentos.

É de se ressaltar que a Nota Informativa nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS condiciona o uso das medicações à avaliação médica, com realização de anamnese, exame físico e exames complementares, em Unidade de Saúde (item 2 das Notas Explicativas), ressaltando exames laboratoriais e complementares de relevância, dentre eles o eletrocardiograma e Tomografia Computadorizada de TÓRAX (itens 19 e 20 das Notas Explicativas).

Ainda de acordo com a Nota Informativa, há recomendação, pela Sociedade Brasileira de Cardiologia, de realização de Eletrocardiograma (ECG) em adultos no primeiro, terceiro e quinto dias do tratamento com cloroquina ou hidroxicloroquina com associação eventual com azitromicina; e em pacientes pediátricos, a realização de ECG antes da introdução de Cloroquina ou Hidroxicloroquina e monitoramento cardíaco durante a hospitalização, com controle do ECG em 48 horas (item 21 das Notas Explicativas).

Por outro lado, a demandante alega que o próprio Ministério da Saúde tomou a decisão de realizar testes de diagnósticos apenas em casos graves e em profissionais da saúde, além de as unidades básicas de saúde não oferecerem, via de regra, estrutura para realização de exames de eletrocardiograma e tomografia, que nem estão dentro dos serviços ofertados neste nível de complexidade, sendo indispensável que fosse estabelecido como seriam custeados todos os serviços que se fazem necessários a partir das orientações consolidadas na nota informativa questionada. Referida alegação será fundamentada adiante.

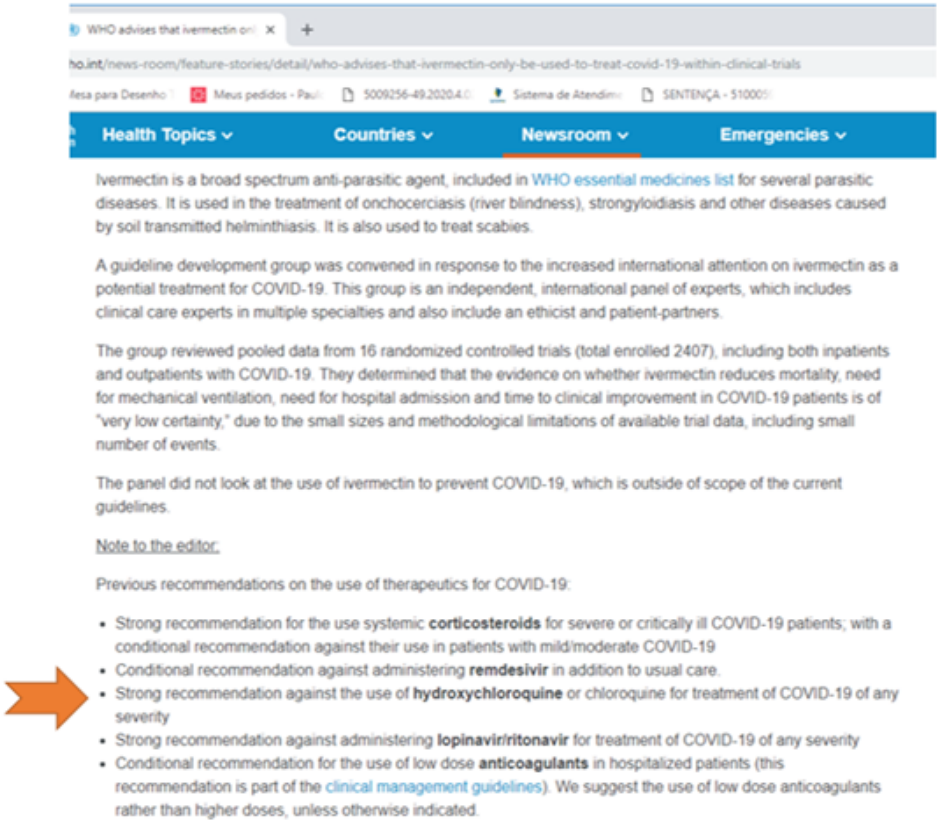
---

3. DOS ESTUDOS QUE NÃO RECOMENDAM O USO DA CLOROQUINA/HIDROXOCLOROQUINA E DA POSIÇÃO DA ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE.

Além dos estudos que não recomendam o uso da cloroquina/hidroxicloroquina indicados em referências bibliográficas mencionadas na própria Orientação do Ministério da Saúde, outros estudos indicados pela Sociedade autora não recomendam o uso dos medicamentos para casos confirmados de COVID-19, sobretudo que apresentem sintomas leves e em fase precoce, em especial, a Sociedade Brasileira de Cardiologia e a Sociedade Brasileira de Infectologia (Evento 1, documentos 8 a 14).

A despeito da alegação da União de que atualmente a Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina, em consulta à página da referida Organização, na Internet (https://www.who.int), verifica-se que há notícia divulgada no sentido de que há forte recomendação **contra** o uso dos medicamentos supracitados para tratamento de COVID-19 **de qualquer gravidade**:

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro



WHO advises that ivermectin on

ho.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials

Mesa para Desenho | Meus pedidos - Pau | 5009256-49.2020.4.0 | Sistema de Atendim | SENTENÇA - 510005

Health Topics | Countries | Newsroom | Emergencies

Ivermectin is a broad spectrum anti-parasitic agent, included in WHO essential medicines list for several parasitic diseases. It is used in the treatment of onchocerciasis (river blindness), strongyloidiasis and other diseases caused by soil transmitted helminthiasis. It is also used to treat scabies.

A guideline development group was convened in response to the increased international attention on ivermectin as a potential treatment for COVID-19. This group is an independent, international panel of experts, which includes clinical care experts in multiple specialties and also include an ethicist and patient-partners.

The group reviewed pooled data from 16 randomized controlled trials (total enrolled 2407), including both inpatients and outpatients with COVID-19. They determined that the evidence on whether ivermectin reduces mortality, need for mechanical ventilation, need for hospital admission and time to clinical improvement in COVID-19 patients is of "very low certainty," due to the small sizes and methodological limitations of available trial data, including small number of events.

The panel did not look at the use of ivermectin to prevent COVID-19, which is outside of scope of the current guidelines.

Note to the editor:

Previous recommendations on the use of therapeutics for COVID-19:

- Strong recommendation for the use systemic **corticosteroids** for severe or critically ill COVID-19 patients; with a conditional recommendation against their use in patients with mild/moderate COVID-19
- Conditional recommendation against administering **remdesivir** in addition to usual care.
- Strong recommendation against the use of **hydroxychloroquine** or chloroquine for treatment of COVID-19 of any severity
- Strong recommendation against administering **lopinavir/ritonavir** for treatment of COVID-19 of any severity
- Conditional recommendation for the use of low dose **anticoagulants** in hospitalized patients (this recommendation is part of the clinical management guidelines). We suggest the use of low dose anticoagulants rather than higher doses, unless otherwise indicated.

** Tradução: Forte recomendação contra o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para tratamento de COVID-19 de qualquer gravidade* [43]

As Recomendações Sanitárias da Organização Mundial da Saúde estão disciplinadas no recentemente aprovado Decreto no 10.212, de 30 de janeiro de 2020, o qual promulgou o Regulamento Sanitário Internacional, tratado internacional acordado na 58ª Assembleia Geral da Organização Mundial de Saúde, em 23 de maio de 2005.

O objetivo da OMS, de acordo com sua constituição, é garantir a todas as pessoas o mais elevado nível de saúde (artigo 1 da Constituição da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO)), e dentre as funções da organização está o estudo e relato, em cooperação com outros organismos especializados, quando for necessário, de técnicas administrativas e sociais referentes à saúde pública e aos cuidados médicos sob os pontos de vista preventivo e curativo, incluindo os serviços hospitalares e a segurança social (artigo 2, "p").

No Brasil, há cooperação técnica da Organização Mundial de Saúde- OMS, juntamente com a Organização Pan-Americana da Saúde - OPAS, com escritório da OPAS/OMS no Brasil trabalhando diretamente com o Ministério da Saúde, outros ministérios, secretarias

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

estaduais e municipais de saúde, agências internacionais e órgãos governamentais e não governamentais, além de instituições de ensino e pesquisa em saúde.[44]

Assim, é evidente a importância da posição da Organização Mundial de Saúde quanto ao uso de medicamentos em território brasileiro.

---

4. DA POSIÇÃO DA ANVISA

A Anvisa foi instada em juízo a prestar informações requeridas pelo Ministério Público Federal no Ofício no. 5388/2020, datado de 21/05/2020. Em resposta, a Autarquia afirmou o seguinte:

> *d) Se existe demanda para registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e em que estágio se encontra e se está sendo avaliado o risco sanitário envolvido na sua ulização para tal patologia; se já foi solicitado o registro/autorização da comercialização e uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19 e na hipótese de indeferimento quais os movos que levaram à negava do pedido;*
>
> *Resposta: Até o momento a Anvisa não recebeu nenhum pedido de registro ou de inclusão de nova indicação terapêuca para medicamentos à base de cloroquina, hidroxicloroquina ou azitromicina. Dessa forma, não houve por parte da Anvisa nenhuma avaliação da segurança e eficácia de tais medicamentos para o tratamento da COVID-19, visto que é na submissão do pedido de registro que são apresentados todos os estudos que a empresa tenha realizado que possam dar suporte à alegação terapêuca pretendida.*
>
> *e) se já foi(ram) divulgado(s) o(s) resultado(s) dos estudos que foi(ram) autorizado(s) pela ANVISA, ainda na vigência da NOTA INFORMATIVA Nº 5/2020DAF/SCTIE/MS, acerca da eficácia da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, necessários para que essa Agência possa concluir quanto à segurança e à eficácia desses medicamentos no tratamento da Covid-19 (hp://portal.anvisa.gov.br/nocias//asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-a-liberacaode-cloroquina-ehidroxicloroquina/219201?inheritRedirect=false);*
>
> *Resposta: A Anvisa tem acompanhado a publicação de estudos realizados com tais medicamentos visando o tratamento da COVID-19, tendo avaliado e aprovado a condução de alguns estudos clínicos que estão sendo conduzidos no Brasil com hidroxicloroquina associada à azitromicina, no entanto, conforme informado acima, nenhum desses estudos foi concluído. Cabe ressaltar que somente os estudos clínicos realizados com o objevo de registrar o medicamento objeto do estudo são passíveis de avaliação e anuência pela Anvisa.*
>
> *f) se no cenário da pandemia, foi autorizado pela ANVISA o uso precoce (sintomas leves e moderados) da cloroquina e hidroxicloroquina para Covid-19, indicando os estudos técnicos e evidências cienficas para tanto suficiente.*
>
> *Resposta: A principal forma em que a Anvisa autoriza o uso de determinado medicamento, para o tratamento de qualquer condição clínica é por meio do deferimento do registro. A partir da avaliação de toda a documentação técnica e estudos submedos pelas empresas são aprovadas as condições descritas nas bulas, que informam desde a posologia, os efeitos adversos, a indicação terapêuca, e todos os outros parâmetros farmacológicos que envolvem a prescrição e o uso de um medicamento.*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

(...)

Até o momento a Anvisa não recebeu nenhuma peção de anuência para uso compassivo ou acesso expandido de medicamentos à base de cloroquina, hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com Covid-19.

Tomamos conhecimento que algumas agências reguladoras internacionais, como a Food and Drug Administraon (FDA) e a Pharmaceucals and Medical Devices Agency (PMDA/Japão), aprovaram o uso de hidroxicloroquina para tratamento da COVID-19, no entanto, é importante informar que as referidas aprovações não configuraram o registro de tais produtos nessas agências, mas sim de um instrumento para o qual não há um equivalente idêntico no ordenamento jurídico brasileiro, sendo o mais próximo o programa de acesso expandido.

Por fim destacamos que a Anvisa tem atuado ao longo de seus 21 anos pautada sempre por critérios técnicos, e tendo como pilares fundamentais a transparência e a convergência internacional. Em razão disso, no final de 2019 a Agência foi eleita para ocupar a úlma vaga disponível no Comitê Gestor do Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Medicamentos de Uso Humano (ICH).

A eleição como um dos oito membros do Comitê Gestor demonstra que os procedimentos adotados pela Anvisa para a regulação de medicamentos foram reconhecidos como equiparados aos de Agências como FDA (Estados Unidos), EMA (União Europeia), PMDA (Japão), Health Canada (Canadá) e Swissmedic (Suíça), que também compõem o referido Comitê.

Assim, consoante se verifica nas informações prestadas pela Anvisa**,** a autarquia tem acompanhado a publicação de estudos realizados com tais medicamentos visando o tratamento da COVID-19, tendo avaliado e aprovado a condução de alguns estudos clínicos que estão sendo conduzidos no Brasil com hidroxicloroquina associada à azitromicina; **no entanto, conforme informado pela Autarquia, nenhum desses estudos foi concluído.**

---

5. DA POSIÇÃO DA FIOCRUZ

Na decisão do Evento 23, houve menção à Nota Técnica elaborada pela FIOCRUZ com as *"Orientações sobre o uso da Cloroquina para tratamento de pacientes infectados com SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid-19",* sem data e igualmente não referenciada nas Orientações do Ministério da Saúde onde se lê:

Na primeira semana de abril de 2020 havia 23 ensaios clínicos em andamento, usando diferentes protocolos. ***Esses estudos <u>não mostraram</u> ainda evidência científica suficiente da segurança e eficácia do uso da Cloroquina para tratar pacientes com Covid-19.*** *Alguns estudos com um pequeno grupo de participantes têm associado hidroxicloroquina (análogo da cloroquina) com azitromicina. É necessário <u>prestar atenção</u> na interação desses dois medicamentos.*
CONCLUSÃO *Estudos in vitro mostram a eficácia da cloroquina contra o SARS-CoV-2, agente etiológico da Covid19.* ***No entanto ainda <u>não há evidência</u> suficiente da sua eficácia em seres humanos.*** *Devido a inexistência de* ***medicamentos seguros e efetivos para enfrentar essa doença,*** *a cloroquina pode ser uma alternativa terapêutica, pois é um medicamento usado há mais de 70 anos e relativamente seguro. Porém,* ***<u>existem</u>***

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

> ***contraindicações*** *que devem ser analisadas assim como o alto número de interações medicamentosas, especialmente em pacientes gravemente doentes. Da mesma forma, é fundamental respeitar a estreita margem de segurança desse medicamento.* ***Doses de 30 mg/kg podem ser fatais.*** *Entretanto, é preciso gerar evidencias clínicas sobre a segurança e a eficácia da cloroquina para tratar pacientes infectados pelo SARS-CoV-2. Desta forma,* ***seu uso deve ser circunscrito a ensaios clínicos randomizados com acompanhamento clínico rigoroso e critérios de inclusão e de exclusão rígidos****. Qualquer que seja o protocolo a ser utilizado, a* ***dose diária total não deve ser superior a 25 mg/kg e o tempo de uso não deveria ser maior que 20 dias****. Pacientes com epilepsia, miastenia gravis, porfiria cutânea tardia, psoríase ou outras condições dermatológicas esfoliativas ou hipersensibilidade deveriam ser excluídos; o medicamento deve ser usado com* ***precaução*** *em pacientes com* ***insuficiência renal ou hepática, distúrbios gastrintestinais graves, deficiência de glicose 6-fosfato desidrogenase e alterações neurológicas.***

Na oportunidade, o juízo determinou a intimação da FIOCRUZ para disponibilizar a data da divulgação da Nota Técnica em seu sítio eletrônico, o que foi cumprido em Evento 34, informando a Fundação a data de 07/04/2020, às 15:42.

Em consulta recente ao site da FIOCRUZ, não mais é possível encontrar a Nota Técnica supracitada, ressaltando-se que, posteriormente à data indicada como de publicação do documento, a Fiocruz publicou outras informações sobre o uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina, **no sentido de que não há eficácia comprovada e, ainda, alertando pela nocividade de seu uso**.[45] [46]

---

6. DO POSICIONAMENTO DA CONITEC

A CONITEC é a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde, disciplinada pela Lei 12.401/2011 e pelo Decreto 7.646/2011, que tem por finalidade assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, alteração ou exclusão, pelo Sistema Único de Saúde (SUS), de tecnologias em saúde, como medicamentos, produtos e procedimentos, assim como na constituição ou na alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Para que uma nova tecnologia possa ser utilizada no SUS, além de receber o registro da Anvisa, ela precisa ser avaliada e aprovada pela CONITEC, que considerará a análise da efetividade da tecnologia, comparando-a aos tratamentos já incorporados no SUS.

Caso a nova tecnologia demonstre superioridade em relação às já ofertadas no SUS, serão avaliados também a magnitude dos benefícios e riscos esperados, o custo de sua incorporação e os impactos orçamentário e logístico que trará ao sistema.

Para proferir suas recomendações, a CONITEC se baseia na análise das melhores evidências científicas disponíveis na literatura sobre a eficácia, efetividade, acurácia e a segurança de medicamentos, assim como na avaliação de estudos econômicos dessas

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

tecnologias, elaborados sob a perspectiva do Sistema Único de Saúde. Antes da emissão de parecer final sobre cada tecnologia analisada, os relatórios da CONITEC são submetidos à Consulta Pública por 20 dias. Após esse período, as contribuições recebidas são analisadas pela Comissão, que, a partir daí, profere a recomendação final sobre a incorporação da tecnologia no SUS.

Cabe ressaltar que a decisão de incorporar, ou não, a nova tecnologia no SUS é do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), conforme determina a legislação que regula as ações da Conitec (Decreto 7.646/2011):

> *Art. 18. O relatório de que trata o art. 17 levará em consideração:*
>
> *I - as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso;*
>
> *II - a avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já incorporadas, inclusive no que se refere aos atendimentos domiciliar, ambulatorial ou hospitalar, quando cabível; e*
>
> *III - o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.*
>
> *Art. 19. A Secretaria-Executiva da CONITEC providenciará a submissão do parecer conclusivo emitido pelo Plenário à consulta pública pelo prazo de vinte dias.*
>
> *§ 1º O prazo previsto no **caput** poderá ser reduzido para dez dias, a critério do Plenário, nos casos de urgência na análise da matéria, devidamente motivada.*
>
> *§ 2º As contribuições e sugestões recebidas no âmbito da consulta pública serão organizadas pela Secretaria-Executiva da CONITEC e encaminhadas para análise, em regime de prioridade, pelo Plenário, que as examinará, com a respectiva fundamentação.*
>
> ***Art. 20. Concluído o relatório da CONITEC, o processo será encaminhado pela Secretaria-Executiva da CONITEC ao Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde para decisão.***
>
> *Art. 21. O Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde poderá solicitar a realização de audiência pública antes de sua decisão, conforme a relevância da matéria.*

No tocante ao tratamento medicamentoso ambulatorial do paciente com Covid-19, a CONITEC publicou, em dezembro de 2021, o respectivo Relatório de recomendação nº 686 - PCDT - Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas[47].

Participaram do grupo elaborador do PCDT diversos profissionais de renomadas instituições médicas do país, como a Sociedade Brasileira de Infectologia, o Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HC/USP), o Hospital Sírio Libanês, dentre outros.

A conclusão da CONITEC foi no sentido de **não utilizar hidroxicloroquina/cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial**

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

(recomendação forte, certeza da evidência moderada).

A conclusão da CONITEC teve o seguinte método:

"Métodos e resultados da busca: Para o desenvolvimento desta recomendação, as diretrizes que avaliaram o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, foram revisadas. A lista de referências das diretrizes foi utilizada e, dentre elas, uma revisão sistemática com metanálise em rede foi identificada. 21 ***Dos 209 estudos incluídos na revisão, 39 avaliaram o uso de hidroxicloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, porém apenas 5 avaliaram pacientes em tratamento ambulatorial e foram incluídos na análise destas Diretrizes.*** *25 27 42-44Adicionalmente, foi realizada busca na literatura utilizando as bases de dados MEDLINE (via PubMed; 11 de outubro de 2021) e MedRxiv (13 de outubro de 2021; Tabela 40). No Pubmed, 1.315 referências foram identificadas; aplicou-se restrição de data a partir de 10 de fevereiro de 2021, data anterior à última busca da metanálise em rede, restando assim 365 referências, das quais 3 estudos foram incluídos.45-47 No MedRxiv, 132 referências foram identificadas e 1 ECR foi incluído.48 Ao todo, 9 ECRs foram considerados na síntese de evidências: cinco avaliaram o uso de hidroxicloroquina, dois avaliaram o uso de hidroxicloroquina em associação à azitromicina e dois avaliaram ambas as abordagens terapêuticas.* ***Foram localizadas evidências sobre os desfechos de óbito, hospitalização, tempo para resolução dos sintomas, uso de ventilação mecânica e eventos adversos****. O perfil de evidências está apresentado na Tabela 20 e Tabela 21, correspondendo a pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial.*

Recomendações de outras diretrizes: Das diretrizes consideradas, ***sete emitiram recomendações a respeito do uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19. Todas foram desfavoráveis ao uso da terapia. Adicionalmente, quatro dessas diretrizes também fizeram recomendações desfavoráveis ao uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em associação à azitromicina****.*

AMB: não recomenda o uso de hidroxicloroquina na profilaxia ou no tratamento de pacientes com quadro de covid-19 leve.

Australian National Taskforce: não recomenda o uso de hidroxicloroquina para o tratamento da covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência alta). Além disso, não recomenda o uso de hidroxicloroquina em associação à azitromicina para o tratamento da covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência baixa). Por fim, estabelece que não é recomendado o uso de cloroquina para o tratamento da covid-19 fora do contexto de ensaios clínicos randomizados (apenas no contexto de pesquisa, certeza da evidência muito baixa).

Diretrizes Brasileiras (AMIB, SBI, SBPT): sugere não utilizar hidroxicloroquina ou cloroquina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa). Adicionalmente, sugere não fazer uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em associação à azitromicina no tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência muito baixa).

European Respiratory Society: não recomenda o uso de hidroxicloroquina em pacientes com covid-19, incluindo pacientes em tratamento hospitalar e ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada). Além disso, sugere não utilizar hidroxicloroquina em associação à azitromicina para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

NIH: não recomenda o uso de cloroquina ou hidroxicloroquina e/ou azitromicina para o tratamento ambulatorial de pacientes com covid-19 (graduação AIIa).

OMS: não recomenda o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina para o tratamento de pacientes com covid-19 (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

OPAS: hidroxicloroquina ou cloroquina provavelmente não reduz mortalidade, ventilação mecânica invasiva ou tampouco melhora o tempo até resolução dos sintomas (certeza da evidência moderada). Além disso, essas terapias podem estar associadas com aumento pequeno na ocorrência de eventos adversos graves."

(...)

Justificativa para a recomendação: ***O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid19, em tratamento ambulatorial, sendo observado aumento de eventos adversos****. O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.*

Considerações gerais e para implementação:

A cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);

Pacientes em uso de cloroquina ou hidroxicloroquina devido a outras condições de saúde (ex. Doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso.

Ainda, o documento indicou metanálises avaliando desfechos de mortalidade, de hospitalização e de ventilação mecânica em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, isolada ou não e em associação ou não com outros medicamentos, em comparação a placebo:

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Metanálise (gráficos de floresta):

a) Mortalidade

Figura 13: Metanálise avaliando o desfecho mortalidade em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

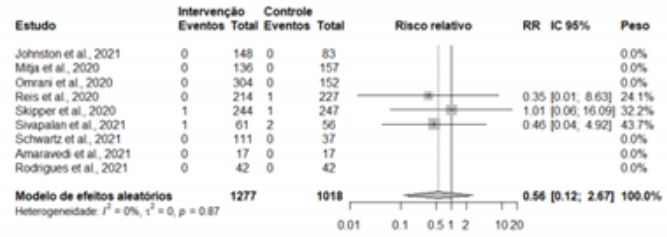
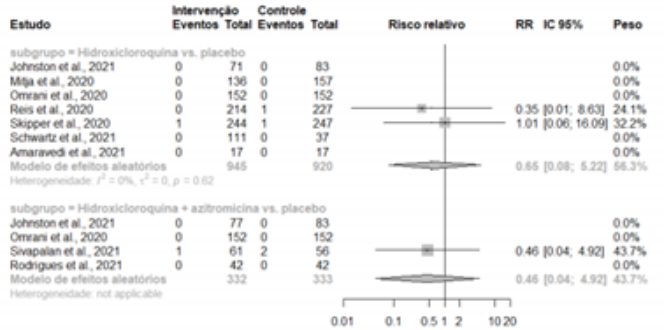


Figura 14. Metanálise avaliando o desfecho mortalidade de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

b) Hospitalização

Figura 15: Metanálise avaliando o desfecho hospitalização em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

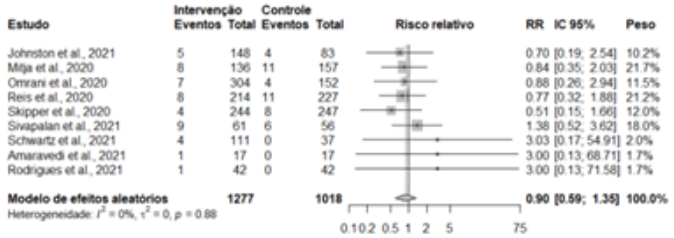
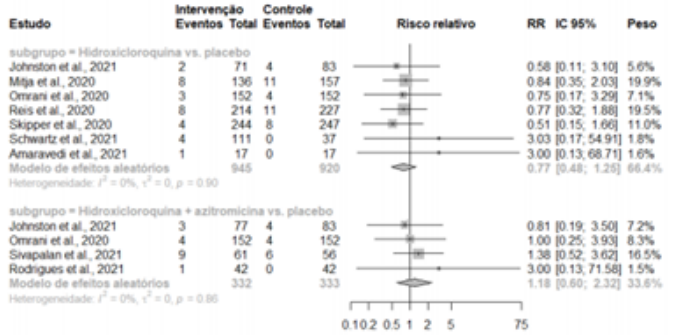


Figura 16. Metanálise avaliando o desfecho hospitalização de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



c) Ventilação mecânica

Figura 17: Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

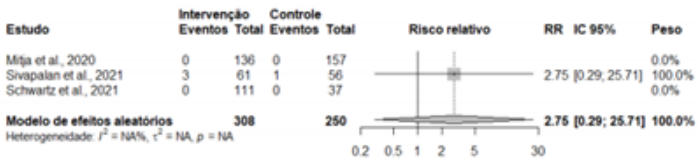
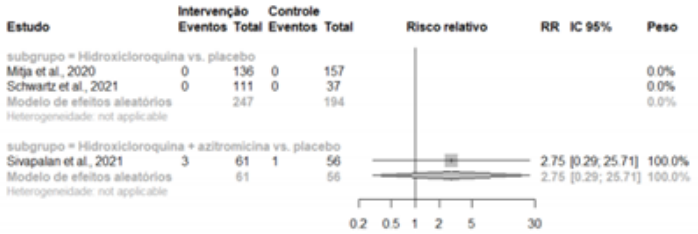


Figura 18. Metanálise avaliando o desfecho ventilação mecânica de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Também, o PCDT indicou metanálises avaliando desfechos de eventos adversos, inclusive graves, e de prolongamento do intervalo QT em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em comparação a placebo:

e) Eventos adversos

Figura 19. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

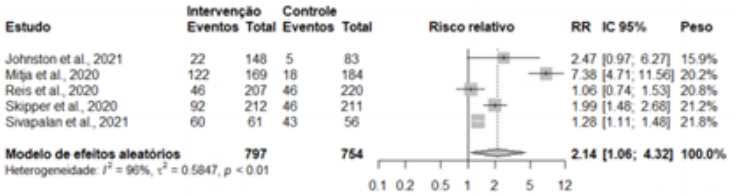
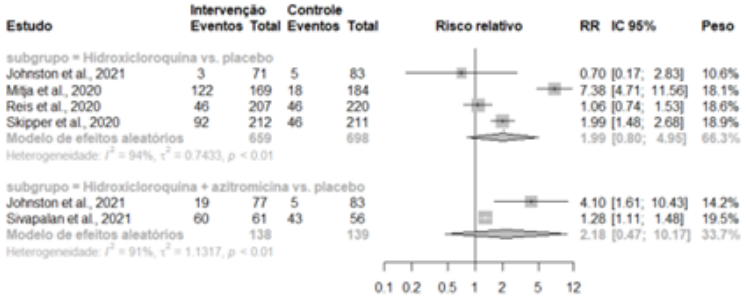


Figura 20. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos de acordo com o subgrupo de pacientes com covi-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

f) Eventos adversos graves

Figura 21. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

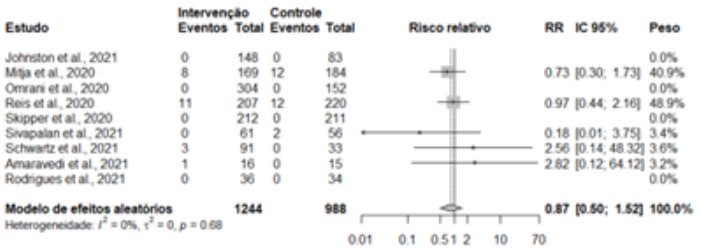
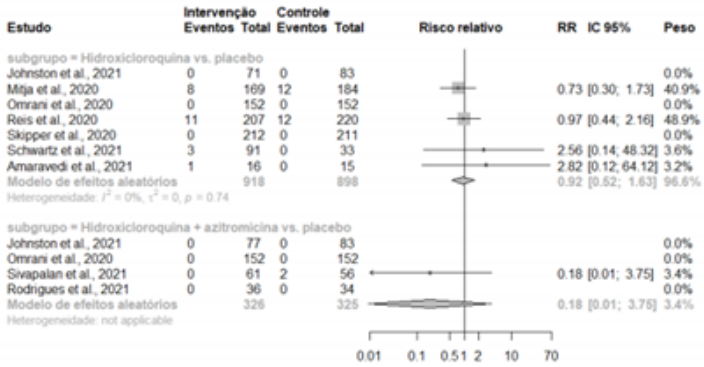


Figura 22. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos graves de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



g) Prolongamento do intervalo QT

Figura 23. Metanálise avaliando o desfecho prolongamento do intervalo QT em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxicloroquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.

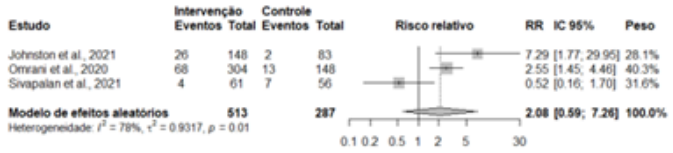
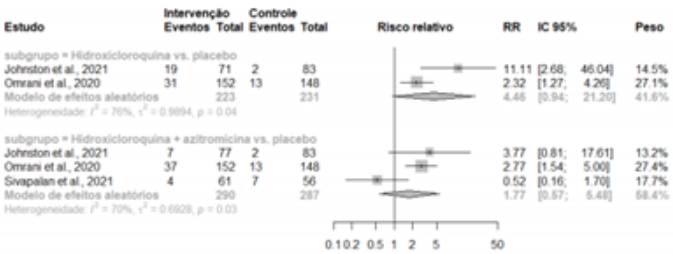


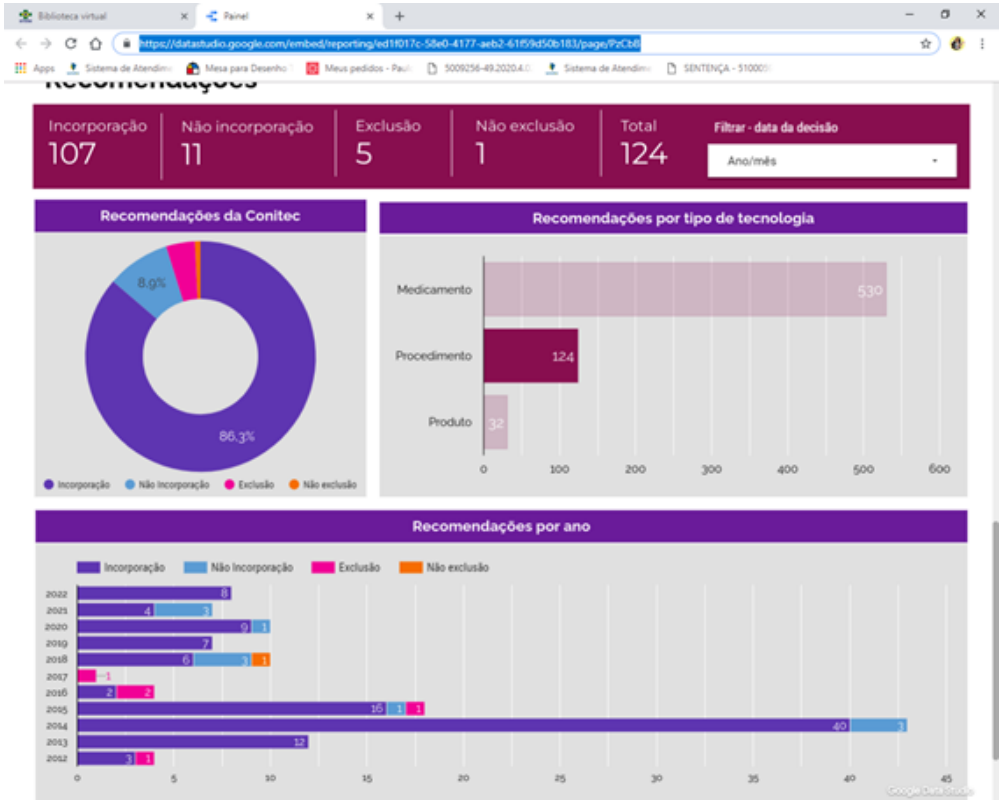
Figura 24. Metanálise avaliando o desfecho prolongamento do intervalo QT de acordo com o subgrupo de pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial, que fez uso de hidroxicloroquina isolada ou em associação à azitromicina em comparação a placebo.



Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Assim, a conclusão da CONITEC teve como base inúmeros perfis de evidências, além de várias diretrizes que não aprovaram o uso dos medicamentos em questão, inclusive as emitidas pela OMS (Organização Mundial de Saúde) e pela OPAS (organização Pan-Americana de Saúde), com as quais o Brasil coopera.

Segundo consta do painel de acompanhamento de tecnologias em saúde submetidas à Conitec no Sistema Único de Saúde[48], desde a criação da referida Comissão em 2011, foram analisadas 124 recomendações de procedimentos, além de várias outras relativas a medicamentos e a produtos. Dos 124 procedimentos recomendados, 107 foram no sentidos de incorporação, 11 de não incorporação, 5 de exclusão e 1 de não exclusão:



<u>E, curiosamente, dos procedimentos analisados pela CONITEC desde o ano de 2012, verifica-se no portal da Comissão que apenas as "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19", bem como outras referentes à COVID-19, constam como não aprovadas pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde</u>[49]

Logo, verifica-se que, historicamente, não é de praxe do Ministério da Saúde deixar de aprovar diretrizes recomendadas pelo órgão de assessoramento técnico; isto ocorreu apenas com as diretrizes da CONITEC relativas à COVID-19.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

7. DOS FUNDAMENTOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA NÃO APROVAÇÃO DO PCDT EMITIDO PELA CONITEC

Conforme determina o artigo 20 do Decreto 7.646/2011, o relatório da Conitec com as Diretrizes para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19 foi encaminhado ao Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE/MS), que, por sua vez, em decisão proferida em fevereiro de 2022, decidiu pela não aprovação.

Em Nota Técnica, nº 02/2022, o Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde apresentou os elementos que embasaram a sua decisão. Inicialmente, a Nota técnica pontua que "*tal decisão mostra-se complexa e requer profunda reflexão envolvendo diversas perspectivas*", e que "*o processo e os instrumentos administrativos utilizados também possuem grande complexidade, não somente em relação aos conceitos, mas também em relação à sua condução.".*

A Nota Técnica contestou a seleção de evidências com base nas quais a CONITEC formulou as diretrizes, bem como a origem de informações utilizadas pela Comissão e a forma como conduzidos os trabalhos do Grupo Elaborador, tendo abordado, ainda, elementos formais da elaboração das diretrizes, como impossibilidade de auditar o material e o processo decisório do Grupo Elaborador, ausência de debate acerca da metodologia a ser utilizada e da prévia manifestação das áreas técnicas específicas, e assimetria no rigor científico dedicado a diferentes tecnologias; e, também, foram mencionados outros aspectos extrínsecos ao uso dos medicamentos em questão como possíveis conflitos de interesses, vazamento de informações e potencial fragilidade na transparência dos processos.

Em várias oportunidades, a Nota Técnica cita o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, de 22 de novembro de 2021, que faz menção a requerimento que consta em processo administrativo (NUP 25000.068591/2021 86) e lista alguns fatos que fragilizariam o processo de elaboração das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19 e sua publicação.

Segundo consta da Nota Técnica, no Ofício 228/2021/DEGTS/SGTES/MS foram requeridas diversas providências a serem tomadas diante de potenciais fragilidades do processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas em comento.

E também de acordo com a Nota, houve encaminhamento à Comissão de Ética Pública da Presidência da República de documentos relacionados às Diretrizes Ambulatoriais, no contexto do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS (Evento 141, documento 3, fls. 9).

De plano, em análise da Nota Técnica, conclui-se que, apesar da farta fundamentação, as alegações nela constantes não justificam a não aprovação das Diretrizes da CONITEC.

Alguns dos elementos apresentados na Nota Técnica parecem dotados de subjetividade e demonstram evidente irresignação com o fato de não ter sido recomendado pela CONITEC o uso dos medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina; e tal irresignação já se fazia presente antes mesmo da emissão do relatório final da comissão, porque muitas das

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

alegações constantes da Nota Técnica foram retiradas de trechos de Ofício enviado pelo Departamento de Gestão do Trabalho em Saúde (Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS) solicitando diversas providências na tentativa de sobrestar o processo de elaboração das Diretrizes ou até mesmo de substituir o Grupo Elaborador.

E, conquanto providências tenham sido requeridas, nenhuma delas foi tomada pelas autoridades respectivas, a demonstrar que nenhum vício foi comprovado que justificasse impedir a continuidade dos trabalhos pela CONITEC.

No intuito de fundamentar a conclusão deste juízo, passa-se a discorrer sobre cada um dos elementos relevantes abordados na Nota Técnica, que motivaram a decisão de não aprovação das Diretrizes da CONITEC. Tais elementos foram divididos em técnicos e científicos (item 4 da Nota Técnica); e administrativos das diretrizes terapêuticas (item 5 da Nota Técnica).

7.1 Dos elementos técnicos e científicos das diretrizes terapêuticas abordados na Nota Técnica

a) Uso em caráter *off-label* durante a pandemia

De acordo com a Nota Técnica, o uso de medicamento em caráter *off-label* durante a pandemia se manifestou de forma difusa em todo o mundo. Foram citados diversos medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19 de regra prescritos sem registro específico em bula: dipirona, ibuprofeno, dexametasona, metilprednisolona, tocilizumabe, hidroxicloroquina, soro de convalescente, ivermectina, nitazoxanida, anticoagulantes, budesonida inalatória, imunoglobulina, fluvoxamina etc. Segundo a Nota Técnica, "*é compreensível a menção de potenciais efeitos benéficos do uso off-label de medicamentos na literatura especializada, mormente em condições hospitalares, vez que aos hospitais compete padronizar e adquirir os medicamentos comercializados que adotam em suas condutas institucionais.*"

Quanto a este ponto, cabe salientar que o STF, ao apreciar o Recurso Extraordinário 657.718, analisou a possibilidade de uso de medicamentos com eficácia e segurança comprovadas e testes concluídos, mas ainda sem registro na ANVISA, afirmando que pode haver o fornecimento por decisão judicial desde que atendida uma hipótese, a de mora irrazoável da Anvisa em apreciar o pedido (prazo superior ao previsto na Lei nº 13.411/2016), sendo, ainda, necessária a cumulação de três requisitos:

> *(i) a existência de pedido de registro do medicamento no Brasil (salvo no caso de medicamentos órfãos para doenças raras e ultrarraras);*
>
> ***(ii) a existência de registro do medicamento pleiteado em renomadas agências de regulação no exterior (e.g., EUA, União Europeia e Japão);***
>
> *e (iii) a inexistência de substituto terapêutico registrado na ANVISA.*

No caso concreto, contudo, trata-se de medicamentos com registro na Anvisa mas para doenças diversas daquela aqui tratada (COVID-19), de modo que a hipótese se equipara à ausência de registro na referida Agência, a possibilitar o uso *off-label.*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Veja-se, ainda, que o Superior Tribunal de Justiça (STJ), em julgamento sob a sistemática dos recursos repetitivos que tratava da possibilidade de fornecimento pelo Poder Público de medicamentos fora da lista do SUS (**REsp 1.657.156)**, modificou acórdão antes proferido para inserir como requisito para tal fornecimento a ***"existência de registro do medicamento na ANVISA, observados os usos autorizados pela agência"***.

Logo, identifica-se no julgado acima referido a posição do STJ em destacar não só a exigência do registro do medicamento na Anvisa, mas também do uso do fármaco dentro das especificações aprovadas pela agência reguladora.

Da conjugação dos julgados proferidos pelas Cortes Superiores, verifica-se que, como regra, para fins de dispensação pelo Poder Público, exige-se não apenas o registro do medicamento na Anvisa, mas também o uso do fármaco dentro das especificações aprovadas pela agência reguladora. No entanto, assim como é possível, excepcionalmente, a dispensação de fármaco sem registro na ANVISA, por analogia, permite-se o fornecimento para tratamento diverso daquele previsto em bula, desde que observados os requisitos trazidos pela Suprema Corte no RE nº 657.718.

Ressalte-se que a própria Anvisa, com fundamento no artigo 21 do Decreto 8.077/2013, em caráter excepcional, tem autorizado a utilização de medicamentos fora das prescrições aprovadas no registro.

No caso concreto, assim, trata-se de medicamentos com registro na Anvisa e com eficácia e segurança comprovados para doença diversa da COVID-19, de modo a se enquadrar na possibilidade de uso *off-label.*

Tem-se, portanto, como regra, a necessidade de prévio registro na ANVISA como condição de certificação de segurança e efetividade de determinado fármaco. A exceção criada pela Suprema Corte, contudo, não é um salvo conduto para a universalização de tratamentos experimentais ou sem a certificação técnica necessária, mas sim uma possibilidade trazida para se evitar que o paciente fique refém de eventual demora excessiva da agência reguladora em finalizar o procedimento administrativo de registro.

Por essa razão, o Ministro Luís Roberto Barroso, ao elaborar o voto vencedor no âmbito do RE 657.718, pontuou as diferenças entre dois cenários: (i) tratamentos experimentais; e (ii) medicamentos com eficácia e segurança comprovadas, mas sem registro na ANVISA. Em relação ao primeiro cenário, salientou que "não há nenhuma hipótese em que o Poder Judiciário possa obrigar o Estado a fornecê-los". Prosseguiu o eminente Ministro: "Nesse caso, a administração da substância representa riscos graves, diretos e imediatos à saúde dos pacientes. Não apenas porque, ao final dos testes, pode-se concluir que a substância é tóxica e produz graves efeitos colaterais, mas também porque se pode verificar que o tratamento com o fármaco é ineficaz, o que pode representar a piora do quadro do paciente e possivelmente a diminuição das possibilidades de cura e melhoria da doença.".

Portanto, ainda que estes julgados estejam voltados para o fornecimento de medicamentos pelo Poder Público, no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), deles se extrai o entendimento de que a dispensação de um tratamento *off label* não prescinde do exame de sua

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

eficácia e segurança, podendo eventual omissão da ANVISA ser suprida a partir dos exames realizados por renomadas agências reguladoras fora do Brasil (FDA, EMA etc).

No mesmo sentido, dispôs o art. 3º, inciso VIII, da Lei nº 13.979/2020, com redação dada pela Lei nº 14.006/2020:

> *"Art. 3º Para enfrentamento da emergência de saúde pública de importância internacional de que trata esta Lei, as autoridades poderão adotar, no âmbito de suas competências, entre outras, as seguintes medidas:*
>
> *(...)*
>
> *VIII – autorização excepcional e temporária para a importação e distribuição de quaisquer materiais, medicamentos, equipamentos e insumos da área de saúde sujeitos à vigilância sanitária sem registro na Anvisa considerados essenciais para auxiliar no combate à pandemia do coronavírus, desde que:*
>
> *a) registrados por pelo menos 1 (uma) das seguintes autoridades sanitárias estrangeiras e autorizados à distribuição comercial em seus respectivos países:*
>
> *1. Food and Drug Administration (FDA);*
>
> *2. European Medicines Agency (EMA);*
>
> *3. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA);*
>
> *4. National Medical Products Administration (NMPA);*
>
> ***§ 1º As medidas previstas neste artigo somente poderão ser determinadas com base em evidências científicas e em análises sobre as informações estratégicas em saúde e deverão ser limitadas no tempo e no espaço ao mínimo indispensável à promoção e à preservação da saúde pública.".***

Em relação ao *Food & Drug Administration* (FDA), o órgão suspendeu o uso emergencial da cloroquina e da hidroxicloroquina contra a Covid-19 ainda em junho de 2020. Vale transcrever a conclusão do relatório aprovado pela agência em 15 de junho[50]:

> *"Since FDA initially authorized CQ and HCQ for emergency use on March 28, 2020, new scientific and clinical data, as well as published literature, have raised questions regarding whether CQ and HCQ may be effective in treating COVID-19 and whether CQ and HCQ's known and potential benefits outweigh the known and potential risks associated with their authorized use. FDA has reviewed this information and data as part of its ongoing assessment of whether an EUA remains appropriate.*
>
> *Based on its review, the Agency has determined the following:*
>
> *• The suggested dosing regimens for CQ and HCQ as detailed in the Fact Sheets are unlikely to produce an antiviral effect.*
>
> *• Earlier reports of decreased viral shedding with HCQ or CQ treatment have not been consistently replicated and recent data from a randomized controlled trial assessing probability of negative conversion showed no difference between HCQ and standard of care alone.*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

• Current U.S. treatment guidelines do not recommend the use of HCQ or CQ in hospitalized patients with COVID-19 outside of a clinical trial, and the NIH guidelines now recommend against such use outside of a clinical trial.

• Recent data from a large randomized controlled trial showed no evidence of benefit for mortality or other outcomes such as hospital length of stay or need for mechanical ventilation of HCQ treatment in hospitalized patients with COVID-19.

Therefore, based on the totality of scientific evidence available, it is no longer reasonable to believe that CQ and HCQ may be effective in treating COVID-19 for the authorized uses detailed in EUA 039. Further, in considering the known safety profile for both CQ and HCQ and the ongoing reports of serious cardiac adverse events, in addition to several new reports of methemoglobinemia in COVID-19 patients, it is no longer reasonable to believe that the known and potential benefits of CQ and HCQ outweigh the known and potential risks associated with the authorized use.

BARDA has received few reports from healthcare providers and/or provider designees detailing outcome data as requested in the EUA. Interpretation of these data is limited due to the low number of patients with a reported outcome and the absence of a comparison group. A review of recent published literature describing observational studies does not provide informative findings given residual confounding and other methodological issues.

Based on the above, FDA concludes that the criteria for Emergency Use Authorization as outlined in Section 564(c)(2) of the FD&C Act are no longer met and is revoking EUA 039 for CQ and HCQ for the treatment of COVID-19.".

Em síntese, na oportunidade, com base em novos estudos e informações disponíveis, entendeu a agência reguladora que não era mais razoável acreditar na eficácia da cloroquina e da hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19, concluindo, ainda, que não seria mais razoável acreditar que os benefícios conhecidos e potenciais desses produtos superam seus riscos conhecidos e potenciais.

Na mesma época, ainda no final de maio de 2020, a *European Medicines Agency* (EMA), emitiu comunicado alertando sobre os riscos do uso da cloroquina e da hidroxocloroquina, em especial de ordem cardíaca (ataques cardíacos, arritmias) e neurológica. Na oportunidade, salientou a agência europeia que o fármaco deveria apenas ser utilizado em experimentos clínicos, em ambientes controlados, sob constante supervisão médica. É ler:

"EMA is reminding healthcare professionals to closely monitor patients with COVID-19 who are receiving chloroquine or hydroxychloroquine, given the serious side effects that can result from treatment with these medicines.

Both chloroquine and hydroxychloroquine, which are authorised for malaria and certain autoimmune diseases, have been used to treat patients with COVID-19 but their beneficial effects in this patient population are not established.

***Several observational studies** in COVID-19 have reported that chloroquine and hydroxychloroquine are associated with an increased risk of heart problems, a well-known side effect of such treatments, including cardiac arrhythmias and cardiac arrest.*

When prescribing these medicines, healthcare professionals should take into account pre-existing heart conditions, uncorrected potassium or magnesium imbalance, and concomitant use with medicines that prolong the QT interval as these factors may make patients more prone to heart

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

rhythm disorders.

Healthcare professionals should also note that heart rhythm disorders may be more likely or be more severe if chloroquine or hydroxychloroquine are used at higher doses than those recommended for their authorised ***indications*** *or if they are combined with certain antibiotics such as azithromycin. EMA has previously* ***communicated on these risks****.*

In addition to their effects on the heart, these medicines may cause neuropsychiatric disorders, including agitation, insomnia, confusion, psychosis and suicidal ideation. These medicines are also known to affect the liver, cause neuronal damage that can lead to seizures (fits), and lower blood sugar.

In view of the emerging data, some EU countries have suspended or stopped ***clinical trials*** *investigating chloroquine and hydroxychloroquine in COVID-19 patients. For some trials, including WHO's large multinational* ***Solidarity trial****, enrolment of patients to trial arms with these medicines has been suspended. A preliminary review of the* ***Recovery trial****, a large ongoing study on COVID-19 patients, did not identify reasons to suspend or stop the trial.*

EMA reiterates that while further analyses of available data are being carried out, chloroquine and hydroxychloroquine should only be used in ***clinical trials*** *for treatment or prophylaxis of COVID-19 or in national emergency use programmes in hospitalised patients under close supervision. It is important that properly designed, randomised* ***clinical trials*** *can be completed, with adjustments as needed, to generate the necessary evidence on benefits and risks of these medicines in COVID-19.".*

(Disponível em https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-reminder-risks-chloroquine-hydroxychloroquine)

Ainda, não se tem notícia de aprovação da cloroquina e da hidroxicloroquina pela **Pharmaceuticals and Medical Devices Agenc**y (PMDA), agência japonesa que, até o momento, aprovou o uso dos seguintes medicamentos para o tratamento da Covid-19: Remdesivir, Baricitinib, Casirivimab e Imdevimab, Sotrovimab, Molnupiravir, Tocilizumab e Nirmatrelvir/Ritonavir (disponível em https://www.pmda.go.jp/english/about-pmda/0002.html).

Por fim, em que pese a dificuldade de acesso a relatórios mais específicos, é bem verdade que se tem notícia de que o *National Medical Products Administration* (NMPA), agência chinesa, permitiu, em agosto de 2020, o uso experimental da cloroquina, em sua forma de fosfato, por pacientes entre 18 e 65 anos, no período máximo de sete dias, mas com acompanhamento médico próximo para o caso de eventuais efeitos colaterais. Na oportunidade, contudo, ressaltou-se que não haveria nenhum medicamento antiviral com eficiência cientificamente comprovada, bem como foi desencorajado o uso da hidroxicloroquina sozinha ou combinada com azitromicina. (Disponível em http://en.nhc.gov.cn/2020-08/20/c_81435.htm).

Verifica-se, portanto, que, se à época da propositura da ação já era questionável a orientação ampla e geral de tratamento precoce com cloroquina e hidroxicloroquina, fato é que, atualmente, inexiste notícia de reconhecimento da eficácia e segurança do tratamento com cloroquina e hidroxicloroquina, inclusive para pacientes pediátricos, por agência reguladora, no Brasil ou no exterior, a autorizar recomendação de utilização ampla e indiscriminada, ainda que em caráter *off label*.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

b) Uso de evidências de vida real e estudos observacionais

De acordo com a Nota Técnica, nas Diretrizes Terapêuticas de caráter farmacêutico, o Grupo Elaborador da CONITEC coletou informações de outras diretrizes restritas a ensaios clínicos randomizados, com inclusão de ensaios clínicos de diferentes qualidades metodológicas e grupos heterogêneos de pacientes e esquemas terapêuticos, como se espera diante de uma situação de crise e emergência; contudo, teria sido observado que diversos estudos disponíveis sobre efetividade, eficácia, segurança e efetividade foram excluídos da análise, circunstância que destoaria da situação de emergência de saúde pública.

Com efeito, considerou-se que, por razões contextuais, técnicas e éticas, a seleção de evidências realizadas pelo Grupo Elaborador poderia não ter sido a que melhor promova conhecimento e instrua decisões aptas a salvaguardar vidas humanas em momentos de emergência de saúde pública diante de uma doença aguda, letal e ainda pouco conhecida.

Outrossim, segundo a Nota, não foram abordados nas Diretrizes dados de experiência clínica não sistematizados e conclusões relevantes sobre segurança publicados em diversos trabalhos científicos já disponíveis, além de uma série de evidências da vida real e outras advindas de Ensaios Clínicos Randomizados mais recentes, de modo que se concluiu não ter sido "*oportuna a metodologia adotada pelo Grupo Elaborador nem adequada a exclusão metodológica de uma série de tipos de evidências científicas em momento de emergência de saúde pública*."

Em que pesem as alegações constantes da Nota Técnica, ela própria afirmou que a coleta de informações de outras diretrizes, restritas a ensaios clínicos randomizados, é uma "*escolha muitas vezes adotada em contextos normais*", tendo afirmado, por outro lado, que "*há condições específicas que podem necessitar de ampla discussão acerca de critérios de seleção das fontes de dados científicos disponíveis*."

Neste ponto, compreende-se que a situação de pandemia não pode ser considerada como "contexto normal"; todavia, não se pode conceber que a situação diferenciada de uma pandemia abra espaço para conclusões aleatórias que não possam ser controladas como ocorre em um ensaio clínico randomizado (padrão ouro), em que a designação de pacientes para os tratamentos ou exposições encontra-se sob o controle do investigador.

De certo, como afirmado na Nota Técnica, dados de vida real podem instruir decisões profissionais ou até mesmo governamentais sobre tratamentos em situações emergenciais. Todavia, entende-se necessário que tais dados de vida real sejam seguros, precisos e de certo modo repetitivos - o que não ocorreu em relação ao uso do Difosfato de Cloroquina e do Sulfato de Hidroxicloroquina, considerados os inúmeros estudos que recomendam a não utilização dos medicamentos propostos, inclusive os que embasaram a recomendação da OMS, da OPAS, do FDA e da EMA.

Ademais, a Nota Técnica, apesar de alegar que o Grupo Elaborador excluiu uma série de evidências da vida real, não apresentou tais evidências a embasar a eficácia e a segurança do uso dos medicamentos Difosfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina. A

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

única citação da Nota Técnica sequer menciona o uso dos medicamentos em questão (Evento 141, documento 3, fls. 10):

> *"(...)*
>
> *Um exemplo prático se observou durante a Audiência Pública Nº 2 de 2021, sobre as "Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso", em 08 de julho de 2021, na qual se obteve a seguinte intervenção (Internet, https://www.youtube.com/watch?v=wo2fNDlNk00):*
>
> > *A primeira oradora, Sra. Maracy Andrade, é secretária adjunta de enfrentamento à Covid-19 no estado do Amapá. A Sra. Maracy saudou a todos, agradeceu a oportunidade de participação e apresentou as boas práticas relacionadas ao tratamento medicamentoso dos pacientes com Covid-19 no estado do Amapá. Ressaltou que a análise situacional da Covid-19 nos anos de 2020/2021 no Amapá indica diminuição da morbimortalidade, em virtude das ações de políticas públicas adotadas no estado. Sobre os anticoagulantes, heparina e enoxaparina, informou que eles têm sido utilizados no estado, enquanto a fondaparinux tem sido utilizada em alguns casos na rede privada de saúde, dado o seu alto custo. Informou que o Amapá utiliza anticoagulantes em uso profilático e em dose intermediária, em pacientes com fatores de risco para trombose, o que não foi recomendado pelas Diretrizes por ausência de estudos. Em relação à colchicina, afirmou que o estado está de acordo com a necessidade de revisão da recomendação sobre esse medicamento nas Diretrizes à luz de novas evidências, pois já estão utilizando em pacientes hospitalizados, na fase inflamatória da Covid-19. Sobre os corticosteróides, ressaltou a importância de revisar as doses recomendadas, considerando o uso em maiores doses de dexametasona e metilprednisolona. Ainda, relatou que no estado são utilizadas doses maiores, à critério médico, e não condicionadas ao uso suplementar de oxigênio, diferente do recomendado nas Diretrizes. Em relação à ivermectina, afirmou que aguardam as evidências sobre o seu uso que podem, inclusive, alterar as recomendações e que, no Amapá, incentiva-se o seu uso em casos leves e moderados, inclusive, de forma profilática, à critério médico. Sobre o rendesivir, relatou que concordam com a recomendação de uso à critério médico. Sobre o tocilizumabe, afirmou que o medicamento é utilizado no estado do Amapá em algumas situações, embora ainda não tenha aprovação em bula para Covid-19. Apontou que os exames procalcitonina e hemograma deveriam constar nas Diretrizes como preditivo de infecção bacteriana. Concordou que os antimicrobianos não devem ser utilizados em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana, apenas quando há um potencial foco de infecção. Por fim, reforçou que o alinhamento das condutas das várias autoridades sanitárias é importante para o sucesso no enfrentamento da Covid-19.*
>
> *A gestora trouxe importantes dados de experiência clínica não sistematizados a contento da metodologia adotada pelo Grupo Elaborador, mas que em um contexto tão grave, não devem ser ignorados. Evidências científicas já mostram, por exemplo, melhores resultados em doses maiores ou por maior tempo de anticoagulantes (Spyropoulos, 2021; Lawler, 2021; Ramacciotti, 2021) e corticoesteróides (Ranjbar, 2021; Pinzón, 2021; Ko, 2021) em pacientes internados. A ausência de tais dados, não abordados diretamente nas Diretrizes Hospitalares, podem induzir à perda desnecessária de vidas, induzindo médicos e equipes de saúde a fixarem suas condutas em um modelo já desatualizado. (...)"*

Portanto, não se considera firme a conclusão da Nota Técnica de que não teria sido oportuna a metodologia adotada pelo Grupo Elaborador.

c) Imprecisão da Pergunta PICO com relação à História Natural da Doença

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Segundo a Nota, houve formulação inadequada da Pergunta PICO, que detalha informações acerca do paciente, da intervenção, do comparador e do desfecho. Concluiu-se que "*a metodologia adotada não corresponde à formulação de uma linha de cuidado de caráter mais integral e centrada na história natural da doença, o que pode comprometer as conclusões alcançadas sob diversas perspectivas, e que os estudos podem refletir pacientes em diferentes momentos de evolução da doença, com diferentes possibilidades de resposta frente às diversas terapias medicamentosas prescritas no cenário assistencial*."

A estratégia PICO (acrônimo para P: população/pacientes; I: intervenção; C: comparação/controle; O: desfecho/outcome) é utilizada para auxiliar o que de fato a pergunta de pesquisa deve especificar.

No caso, não se verifica na Nota Técnica qual, afinal, foi (ou foram) a(s) pergunta(s) PICO formulada (s) inadequadamente; apenas se transcreveu trecho de requerimento que teria sido enviado à SCTIE/MS expondo potenciais fragilidades, incluindo a possibilidade de formulação inadequada da pergunta PICO (Evento 141, documento 3, fls. 11):

> *2) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA A ELEIÇÃO DE ESTUDOS PRIMÁRIOS E DIRETRIZES CLÍNICAS PRÉVIAS;*
>
> *- A exemplo da hidroxicloroquina/cloroquina primeira e mais estudada opção houve omissão de estudos sobre segurança dos tratamentos (experimentais e observacionais), por exemplo Oscanoa et al. (2021) e Konwar (2021);*
>
> *- Interpretação incorreta dos próprios dados apresentados nas diretrizes, pois os estudos controlados e randomizados demonstram claramente a segurança do tratamento, por ausência de diferenças de eventos graves entre os grupos de comparação;*
>
> *- Imprecisão no manejo e análise de estudos primários quanto às diferentes fases da doença (profilaxia/pré exposição/ambulatorial, viral/precoce/ambulatorial e inflamatória/respiratória/hospitalar);*
>
> *- Aplicação inadequada da pergunta PICO, o que motivou a inclusão de estudos e diretrizes que consideraram pacientes em fases diferentes da viral (ambulatorial), a exemplo de Sivapalan et al., (2020).*
>
> *3) CRITÉRIOS PARA ESCOLHA DE DIRETRIZES; - Inadequação da pergunta PICO, que deveria prever estudos de avaliação de tratamento medicamentoso, isoladamente ou em associação, de acordo com a fase da doença para a qual as estratégias são propostas. Assim, por se tratar de "Diretrizes Ambulatoriais", é necessária a inclusão somente de estudos dirigidos para profilaxia/pré exposição e abordagem pós exposição/precoce/viral;*
>
> *- É necessário dar clareza sobre estudos ou diretrizes em que os tratamentos medicamentosos são referidos por seus autores como sendo de fases precoces (almejando a viral), mas que de fato foram oferecidos já em fases tardias da doença, resultando em provável subestimação dos reais efeitos benéficos de determinadas intervenções, conforme os exemplos dispostos no Quadro 1.*

Sem que a Nota Técnica tenha mencionado, objetivamente, qual foi (ou quais foram) a(s) pergunta(s) PICO, não há como inferir que ela(s) tenha(m) sido formulada(s) inadequadamente pelo Grupo Elaborador.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Logo, neste ponto, não há elementos pelos quais se possa concluir pela exatidão da conclusão levada a efeito na Nota Técnica.

d) Heterogeneidade dos estudos disponíveis e incerteza do cenário científico

Segundo a Nota Técnica, os estudos utilizados pelo Grupo Elaborador apresentam elevado nível de heterogeneidade, inserindo em uma análise científica uma possibilidade considerável de vieses e fatores de confusão de difícil quantificação.

Ainda de acordo com a Nota, "*que sejam misturados, em uma mesma análise, pacientes que iniciaram o tratamento com menos de 4 dias de sintomas, pacientes infectados pelo SARS-CoV-2 confirmados por PCR, pacientes suspeitos com contato confirmado com alguém infectado, pacientes tratados de forma precoce, pacientes tratados profilaticamente após exposição ao vírus e pacientes com início de tratamento antes dos 4, 5 ou 12 dias de início dos sintomas é uma condição que enfraquece a validade interna do trabalho feito e, inevitavelmente, compromete a sua validade externa, isto é, a sua capacidade de generalização dos dados obtidos*"

Conquanto a Nota Técnica tenha mencionado que a heterogeneidade quanto ao momento da ministração dos medicamentos em pacientes possa ter enfraquecido a validade do trabalho feito, não foram apresentadas objetivamente as razões que motivaram a conclusão da Nota Técnica.

Compreende-se que a observação dos pacientes em momentos distintos da ministração dos medicamentos apenas tem o condão de analisar a possibilidade da ministração nas diferentes fases da doença; e, de um modo ou de outro, a conclusão da CONITEC foi, basicamente, no sentido de que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxicloroquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de COVID-19, <u>em tratamento ambulatorial (ou seja, em fase inicial da doença, aos primeiros sintomas)</u>, sendo observado, ainda, aumento de eventos adversos.

Além disso, a conclusão da CONITEC não se baseou unicamente em estudos que avaliaram o uso dos medicamentos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 (ECRs - Ensaios Clínicos Randomizados), mas também em busca na literatura e em diretrizes de outros países, desfavoráveis ao uso da terapia, inclusive as diretrizes da OMS e da OPAS.

Portanto, em que pese a heterogeneidade dos estudos disponíveis, não se vislumbra incorreção na conclusão da CONITEC em razão disso.

e) Definição atípica das recomendações contrárias

De acordo com a Nota, as metanálises que avaliaram o desfecho mortalidade, hospitalização e ventilação mecânica tiveram números mínimos de desfechos ou foram inconclusivos para uma conclusão segura; e que, "*considerando o baixo poder estatístico dos ensaios clínicos reunidos, a conclusão de que "provavelmente não reduzem mortalidade, hospitalização ou tempo de resolução dos sintomas" não se encontra bem amparada a ponto de*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

gerar uma forte recomendação contrária. Tampouco entende-se que as diferenças metodológicas e as diferenças dos grupos de pacientes encontradas nos diferentes estudos possam permitir que se considere um moderado grau de certeza para tal recomendação contrária".

Conquanto se possa eventualmente inferir que os ensaios clínicos utilizados tiveram baixo poder estatístico, considera-se que a CONITEC ainda assim os considerou com fulcro no princípio da não-maleficência, que tem como objetivo evitar que um tratamento cause mais danos que os possíveis benefícios.

Assim, ainda que se pudesse considerar mínimos os desfechos de mortalidade, hospitalização e ventilação mecânica, por outro lado também não houve evidências de que a terapia proposta gere benefícios aos pacientes.

De todo o modo, não cuidou a Nota Técnica em demonstrar que em outras Diretrizes recomendadas pela CONITEC foram adotadas metodologias diversas, a justificar a alegação de que a definição das recomendações contrárias no caso concreto foi atípica.

Logo, não há elementos que demonstrem atipicidade nas recomendações da CONITEC que justifiquem a incorreção da conclusão da Comissão.

f) Paralelos inadequados com a estratégia utilizada no Choosing Wisely.

A Nota Técnica menciona que a CONITEC citou a iniciativa conhecida pelo nome de *Choosing Wisely* como um exemplo de que recomendações explícitas contrárias poderiam ser feitas; todavia, segundo a Nota, os propósitos de uma Diretriz terapêutica diferem explicitamente da proposta da inciativa Choosing Wisely.

Segundo a Nota Técnica, não há base suficiente para comparações pretensamente destinadas a validar o material produzido em caráter de assessoramento à SCTIE/MS.

Analisando-se a recomendação da CONITEC, verifica-se uma única citação referente ao *Choosing Wisely,* apenas com o fim de corroborar a necessidade de se evitarem procedimentos e intervenções que podem levar a dano (página 166)*:*

> *Uma recomendação em saúde é importante para informar aos gestores, pacientes e profissionais da saúde sobre a melhor forma de cuidado à população. Recomendações contra o uso de tecnologias em saúde são válidas para redirecionar o cuidado dos pacientes, evitando a utilização de estratégias ineficazes ou que apresentam benefícios incertos. Além disso, evita-se procedimentos e intervenções desnecessárias e que podem levar ao dano, além de otimizar o uso de recursos. Esses conceitos vão ao encontro de iniciativas como Choosing Wisely, o qual avalia o que é necessário ou não para proporcionar um cuidado mais seguro e eficaz ao paciente .*

Com efeito, não se vislumbra que tenha sido feito paralelo com a estratégia utilizada no *Choosing Wisely*; houve, tão-somente, mera citação da referida campanha que visa conscientizar médicos para evitar condutas que levem os pacientes a se submeterem a procedimentos ineficientes e desnecessários. E não se vislumbra que tal citação tenha contribuído para uma suposta má conclusão por parte da CONITEC.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

g) Poder estatístico em situações de prevenção secundária e terciária

A Nota Técnica afirma que pesquisas na fase inicial da doença necessitam de mais pacientes para compor a amostra e são de execução muitas vezes mais complexa e demorada; e que o baixo poder estatístico nos trabalhos reunidos nas Diretrizes Terapêuticas ambulatoriais não autorizariam a afirmativa categórica da CONITEC de que não há eficácia ou efetividade na terapia proposta.

Neste ponto, repisa-se, a conclusão da CONITEC não se baseou unicamente em estudos que avaliaram o uso dos medicamentos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19 (ECRs - Ensaios Clínicos Randomizados), mas também em busca na literatura e em diretrizes de outros países, desfavoráveis ao uso da terapia, inclusive as diretrizes da OMS e da OPAS.

Além disso, as avaliações foram submetidas a apreciação por um painel de especialistas, incluindo representantes de sociedades médicas e profissionais com experiência clínica na área.

Ademais, é certo que a recomendação da CONITEC não é definitiva, sendo possível que, com o surgimento de novas evidências científicas e novos posicionamentos de entidades e organizações internacionais, outra diretriz possa ser recomendada no futuro.

h) Possível viés de seleção das Diretrizes Terapêuticas

A Nota Técnica informa que, em ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, foram acusados o uso de diretrizes antigas com possíveis erros metodológicos e potencial viés de seleção, bem como apontados elementos de potenciais fragilidades.

Como fundamento, a Nota Técnica se limitou a transcrever trechos do ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS (Evento 141, documento 3, fls. 18/19).

Consoante transcrição de trechos do Ofício supracitado, "*o problema mais nítido das Diretrizes, objeto da presente consulta pública, foi a ausência de independência no julgamento dos níveis de evidência e respectivos graus de recomendação, por parte de seus membros*".

Também, segundo trechos do Ofício, foi verificada ausência de transparência no processo.

Consoante já mencionado na presente decisão, a Nota Técnica informa que, no Ofício 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, foram requeridas diversas providências a serem tomadas diante de potenciais fragilidades do processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas em comento. E, também de acordo com a Nota, houve encaminhamento à Comissão de Ética Pública da Presidência da República de documentos relacionados às Diretrizes Ambulatoriais, no contexto do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS (Evento 141, documento 3, fls. 9).

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Com efeito, houve ciência da Comissão de Ética Pública da Presidência da República acerca do conteúdo do Ofício 228/2021/DEGTS/SGTES/MS em que apontados erros metodológicos, potencial viés de seleção, e elementos de potenciais fragilidades na recomendação da CONITEC. Por outro lado, não houve comprovação, pela União, de que as acusações constantes do Ofício foram aceitas pela referida Comissão de Ética Pública.

Quanto à alegada ausência de independência no julgamento dos níveis de evidência e respectivos graus de recomendação, por parte dos membros da CONITEC, não cuidou a Nota Técnica em indicar as razões pelas quais inferiu que os membros da Comissão não tiveram autonomia ou independência em seus julgamentos; não foram apontados, objetivamente, elementos que indiquem terem os membros da CONITEC proferido julgamento subordinado e contrário à autonomia conferida a eles.

No que se refere ao uso de diretrizes antigas, a possíveis erros metodológicos e a elementos potenciais de fragilidade, não foi exposto de que maneira tais circunstâncias influenciaram na conclusão final da CONITEC, ante a possibilidade de se tratarem de questões pontuais e que não alterariam substancialmente a decisão de não recomendação de uso da terapia em questão.

Repisa-se: as avaliações das Diretrizes foram submetidas à apreciação por um painel de especialistas, incluindo representantes de sociedades médicas e profissionais com experiência clínica na área. Além disso, houve consulta pública, sendo as contribuições quantitativamente e qualitativamente avaliadas, conforme informa a Recomendação da CONITEC (página 8).

i) Utilização do GRADE-Adolopment em cenários de incertezas

Segundo a Nota Técnica, "*não há extenso registro de que a metodologia GRADE-Adolopment tenha sido adotada em contextos emergenciais como o que se vive atualmente. Ademais, não há esclarecimento adequado de qual foi o processo exato de escolha das diretrizes apontadas pelo DGITIS/SCTIE, o que não permite afastar um possível viés de seleção por parte do Grupo Elaborador"*

A metodologia *GRADE-Adolopment* surgiu no ano de 2000[51], sendo certo que não houve, anteriormente, contexto emergencial como o que se vive atualmente e, deste modo, é evidente que tal metodologia nunca foi anteriormente empregada em situação de pandemia. Isto, no entanto, não afasta a possibilidade de uso da metologia, desde que ela tenha sido considerada adequada pelo Grupo Elaborador e não contestada pelos especialistas que apreciaram os estudos da CONITEC.

A própria Nota Técnica apresentou os esclarecimentos do DGITIS/SCTIE (Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde*)* sobre a metodologia *GRADE-Adolopment,* no sentido de que "*essa metodologia pode ser especialmente útil em situações de emergência em saúde pública, quando as evidências científicas são escassas e as necessidades em saúde exigem respostas rápidas, como o caso da Covid-19. Diversas sociedades médicas e instituições vêm utilizando essa metodologia, fazendo uso de diretrizes existentes e com qualidade metodológica para elaborar recomendações para seu contexto*" (Evento 171, documento 3, fls. 20).

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Em relação à escolha das diretrizes, o documento de Recomendação da CONITEC indicou, objetivamente, a metodologia de elaboração no item 2 do referido documento (páginas 27/29).

j) Impossibilidade de auditar material e processo decisório do Grupo Elaborador

Em Nota Técnica, foi mencionado que a oportunidade de auditar os materiais produzidos pelo Grupo Elaborador e pela Subcomissão que preparou os relatórios não foi dada pelo DGITIS/SCTIE a membro titular do Plenário, agente público empossado em cargo comissionado e um dos responsáveis pelo processo decisório; e que não há nível de certeza adequado à administração pública para o devido endosso das Diretrizes Terapêuticas, uma vez que o material, em tese auditável, permaneceu indisponível para análise de membro do plenário que o demandou.

Em que pese inicialmente não ter sido deferido acesso a membro da CONITEC de atas, vídeos e transcrições de reuniões, não constam dos autos o despacho do DGITIS/SCTIE/MS com a fundamentação do indeferimento. Sendo assim, não há como inferir que houve inadequação na decisão do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde.

Além disso, não se sabe em que momento foi requerido o acesso das documentações, nem se tal acesso, no momento em que requerido, poderia ou não prejudicar o andamento do processo de formulação das Diretrizes.

Ressalte-se que, como afirmado pela Diretora do DGITIS/SCTIE/MS, no OFÍCIO nº 158/2021/DGITIS/SCTIE/MS (Evento 141, documento 3, fls. 8), "*todos os relatórios técnicos e demais documentos enviados são preparatórios, ou seja, estão em análise e só devem ser publicizados no término dos trabalhos, por meio de divulgação oficial desse Ministério da Saúde, quando de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU). Ademais, nos termos do Decreto nº 7.646/2011, os membros do Plenário devem manter confidencialidade dos assuntos tratados no âmbito da Conitec*".

Assim, não há como afirmar que a negativa de acesso a membro da CONITEC de conteúdo do processo decisório, no momento em que requerido, tenha afetado a confiabilidade da conclusão da Comissão.

k) Ausência de linha de cuidado com orientações mais claras

A Nota Técnica afirmou que houve violação ao art. 26, §6º, do Regimento Interno da CONITEC, porque não apresentado o devido algoritmo de diagnóstico e tratamento, desviando do objetivo de orientar o profissional da saúde para promover uma análise específica de tecnologias conforme metodologia adotada pelo grupo elaborador.

De fato, o Regimento a CONITEC ((Portaria no 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012) determina o seguinte:

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Art. 26. Os requerimentos de instauração do processo administrativo para incorporação, alteração ou exclusão pelo SUS de tecnologias em saúde e para constituição ou alteração de PCDT deverão ser protocolados pelo interessado na Secretaria Executiva da CONITEC, para registro no Sistema Integrado de Protocolo e Arquivo do Ministério da Saúde (SIPAR).

§ 5º No caso de propostas de iniciativa do próprio Ministério da Saúde, serão consideradas as informações disponíveis e os estudos técnicos baseados em evidências científicas já realizados para fins de análise pela CONITEC.

§ 6º ***Para fins do disposto no parágrafo anterior, quando se tratar de PCDT, a documentação mínima obrigatória deverá conter o algoritmo de diagnóstico e tratamento e os pareceres técnico científicos das tecnologias em saúde a serem incluídas e excluídas e caberá à área técnica indicar o relator da matéria na reunião do Plenário****."*

Todavia, considera-se que não foi apresentado algoritmo de tratamento para a COVID-19 porque nenhuma das terapias foi recomendada pela Comissão.

Ainda segundo a Nota, a Recomendação da CONITEC negligenciou a oportunidade de propor uma ação assistencial adequada respeitando a autonomia profissional e somente expediu recomendações contrárias como se não houvesse importância em assistir o quanto antes ao paciente.

A argumentação supracitada tem caráter flagrantemente subjetivo e demonstra apenas irresignação da Secretaria de Saúde do Ministério quanto à conclusão da CONITEC. O argumento, em verdade, reforça a tese no sentido de que algum tratamento deve ser dado, ainda que sem eficácia e segurança comprovadas, o que, por certo, não se pode admitir, mesmo diante de uma situação de emergência de saúde pública.

l) Análise de tecnologias em saúde das Diretrizes não condiz com cenário real da assistência médica

Segundo a Nota Técnica, "*a possível publicação de Diretrizes Terapêuticas que nada propõem de positivo para o paciente em termos de diagnóstico, monitoramento e terapias possíveis em um momento de emergência internacional de saúde pública, como ocorre com as Diretrizes Ambulatoriais, por exemplo, levanta sérios questionamentos éticos e administrativos*."

Referida argumentação, também tem natureza subjetiva e demonstra apenas irresignação da Secretária de Saúde quanto à conclusão da CONITEC.

Não se olvida que, no cenário internacional, já foram adotadas intervenções terapêuticas medicamentosas em caso de pacientes com COVID-19 associando diversos fármacos; isto, por si só, não autoriza que seja recomendada a ministração de medicamentos sem evidências de benefícios no tratamento da doença.

Ademais, consoante já fundamentado, a recomendação da CONITEC não é definitiva, sendo possível que, com o surgimento de novas evidências científicas e novos posicionamentos de sociedades e organizações internacionais, outra diretriz, inclusive com associação de fármacos, possa ser recomendada no futuro.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

m) Exclusão de tecnologias promissoras

Afirmou a Nota técnica que a metodologia utilizada pela CONITEC não permitiu uma análise ampla da complexidade de opções terapêuticas da COVID-19 em uso e em estudo, e que o cenário atual tem reafirmado certa esperança na associação de fármacos, inclusive aqueles de uso dito reposicionado, como a fluvoxamina, ou ainda não registrados e reposicionados, como a Proxalutamida.

Em análise da Recomendação da CONITEC, pode-se afirmar, ao revés do alegado na Nota Técnica, que foram analisadas várias opções terapêuticas para o tratamento da COVID-19 (anticoagulantes, azitromicina, anticorpos monoclonais, budesonida, colchicina, cloroquina e hidroxicloroquina, corticosteroides sistêmicos, ivermectina, nitazoxanida e plasma convalescente - item 2, pagina 27).

Ressalte-se que, de acordo com a Recomendação, "*para identificar as questões clínicas de interesse, foram revisadas as tecnologias avaliadas em nove diretrizes nacionais e internacionais para o tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, sendo selecionadas as tecnologias com maior relevância e variabilidade de prática no contexto nacional*"

No caso, não cuidou a Nota Técnica de indicar objetivamente quais as tecnologias promissoras e relevantes que não foram consideradas pela CONITEC.

n) Busca de novas formas de lidar com o cenário

Consoante afirmado na Nota Técnica, "*embora tenha sido citado que as Diretrizes Terapêuticas tenham utilizado uma metodologia já reconhecida internacionalmente (GRADEAdolopment), os exemplos dados de sua utilização não dizem respeito ao acompanhamento das evidências para tratamento da COVID-19*.

Neste ponto, infere-se que a Nota Técnica não intencionou apontar irregularidade na Recomendação da CONITEC, mas apenas, consoante afirmado na Nota, mencionou-se "*tal aspecto como possibilidade de futuro acompanhamento das evidências"* para progressiva evolução das recomendações.

o) Ausência de debate acerca da metodologia a ser utilizada e da prévia manifestação das áreas técnicas específicas

Na Nota Técnica foi alegado que não houve prévia manifestação acerca da demanda pelas áreas específicas da Atenção Primária à Saúde (SAPS) e da Atenção Especializada à Saúde (SAES).

De acordo com a Nota, "*uma articulação com a SAES/MS é fundamental diante da existência de um Plano de Ação da Assistência Farmacêutica na ESPIN, elaborado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) em colaboração com a própria SAES/MS e em constante revisão e evolução, incluindo a aquisição e a manutenção de estoque estratégico de medicamentos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular (SEI nº 0022899704)*".

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Na hipótese, contudo, não se verifica prejuízo à conclusão da CONITEC pelo fato de a SAPS e a SAES não terem se manifestado previamente, haja vista que a conclusão foi pela não recomendação de uso de medicamentos, de modo que não haveria que se falar em impacto no Plano de Ação da Assistência Farmacêutica, já que não haveria necessidade de aquisição ou estoque de medicamentos, eis que não recomendados ou sugeridos.

p) CONITEC e a deliberação sobre medicamentos em caráter *off-label*

Segundo a Nota Técnica, apesar de não ser atribuição da CONITEC estabelecer regramento sobre o uso de medicamentos não registrados ou não incorporados previamente, há uma série de protocolos que ainda mencionam a possibilidade de utilização *off-label* de medicamento, de instrução prévia à Lei 12.401, de 2011.

Quanto a este ponto, a própria Nota Técnica transcreve manifestação do Grupo Elaborador (Evento 141, documento 3, fls. 24):

> *O grupo elaborador entendeu que é importante manter recomendações relacionadas a medicamentos sem indicação para covid-19 aprovada em bula, uma vez que: a) nenhum desses medicamentos estão sendo recomendados, assim, não há nenhuma contradição do ponto de vista regulatório sanitário; b) esses medicamentos constavam em outros documentos emitidos pelo próprio Ministério da Saúde, c) esses medicamentos são frutos de constantes discussões e variabilidade da prática clínica, sendo importante a sua inclusão no documento com o objetivo de orientar os profissionais brasileiros para boas práticas clínicas. Importante salientar que, apesar de serem medicamentos off-label, isso não impactou na decisão de não-recomendação realizada pelos painelistas.*

No caso, especificamente em relação aos medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina, estes não são indicados em bula para tratamento da COVID-19, ou seja, trata-se de medicamentos de uso *off-label* no caso concreto.

Assim, não se compreende a alegação constante da Nota Técnica, pois o ponto principal impugnado é a não recomendação, pela CONITEC, do uso *off-label* da Cloroquina e Hidroxicloroquina, para tratamento de pacientes com COVID-19, por entender a Secretária de Saúde que tais medicamentos podem ser utilizados (em uso *off-label*) no tratamento da doença.

Ademais, consoante afirmado no Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, a minuta de Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid 19 reportou-se à avaliação de 11 tecnologias para tratamento ambulatorial de pacientes com Covid-19, sendo 10 delas não autorizadas para a finalidade em comento pela ANVISA (Evento 171, documento 3, fls. 23)

Assim, a se pensar na impossibilidade de a CONITEC ter abordado sobre uso *off-label* de medicamentos, apenas um deles poderia ter sido avaliado pela Comissão.

Relevante destacar, ainda, que, na época em que emitida a recomendação pela Conitec, a Anvisa havia aprovado apenas três medicamentos para tratamento da Covid-19: Rendesivir, Sotrovimabe e Baricitinibe, sendo que o primeiro somente poderá ser administrado para pacientes com pneumonia que precisam de oxigênio extra para ajudá-los a respirar, mas que não estejam sob ventilação artificial (quando são usados meios mecânicos para auxiliar ou

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

substituir a respiração espontânea); o segundo é de uso indicado para o tratamento de Covid-19 leve a moderada em pacientes adultos e adolescentes com 12 anos ou mais (e que pesem pelo menos 40 kg) e que estão em risco de progressão para o estágio grave da doença; e o terceiro para tratamento da Covid-19 em pacientes adultos hospitalizados que necessitam de oxigênio por máscara ou cateter nasal, ou que necessitam de alto fluxo de oxigênio ou ventilação não invasiva.[52]

Com efeito, ainda não houve medicamento aprovado pela ANVISA para tratamento precoce da doença e, desta forma, a alegação da Nota Técnica resultaria na conclusão de que descaberia ao Ministro de Estado de Saúde solicitar formalmente a confecção de protocolo clínico para o tratamento da COVID-19.

q) Assimetria no rigor científico dedicado a diferentes tecnologias

Consoante a Nota Técnica, a exigência com tecnologias como a hidroxicloroquina sofreu avaliação mais rigorosa do que aquela feita com tecnologias diferentes, como exposto no Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS (Evento 141, documento 3, fls. 24):

> *O nível de exigência com estudos de elevado grau de evidência científica (Ensaios Clínicos Randomizados) é divergente entre as Diretrizes, com tendência a baixo rigor metodológico para intervenções potencialmente arriscadas (tais como Prona em paciente sob IOT e VNI em paciente com SRAG), em que não foram encontrados sequer estudos observacionais de boa qualidade, em contrapartida ao elevado rigor com intervenções de segurança demonstrada no própria literatura científica disponível (p. ex. Hidroxicloroquina), conforme demonstrado por Oscanoa (2021) e Konwar (2021)*

Ainda de acordo com o documento, os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS apresentaram as seguintes informações com o intuito de demonstrar assimetrias de julgamento ou inadequações da análise realizada pelo Grupo Elaborador:

Tabela 1 - Tecnologias em saúde propostas para COVID-19 e respectivas informações usualmente relevantes para suas eventuais recomendações.

Tecnologia	Há demonstração de Efetividade em estudos controlados e randomizados?	Há demonstração de segurança em estudos experimentais e observacionais adequados para tal propósito?	Estudos predominantemente financiados pela indústria?	Custo	As sociedades médicas recomendam?
Manobra de prona *	não	não	não	baixo	**sim**
Hidroxicloroquina**	sim	sim	não	baixo	**não**
Vacinas***	não	não	sim	alto	**sim**
Ventilação não invasiva****	não	não	não	alto	**sim**
Anticorpos monoclonais*****	sim	sim	sim	alto	**sim**

Como se vê nas informações apresentadas pelos signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, constantes da tabela acima, haveria demonstração de efetividade e de segurança no uso da Hidroxicloroquina, <u>ao passo que não haveria demonstração de</u>

efetividade e de segurança na ministração de vacinas.

Em relação às vacinas, atualmente é de conhecimento geral a sua efetividade e segurança, inclusive com aprovações pela ANVISA, tanto de uso emergencial quanto de registro definitivo, o que tornam absolutamente imprecisas as informações expostas na tabela acima.

Outrossim, infere-se da Recomendação da CONITEC que critérios idênticos foram adotados para avaliação das diferentes tecnologias, não sendo indicados na Nota Técnica, objetivamente, quais os supostos critérios diferenciados utilizados na avaliação do uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina.

7.2 Dos elementos administrativos das diretrizes terapêuticas abordados na Nota Técnica

a) Atribuições da CONITEC

Novamente a Nota Técnica menciona o Ofício 228/2021, em que se questiona a inclusão nas Diretrizes Terapêuticas de medicamentos não registrados para COVID-19.

Consoante já fundamentado, não se compreende a alegação constante da Nota Técnica, sendo certo que não haveria como as Diretrizes Terapêuticas não incluírem a análise de medicamentos não registrados para COVID-19, haja vista que não ainda não há medicamento aprovado para tratamento na fase inicial da doença.

b) Atribuições do CFM

A Nota Técnica menciona que o Conselho Federal de Medicina emitiu parecer informando sobre a possibilidade de considerar o uso de cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da COVID-19; e que "*a ausência de Diretrizes Terapêuticas até o presente momento não ocasionou, de forma alguma, falta de orientações, respeitadas as devidas competências de autarquias como o Conselho Federal de Medicina e suas regionais.*"

Assiste razão, de fato, à Nota Técnica neste ponto. Todavia, convém lembrar que a confecção de protocolo clínico para o tratamento da COVID-19 foi solicitada pelo próprio Ministro de Estado de Saúde, de modo a inferir que foi verificada pelo Ministério respectivo a necessidade de se estabelecerem diretrizes terapêuticas.

Outrossim, cabe destacar a natureza de orientação das Diretrizes Terapêuticas da CONITEC, sendo certo que, uma vez concluído PCDT, não há restrição ou desrespeito da prática profissional autônoma por meio da prescrição de quaisquer medicamentos, até mesmo os não incorporados ou em caráter *off-label*.

c) Atribuições da Anvisa

A Nota Técnica apenas menciona que a ANVISA respondeu às demandas de registro que lhe foram encaminhadas conforme o cenário científico e produtivo evoluiu; e que, mesmo diante de evidências que tenham levado ao recente registro de possibilidades de terapia

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

medicamentosa da COVID-19, as exigências para a instituição de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no SUS são de caráter específico para a concretização dos princípios deste Sistema e de sua sustentabilidade.

Neste ponto, não há nenhum ressalva a ser feita na Nota Técnica.

d) Objetivos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Segundo a Nota Técnica, a publicação das Diretrizes Terapêuticas não responde às necessidades atuais do enfrentamento à COVID-19, já que ausentes recomendações específicas de tratamento farmacológico para a COVID-19, e recomendações passíveis de atualização no que diz respeito ao tratamento coadjuvante de condições mórbidas associadas.

Contudo, o PCDT tem como objetivo auxiliar profissionais e gestores na tomada de decisão sobre questões clínicas concretas que apresentem variabilidade na prática clínica ou incertezas científicas quanto à eficácia, segurança, custo-efetividade, aplicabilidade ou outros aspectos relevantes, com o intuito de otimizar a eficiência do SUS e a qualidade do cuidado.[53]

Portanto, não cabe ao PCDT apenas indicar opções terapêuticas para determinadas doenças, sendo até mesmo possível que o Protocolo apenas decida pela não incorporação de medicamento.

Nesse sentido, nunca se questionou relatórios da Comissão no sentido da não incorporação de medicamentos, ainda que inexista Protocolo Clínico definido para a doença. A se admitir a posição sustentada, deveria a CONITEC, em caso de recomendação de não aprovação, sempre trazer alternativa terapêutica e não é o que ocorre. A Comissão se manifesta em relação àquela demanda que foi trazida, não havendo obrigatoriedade de sugestão de tratamento.

Desta forma, considera-se que a publicação das diretrizes cumpriu o propósito de orientar a prática clínica do tratamento medicamentoso ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, à luz das evidências disponíveis que não recomendam o uso dos medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina.

e) Medidas instituídas pela SCTIE com o objetivo de promover a integridade, e que não foram implementadas

Segundo a Nota Técnica, diante de diversos vazamentos de informações sobre o documento preparatório e, portanto, de caráter sigiloso para a manutenção de ambiente adequado ao trabalho e para a constante busca de se evitar possíveis conflitos de interesses que pudessem ter prejudicado a qualidade técnica do documento e a impessoalidade necessária, foi arguido à CONJUR/MS (Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde) acerca da fragilização e validade de todo o processo.

A própria Nota apresentou a manifestação da CONJUR, em resposta à arguição supracitada (Evento 141, documento 3, fls. 28):

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

> *"não se vislumbra a existência de vício ou nulidade do procedimento de incorporação ocasionada pela divulgação de atos preparatórios no âmbito da Conitec, eis que não fora deduzida qualquer indicação objetiva de prejuízo pelo setor técnico. Acaso o órgão consulente entreveja consequências que importem em vício ou mácula em algum ato já efetivado, seria hipótese de proceder-se à avaliação casuística, com intuito de se promover o saneamento do procedimento, no que couber"*

Outras medidas instituídas pela SCTIE foram elencadas na Nota Técnica, como a troca do Grupo Elaborador para realização de um processo de auditoria do Relatório, o sobrestamento do processo de elaboração das Diretrizes, a revisão das diretrizes hospitalares e ambulatoriais, a avaliação pelo Comitê de Ética da Presidência da República, dentre outros; tudo visando "*à máxima lisura, impessoalidade e transparência dos atos da administração pública".*

Entretanto, a própria Nota afirma que não prosperaram as medidas encaminhadas pela SCTIE/MS, de modo que não há como concluir pela ausência de impessoalidade ou pela falta de transparência ou qualidade técnica da Comissão Técnica.

Ademais, a própria Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde se manifestou no sentido de que inexistiu vício ou nulidade do procedimento de incorporação, conforme trecho acima transcrito.

f) Restrição ao uso das Diretrizes como orientação ampla da comunidade médica

Segundo a Nota Técnica, não há recomendação positiva alguma nas Diretrizes Ambulatoriais, tampouco se encontra uma linha de cuidado que auxilie diretamente na condução do paciente ambulatorial ou em fase inicial da doença; e, à época do pedido das Diretrizes Terapêuticas, houve expectativa de que eventualmente uma incorporação pudesse ocorrer; mas esse fato não se concretizou.

A menção supracitada apenas demonstra que a ausência de incorporação de medicamento frustrou a expectativa do Ministério da Saúde.

Entende-se que a ausência de recomendação positiva nas Diretrizes Ambulatoriais ocorreu porque também ausente, no momento, opções terapêuticas seguras para o tratamento da doença.

O fato de não ter sido incorporado medicamento não resulta na conclusão de que houve inexatidão na conclusão da CONITEC; afinal, o PCDT pode tanto recomendar a incorporação quanto a não incorporação de medicamento para tratamento de doenças, conforme já salientado no subitem "d" deste item 7.2.

g) Possíveis conflitos de interesses

A Nota Técnica afirma que, no Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, foram apontados possíveis conflitos de interesses de ordem ideológica, devido ao posicionamento público de diversos componentes do Grupo Elaborador; e que foram feitos encaminhamentos para promover a integridade do processo que não foram atendidos.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Também, pontua não ser objetivo da Nota Técnica emitir algum juízo definitivo acerca de haver ou não conflitos de interesses que tenham efetivamente interferido nos processos de elaboração das Diretrizes Terapêuticas.

Mais uma vez, a própria Nota afirma que não prosperaram as medidas encaminhadas pela SCTIE/MS, de modo que não há como concluir que houve conflitos de interesses que interferiram nos processos de elaboração das Diretrizes, com base em meras conjecturas ou suposições.

Outrossim, se não cabe à SCTIE/MS, por meio da Nota Técnica, emitir algum juízo definitivo acerca de haver ou não conflitos de interesses, muito menos caberia a este juízo inferir a existência de tais conflitos sem o mínimo de elemento comprobatório nos autos.

h) Vazamento de informações

Na Nota Técnica há menção sobre repetidos vazamentos de informações com intenso assédio da imprensa e de agentes políticos da Comissão Parlamentar de Inquérito sobre membros da CONITEC.

Tais circunstâncias, segundo a Nota Técnica, "*pode(m) ter interferido na ação e na percepção dos diversos agentes envolvidos no processo*"

Novamente, medidas encaminhadas pela SCTIE/MS solicitando providências relacionadas à apuração interna de vazamento de documento oficial não foram atendidas pelos órgãos a que se destinaram.

Outrossim, a interferência na percepção dos agentes envolvidos seria apenas uma possibilidade, que não foi confirmada ou comprovada em momento algum pela SCTIE/MS.

i) Possibilidade de falhas metodológicas inadequadamente avaliadas

A Nota Técnica afirma que durante reunião da CONITEC, erros de cálculo e de inserção de dados e trabalhos foram identificados mediante a análise, ao vivo, de uma das tecnologias, como aponta o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS.

Por outro lado, a própria Nota afirma que o erro identificado ao vivo durante reunião do plenário da CONITEC foi corrigido no relatório final.

A alegação de que o material solicitado para conferência das reuniões e processos não foi disponibilizado à época não impediria que, posteriormente, de posse de todo o material, a SCTIE/MS verificasse, de fato, se houve ou não a ocorrência de outros erros antes não identificados.

j) Potencial fragilidade na transparência dos processos

Na Nota Técnica, houve menção de que os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS apontaram alguns elementos que contribuíram para possível ausência de transparência, em contradição com o que prezam publicações metodológicas do

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

próprio Ministério da Saúde

Neste ponto, a própria Nota afirma que providências necessárias serão adotadas conforme atribuições da DINTEG e da Comissão de Ética Pública da Presidência da República (CEP-PR).

Assim, cabe à própria Administração verificar se houve ou não ausência de transparência na condução do processo, de modo que, por ora, sem que se tenha comprovado inequivocadamente tal ausência, não há como considerar a alegação da Nota Técnica como apta a afastar a conclusão da CONITEC.

k) Falta de consenso no plenário da CONITEC para as Diretrizes Ambulatoriais

A própria Nota Técnica afirma que houve decisão por maioria simples após a realização de Consulta Pública, de modo que o empate inicial entre recomendar ou não as Diretrizes não configura falta de consenso ou é dado relevante a justificar a não aprovação das Diretrizes pela SCTIE/MS.

Ademais, tratando-se de matéria complexa neste atual cenário de pandemia, é compreensível que as decisões a serem tomadas não sejam unânimes.

7.3 Outros elementos abordados na Nota Técnica

Releva ressaltar que a Nota Técnica mencionou, ainda, sobre elementos bioéticos das diretrizes terapêuticas, afirmando que as Diretrizes Terapêuticas em comento incorrem no risco de não promover a máxima beneficência no atual contexto de incertezas e contínuo avanço do conhecimento científico acerca da COVID-19; que as Diretrizes Terapêuticas não atendem ao princípio da justiça de forma satisfatória no presente cenário, como se requer desse instrumento administrativo; que a publicação das Diretrizes Terapêuticas apresenta potencial risco ao exercício adequado da profissão médica pela possibilidade de interferência na autonomia; que as Diretrizes Terapêuticas apresentam grande risco jurídico para a administração pública, considerado o conturbado contexto político.

Também, discorreu sobre elementos contextuais das diretrizes terapêuticas, afirmando que, em consulta pública, ocorreram diversas manifestações contra e a favor das Diretrizes e da possibilidade de tratamento ambulatorial; que, durante o processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas, houve intenso escrutínio e assédio político, inédito no âmbito da CONITEC e eivado de algumas incompreensões quanto ao papel institucional dessa instância de assessoramento; que o cenário científico não alcançou o mesmo grau de maturidade científica observado em situações não emergenciais oportunamente avaliadas pela CONITEC em outros momentos.

Quanto aos elementos bioéticos, discorda-se das alegações constantes da Nota Técnica, haja vista que, ao não recomendar o uso de medicamento, pode-se inferir que a conclusão da CONITEC baseou-se no princípio da não maleficência, que tem como objetivo

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

evitar que um tratamento cause mais danos que os possíveis benefícios. Além disso, não se verifica risco jurídico ou ao exercício adequado da profissão médica, haja vista que o documento não foi emitido de forma aleatória, mas com base em estudos, evidências e em outras diretrizes.

No que se referem aos elementos contextuais, em relação à Consulta Pública, é natural que as contribuições sejam ofertadas a favor ou contra a instituição de dado procedimento, isto pode ocorrer em qualquer Consulta aberta à população.

Quanto ao assédio político, repisa-se que não houve comprovação de que as conclusões dos membros da CONITEC foram direcionadas por qualquer fator externo, sendo certo que não se pode presumir tal circunstância ainda que se considere a comoção popular ou política que o tema causou, sobretudo no início da pandemia ou ao longo da comissão parlamentar de inquérito.

E, em derradeira fundamentação, não há como questionar a maturidade científica da CONITEC na presente situação emergencial. A se pensar desta forma, outras autoridades também estariam agindo imaturamente somente pelo fato de não terem recomendado a terapia em questão com base em várias evidências, como, inclusive, a Organização das Nações Unidas, a FDA e a EMA.

Enfim, abordados todos os elementos constantes da Nota Técnica, repisa-se que eles não têm o condão de afastar as conclusões da CONITEC, mostrando-se, assim, injustificada a não aprovação das Diretrizes Terapêuticas. Assim, diante da insubsistência dos motivos apontados, inválido é o próprio ato administrativo questionado.

---

8. DO ACESSO AOS TESTES LABORATORIAIS E EXAMES COMPLEMENTARES PARA DIAGNÓSTICO E DE ACOMPANHAMENTO DO TRATAMENTO.

O Ministério Público Federal, em seu parecer, afirma que, conquanto a Nota Informativa 9/2020 (substituída pela 17/2020) condicione o uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina à avaliação médica, realização de exames físico e exames complementares, inclusive confirmação laboratorial e radiológica, sabe-se que as unidades básicas de saúde não oferecem, via de regra, dentro da sua estrutura para o acompanhamento desses pacientes, notadamente, para a realização de exames de eletrocardiograma.

Afirma, ainda, o órgão ministerial, que a Nota Informativa, não esclarece, portanto, como os Municípios e Estados seriam estruturados para assegurar o acesso dos usuários do SUS a estes exames laboratoriais e complementares no tempo oportuno preconizado no próprio documento, nem como seria repartida, entre os gestores do SUS, a responsabilidade financeira pela sua realização, tanto para o início do tratamento quanto durante o uso dos medicamentos, já que não foi objeto de pactuação na Comissão Intergestores Tripartite, nos termos da Lei 8.080/90 (artigo 19).

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

No Evento 68, o MPF noticia que interpôs agravo de instrumento em face da decisão de Evento 48, de indeferimento da tutela antecipada e, na oportunidade, formula requerimento, dentre outros, de que a União apresente o plano de farmacovigilância, para a necessária identificação, avaliação e monitoramento do uso precoce dos referidos fármacos em pacientes COVID-19; bem como adote as medidas pertinentes para a garantia de oportuno acesso aos pacientes do SUS ao teste de diagnóstico COVID-19 e aos exames laboratoriais e de imagem indicados para o acompanhamento da evolução do uso dos medicamentos, mediante pactuação em CIT.

O Recurso foi desprovido pelo e. TRF da 2ª Região (50100206920204020000); no entanto, os requerimentos feitos pelo MPF não foram analisados na decisão do Tribunal, já preclusa.

De qualquer modo, de fato, ao tempo da manifestação do MPF, assistia razão ao órgão ministerial, já que, intuitivamente, se perceberia a dificuldade de o Sistema Único de Saúde (SUS) suprir as necessidades de realização de exames laboratoriais e de imagem, considerado, sobretudo, o crescente número de infectados à época e, em contrapartida, o colapso que foi formado no sistema de saúde, público e privado.

Hodiernamente, tendo em vista o decréscimo no número de casos confirmados, já não há como inferir acerca da impossibilidade de realização dos exames na população infectada.

De qualquer modo, de fato, a União não cuidou em demonstrar nestes autos qualquer tipo de plano de farmacovigilância, ou de medidas pertinentes para a garantia de oportuno acesso aos pacientes do SUS ao teste de diagnóstico COVID-19 e aos exames laboratoriais, sendo certo que, à época da emissão da Nota Informativa, era inviável condicionar o uso da Cloroquina ou da Hidroxicloroquina à realização de exames laboratoriais ou de imagem, não tendo sido apresentada, ainda, qualquer política pública de saúde neste sentido.

---

9. DA NATUREZA DA NOTA INFORMATIVA E SEU IMPACTO NA SAÚDE PÚBLICA.

Instado, o Conselho Federal de Medicina afirmou que "*as 'Orientações do Ministério da Saúde para Tratamento Medicamentoso Precoce de Pacientes com Diagnóstico da COVID-19' tem a exata natureza de orientações. Não são, portanto, determinações a ser seguida compulsoriamente pelos médicos, caso contrário, atentaria contra os princípios basilares da medicina, dentre os quais se ressaltam a autonomia do médico e o consentimento do paciente.*" (Evento 76).

Em que pese a natureza de orientação, é evidente que a Nota Informativa tem potencial impacto na comunidade médica, bem como orçamentário sobre o Sistema Único de Saúde.

Em relação à comunidade médica, sobretudo os profissionais da rede pública, é natural que grande parte dela observe a Nota Informativa do Ministério da Saúde, sobretudo por se tratar de doença ainda pouco conhecida e, também, pela posição de credibilidade e relevância que o Ministério exerce sobre a comunidade médica.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Uma prova de que a Nota Informativa vem ou vinha sendo seguida por grande parte dos profissionais de saúde foi o aumento da aquisição e distribuição de doses do fármaco pela União, alcançando mais de 1 milhão de doses do medicamento cloroquina aos Estados e Municípios do país, conforme informado do portal de Transparência "Painel de Leitos e Insumos COVID-19"[54]; e as informações de compras adicionais e ampla distribuição de cloroquina prestadas pelo MS no documento juntado pela União (Evento 41, documento 2, itens 2.8 e 2.9 da NOTA TÉCNICA Nº 187/2020-CGAFME/DAF/SCTIE/MS, fls. 16).

Portanto, a manutenção da Nota Informativa, apesar de seu caráter orientativo, certamente tem relevantes consequências tanto na atuação dos profissionais de saúde como no sistema financeiro e econômico do país, promovendo o direcionamento de verbas e o estímulo à adoção universal de tratamento sem eficácia e segurança comprovadas, e, ainda, sem observância às particularidades do paciente e sem o devido acompanhamento de possíveis efeitos adversos.

---

10. DOS PRINCÍPIOS DA PREVENÇÃO E DA PRECAUÇÃO

Os princípios da prevenção e da precaução são orientadores no Direito Ambiental; a ideia chave é a de que evitar a incidência de danos ambientais é melhor que remediá-los.

O princípio da prevenção tem a finalidade ou o objetivo final de evitar que o dano possa chegar a produzir-se; para tanto, necessário se faz adotar medidas preventivas. Já o princípio da precaução é considerado uma garantia contra os riscos potenciais que, de acordo com o estado atual do conhecimento, não podem ser ainda identificados; este princípio afirma que no caso de ausência da certeza científica formal, a existência do risco de um dano sério ou irreversível requer a implementação de medidas que possam prever, minimizar e/ou evitar este dano.[55]

Em matéria de saúde, os princípios supracitados vêm sendo aplicados e ganhando relevo, já que o seu propósito é orientar medidas nas situações em que o conhecimento científico está ainda incompleto, denotando a incerteza.

Acerca do tema, merece destaque a transcrição de parte de estudo [56]desenvolvido pelos professores Pedro Paulo da Cunha Ferreira[57] e Luís Augusto Sanzo Brodt[58], transcritos no parecer do MPF em Evento 35:

> *"(...) Sua execução reclama, previamente uma definição séria acerca das condições mínimas para sua realização, prática essa que visa evitar sua banalização, e acima de tudo, impedir o recurso desarrazoado das pautas de cuidado que possam formular.*
>
> *Assim sendo, invocar o princípio da precaução e lhe emprestar utilidade pragmática exige o respeito infranqueável a certas condições, isto é, circunstâncias fáticas que, ora fundamentam, ora limitam a sua efetiva execução. Por essa dupla feição, o quadro*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

legitimador de aplicação do princípio pode ser acertadamente denominado como condições técnicas de aplicação ou também, condições cofundamentadoras de imposição da precaução.

Esse grupo de elementares indispensáveis à aplicação legalizada do princípio da precaução tem origem nos diferentes documentos jurídicos que lhes fizeram menção. O papel da doutrina especializada concentrou-se na sistematização dessas condições. Dentre essas, as principais condições levantadas são: 1) a falta de certeza em torno da situação arriscada; 2) a probabilidade de que aquele risco se converta em um dano grave e de impossível reversão; 3) a identificação pericial das consequências potenciais (negativas) de uma atividade, produto ou substância; 4) a aplicação transparente e proporcional das medidas de cautela que gestão o risco e; 5) a inversão do ônus da prova.

O princípio da precaução, como dito alhures tem espaço naqueles contextos de incerteza científica. Esse cenário implica na dúvida acerca dos efeitos devastadores contidos em determinada técnica de produção, processo produtivo ou produto. Nota-se que embora não se tenha a certeza de sua danosidade, subsiste uma fundamentada suspeita de que um nexo causal entre aquelas fontes e esse resultado possa ser desencadeado. Trata-se, pois de uma perspectiva de dano, fundado na ideia de um risco potencial, e não de um risco que o seja real em si.

Desde essa ótica, as bases das medidas de precaução são diferentes em essência daquelas que amparam as medidas preventivas, posto que estas últimas tem por prioridade a disciplina e gestão de situações com flagrante e reconhecida periculosidade real, conhecida desse modo pelo atual estado da arte.

Além desse panorama, a aplicação do princípio e de suas bases está condicionada a presença de um risco, cuja potencialidade comporte condições de se desdobrar em danos graves, efetivos e irreparáveis ...

(...)

Porém, a viabilidade do princípio depende de uma valoração que relacione a gravidade de uma lesão em perspectiva, vincada, pois à afetação de interesses sociais de natureza transindividual (p. ex meio ambiente e patrimônio genético) e aqueles, também de titularidade difusa, no entanto propriamente chamados de bens jurídicos coletivos (v.g a saúde pública).

Essa anotação afasta vez por todas a noção de aplicação irrestrita das diretrizes precaucionais, assentando que sua receptividade política e jurídica está visceralmente atrelada à suas primeiras fontes de origem, a dizer, os diplomas internacionais que lhe encarregavam da manutenção exclusiva de valores daquela ordem. Dizendo de outro modo, estender hoje a aplicação das diretrizes da precaução para além da preservação do ambiente e da saúde humana seria uma posição manifestamente leviana. Somado a isso, a mensuração do dano potencial precisa ter passado por um diagnóstico que ofereça laudos, cujos relatórios informativos revelem um preocupante e sério nível de afetação.

O elevado e, já comprovado grau de lesividade da conduta, substância ou produto é o elemento primordial para aferir sob todas as possíveis perspectivas, os efeitos (in)diretos e (i)mediatos que circundam a concreta impossibilidade (ou dificuldade) de se regressar, com relação aos bens alvo de afetação, ao status quo ante à real lesão que possam sofrer.

Um outro fator condicionante, relaciona-se à forma de avaliar o risco da fonte geradora, e suas efetivas dimensões. Malgrado, como já sobejamente assinalado, tenha a precaução aplicação aos contextos de incerteza técnica, sua imposição necessita da existência de um

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

lastro mínimo de suposição científica de que determinada fonte (produto, substância ou processo produtivo), gere perigo para o meio ambiente e/ou a saúde humana. Desta feita, as sugestões de cuidado são franqueadas à luz de um indício de perigo, no entanto, comprovado em sua condição através de instrumentos técnicos e científicos. Um simples temor não enseja a adoção das medidas precaucionais,36 sendo indispensável, portanto uma suspeita com bases propriamente científicas, isto é, estudos e experimentos que revelem a condição de perigo à situação in casu.

(...)".

O Supremo Tribunal Federal, inclusive, em julgamento das ADIS 6421, 6422, 6424, 6425, 6427, 6428 E 6431, de relatoria do Ministro Luís Roberto Barroso, que tratou da responsabilidade civil e administrativa de agentes públicos, de atos relacionados à Pandemia de COVID-19 e da Medida Provisória 966/2020, posicionou-se no sentido de que a "*Lei nº 13.979/2020 (art. 3º, § 1º), que dispôs sobre as medidas para o enfrentamento da pandemia de COVID-19, norma já aprovada pelo Congresso Nacional, previu que as medidas de combate à pandemia devem ser determinadas "com base em evidências científicas e em análises sobre as informações estratégicas em saúde*"; e de que as decisões administrativas sujeitam-se aos princípios da precaução e da prevenção, que "*impõem juízo de proporcionalidade* ***e a não adoção, a priori, de medidas ou protocolos a respeito dos quais haja dúvida sobre impactos adversos a tais bens jurídicos***".[59]

Ementa: DIREITO ADMINISTRATIVO. AÇÕES DIRETAS DE INCONSTITUCIONALIDADE. RESPONSABILIDADE CIVIL E ADMINISTRATIVA DE AGENTES PÚBLICOS. ATOS RELACIONADOS À PANDEMIA DE COVID-19. MEDIDA PROVISÓRIA Nº 966/2020. DEFERIMENTO PARCIAL DA CAUTELAR.

1. Ações diretas de inconstitucionalidade que questionam a limitação da responsabilidade civil e administrativa dos agentes públicos às hipóteses de "erro grosseiro" e de "dolo", com base no art. 28 da Lei de Introdução às Normas do Direito Brasileiro e na Medida Provisória nº 966/2020. Alegação de violação aos arts. 37, §§ 4º, 5º e 6º da Constituição, ao princípio republicano e ao princípio da probidade e da eficiência administrativa. Exame, em sede cautelar, limitado à MP 966/2020, em relação à qual, efetivamente, se configura o perigo na demora, diante do contexto da pandemia.

2. Decisões administrativas relacionadas à proteção à vida, à saúde e ao meio ambiente devem observar standards, normas e critérios científicos e técnicos, tal como estabelecidos por organizações e entidades internacional e nacionalmente reconhecidas. Precedentes: ADI 4066, Rel. Min. Rosa Weber, j. 24.08.2017; e RE 627189, Rel. Min. Dias Toffoli, j. 08.06.2016. No mesmo sentido, a Lei nº 13.979/2020 (art. 3º, § 1º), que dispôs sobre as medidas para o enfrentamento da pandemia de COVID-19, norma já aprovada pelo Congresso Nacional, previu que as medidas de combate à pandemia devem ser determinadas "com base em evidências científicas e em análises sobre as informações estratégicas em saúde".

3. Tais decisões administrativas sujeitam-se, ainda, aos princípios constitucionais da precaução e da prevenção, que impõem juízo de proporcionalidade e a não adoção, a priori, de medidas ou protocolos a respeito dos quais haja dúvida sobre impactos adversos a tais bens jurídicos. Nesse sentido: ADI 5592, Rel. p/ acórdão Min. Edson Fachin, j. 11.02.2019; RE 627189, Rel. Min. Dias Toffoli, j. 08.06.2016 (...)

Em seu voto, o Ministro Luís Roberto Barroso discorreu o seguinte:

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

"(...)

*A jurisprudência do Supremo Tribunal Federal reconhece, ainda, que em matéria de proteção à vida, à saúde e ao meio ambiente, as decisões adotadas pelo Poder Público sujeitam-se aos princípios constitucionais da prevenção e da precaução. Havendo qualquer dúvida científica acerca da adoção da medida sanitária de distanciamento social – o que, vale reiterar, não parece estar presen**te – a questão deve ser solucionada em favor da saúde da população. Em português mais simples, significa que, se há alguma dúvida, não pode fazer. Se há alguma dúvida sobre o impacto real que uma determinada substância, um determinado produto, ou uma determinada atuação vai provocar na saúde e na vida das pessoas, o princípio da precaução e o princípio da prevenção recomendam a autocontenção**.*

(...)

*33.Nessas condições, a consideração sobre: (i) standards e evidências técnicocientíficas, tal como estabelecidos por organizações e entidades reconhecidas nacional e internacionalmente; **bem como (ii) sobre a observância dos princípios da precaução e da prevenção constituem critérios inafastáveis para a adoção de decisões a respeito de temas que envolvam a proteção à vida, à saúde e ao meio ambiente. A desconsideração de tais critérios por opiniões técnicas constitui indício de erro grosseiro e de culpa grave.** Em razão disso, as autoridades às quais compete decidir devem exigir que toda e qualquer opinião técnica sobre o tema explicite tais standards e evidências, bem como esclareça acerca da observância dos princípios da precaução e da prevenção. A não exigência de tais elementos torna a autoridade corresponsável pelos danos decorrentes da decisão, por faltar com dever de diligência imprescindível a lidar com bens de tamanha relevância. Nesse sentido, vale anotar que o dever de diligência e de cuidado da autoridade é proporcional à relevância dos bens em jogo e à gravidade da situação que lhe é dada enfrentar.(...)*

Na hipótese dos autos, é patente a incerteza quanto ao custo-benefício do uso dos medicamentos Cloroquina e Hidroxicloroquina. Vários estudos apontam pela ineficácia da terapia no tratamento medicamentoso da COVID-19 e, pior, indicam efeitos adversos graves na ministração do medicamento, conforme já anteriormente referido nesta sentença.

É certo que vários estudos, como alguns indicados em nota bibliográfica na Nota Informativa impugnada, apontam que a terapia é eficaz no tratamento da COVID-19; por outro lado, outros inúmeros estudos apontam o contrário.

No cenário internacional, é relevante a posição adotada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em não recomendar o uso. No mesmo sentido são as orientações das agências norte-americana (FDA) e europeia (EMA).

Em âmbito nacional, importantes entidades e associações, tal como a Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), além da própria CONITEC e da ANVISA, não recomendam o uso da terapia.

O Ministério da Saúde, reconhece-se, tem vários argumentos que apontam pela eficácia do tratamento, mas o próprio órgão afirma em sua Nota Informativa que "*ainda não há meta-análises de ensaios clínicos multicêntricos, controlados, cegos e randomizados que comprovem o beneficio inequívoco dessas medicações para o tratamento da COVID-19*".

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Neste diapasão, reproduzindo as palavras do Ministro Barroso, "***se há alguma dúvida sobre o impacto real que uma determinada substância, um determinado produto, ou uma determinada atuação vai provocar na saúde e na vida das pessoas, o princípio da precaução e o princípio da prevenção recomendam a autocontenção".***

Logo, é patente a incerteza quanto ao benefício no uso dos medicamentos Difosfato de Cloroquina e Sulfato de Hidroxicloroquina no tratamento medicamentoso do paciente acometido por COVID-19, em detrimento dos efeitos adversos que a ministração pode causar.

Nesta seara duvidosa, diante da ausência de certeza científica formal, e ante a existência de risco de dano sério ou irreversível, há que se aplicar o princípio da prevenção e da precaução, de modo a não se adotar o protocolo recomendado na Nota Informativa, em proteção da saúde pública.

---

11. DOS PRINCÍPIOS DA BENEFICÊNCIA E DA NÃO-MALEFICÊNCIA

Os princípio da beneficência e da não maleficência fazem parte do campo da Bioética, que estuda sistematicamente a conduta humana no âmbito das ciências da vida e da saúde, enquanto esta conduta é examinada à luz de valores e princípios morais.

O princípio da beneficência refere-se à obrigação ética de maximizar o benefício e minimizar o prejuízo. Deste modo, o profissional da saúde deve ter a maior convicção e informação técnica possíveis que assegurem ser o ato médico benéfico ao paciente.

Se, por um lado, o princípio da beneficência proíbe infligir dano intencional, a *contrario sensu*, dispõe o princípio da não-maleficência. Este último estabelece que a ação do médico sempre deve causar o menor prejuízo ou agravos à saúde do paciente (ação que não faz o mal); trata-se do brocardo *primum non nocere* (primeiro não prejudicar), cuja finalidade é reduzir os efeitos adversos ou indesejáveis das ações diagnósticas e terapêuticas no ser humano.

Para maior compreensão do tema, oportuna a transcrição de trecho da obra "Resumo de Direito Médico"[60], de autoria de Alessandra Varrone de Almeida Prado Souza[61] (páginas 14 e 15):

> *1.2.1 Princípio hipocrático da beneficência*
>
> *Este princípio surgiu a partir da influência da teoria ética utilitarista, de modo que a ação médica deve se pautar em promover o bem-estar do paciente. O princípio da beneficência preconiza a produção do bem ao paciente de modo que o tratamento deve ter como objetivo fazer o melhor possível para a ele. O profissional da saúde é obrigado a maximizar os benefícios e reduzir os prejuízos. Se houver situação em que haja procedimentos conflitantes, isto é, se algum dano for inevitável, deve-se ter em vista a melhor opção possível para o doente naquela situação. Um exemplo bem típico é de situações em que será*

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

inevitável a amputação de um membro para que se garanta a sobrevivência, ato que, inevitavelmente, causará dor e sofrimento ao paciente, mas que devido à necessidade de salvar sua vida, é considerado procedimento médico adequado.

Todos os riscos e benefícios devem ser esclarecidos ao cliente ou ao responsável para que ele consinta na realização do procedimento. O princípio da beneficência implica no cuidado ao agir. Toda ação humana, em especial aquela que envolve riscos a outrem, não pode prescindir do dever de cuidado.

1.2.2 Princípio hipocrático da não maleficência

De forma a complementar o anterior, o princípio da não maleficência tem como objetivo não causar dano intencional ao paciente, sendo considerado esse o objetivo principal da ética médica. Sendo assim, o profissional da saúde deve, antes de tudo, se comprometer em não fazer o mal ao paciente. O médico deve empregar todo o seu conhecimento para beneficiar o enfermo e/ou a coletividade e os fins devem ser lícitos. Com base no princípio, nenhum procedimento, em hipótese alguma, deve causar danos, mesmo que tenha um fim útil. Portanto, de acordo com este princípio, os fins não justificam os meios.

O preceito, acrescentado por Beauchamp e Childress, insere as seguintes regras que norteiam a prática médica e dos demais profissionais da área da saúde:

- *Um, não matar,*
- *Dois, não causar dor ou sofrimento desnecessário a outros,*
- *Três, não incapacitar o outro,*
- *Quatro, não ofender e,*
- *Quinto, não privar o outro dos bens necessários à vida*

A diferença entre os dois princípios estudados é que a beneficência visa uma atitude positiva do profissional em agir de acordo com o interesse e necessidade do outro, enquanto a não maleficência, com uma atitude negativa, se dispõe a evitar o mal em relação ao outro.

Em se tratando de prescrições médicas, há que serem cumpridas formalidades mínimas como as características do tratamento proposto - que deve respeitar a legislação sanitária e os protocolos clínicos -, bem como as características pessoais do paciente. De certo, ao prescrever medicamentos, o profissional deve observar princípios éticos, dentre eles o da beneficência e da não-maleficência, não podendo o prescritor estar vinculado a qualquer fator externo que o direcione a conduta que a rigor, não seria tomada por ele.

A manutenção da Nota Informativa impugnada pela Sociedade autora, como já argumentado, apesar de sua natureza orientativa, pode direcionar o profissional da saúde à prescrição de terapia que, a depender das características pessoais do paciente, pode-lhe causar inúmeros efeitos adversos ou indesejáveis, contrapondo-se ao princípio da não maleficência.

Se por um lado, como já dito, existem estudos, como alguns indicados em nota bibliográfica na Nota Informativa impugnada, que apontam a eficácia da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no tratamento da COVID-19; de outro lado, outros inúmeros estudos, relevantes e de patente credibilidade, apontam o contrário.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

E o uso da terapia não é só repudiada por importantes entidades como a OMS, OPAS, FDA, EMA, ANVISA e CONITEC por não ser eficaz no tratamento da doença, mas também e, preocupantemente, por causar efeitos adversos graves e muitas vezes irreversíveis.

Neste cenário, conclui-se pela inobservância dos princípios da beneficência e da não-maleficência, na medida em que o uso da terapia em questão pode causar um prejuízo evitável, desnecessário ou desproporcional ao provocado pela própria enfermidade que se pretende tratar.

---

12. CONCLUSÃO

Na contestação, a União alega que, à luz do binômio efetividade e segurança da saúde do paciente, descabe qualquer interferência do Poder Judiciário na decisão relativa aos casos e situações em que os medicamentos em questão serão ministrados; e que somente o Ministério da Saúde, com a competência técnica e legitimidade para definir as políticas públicas de saúde, é que poderia, baseado nos estudos e pesquisas existentes, assumir a tomada de decisões a respeito.

A despeito da argumentação da União Federal, cabe lembrar que, nos termos da Constituição Federal, "*a lei não excluirá da apreciação do Poder Judiciário lesão ou ameaça a direito"* (artigo 5º, XXXV), de modo que a tutela do Poder Judiciário pode ser obtida sempre que um direito, fundamental ou não, houver sido violado ou ameaçado à violação.

E, nos termos do mesmo diploma constitucional, "*a saúde é um direito de todos e dever do Estado*" (artigo 196), sendo certo que, violado ou ameaçado de violação o direito à saúde, não há como afastar a possibilidade de tutela pelo Poder Judiciário.

Outrossim, ao deferir ou não o bem jurídico aqui protegido, não está o Poder Judiciário adentrando na definição das políticas públicas de saúde, haja vista que não se está pretendendo nesta ação que seja proibido o uso de medicamento para tratamento de doença; o que se pretende é apenas a nulidade de orientações do Ministério da Saúde, sendo certo que tal nulidade não impedirá nenhum profissional da saúde que prescreva o medicamento ao paciente de acordo com seu conhecimento técnico de medicina e que melhor atenda às necessidades do doente.

Além disso, as políticas públicas de saúde tem conceito muito mais amplo do que a orientação ou não de ministração de medicamento, constituindo-se como um conjunto de ações e medidas adotadas pelo governo, em todas as suas esferas, para assegurar o cumprimento dos direitos estabelecidos pela Constituição Federal.

Quanto ao mérito propriamente dito, os elementos dos autos fazem crer que a orientação, em âmbito nacional, para ministração do uso da Cloroquina e da Hidroxicloroquina no tratamento precoce da COVID-19 é um tanto quanto precipitada, já que, como visto em vários estudos destacadas nesta fundamentação, muitos outros estudos são necessários para se afirmar a eficácia no tratamento, de modo a não prejudicar ainda mais a saúde do paciente, considerados os potenciais efeitos adversos.

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

Importante salientar que não se está a substituir nenhum juízo científico do Ministério da Saúde, mas sim a se reconhecer, justamente, a ausência de substrato técnico do ato administrativo ora impugnado, a ensejar sua invalidação, por vício quanto ao(s) motivo(s).

Conforme já exposto, mesmo **a utilização *off label*** em momento de pandemia, à luz dos princípios jurídicos da prevenção e da precaução e dos princípios bioéticos da beneficência e da não-maleficência, **não prescinde de um exame mínimo de segurança e efetividade da medicação**.

Saliente-se que inexiste mora da ANVISA em apreciar qualquer pedido de registro e tampouco existe amparo na comunidade científica internacional a justificar o tratamento precoce de Covid-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. A posição da Organização Mundial de Saúde (OMS) é contrária ao tratamento e inexiste reconhecimento de eficácia e segurança dos fármacos aqui mencionados para o tratamento de Covid-19 por parte de outras renomadas agências do exterior (FDA, EMA, PMDA etc).

Ainda, a posição da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), a quem compete o assessoramento técnico do Ministério da Saúde para fins de definição de protocolos clínicos e de diretrizes terapêuticas, foi no sentido de que "a cloroquina e a hidroxicloroquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração.".

Desde 2012, quando a comissão iniciou seus trabalhos, cuida-se, vale frisar, da **única hipótese de parecer da Conitec não aprovado** pelo Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

Assim, embora a atribuição formal para aprovação do relatório seja, de fato, do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, nos termos do art. 20 do Decreto nº 7.646/2011, é de rigor que a decisão seja tomada com base em evidências científicas, nos termos do art. 3º, §1º, da Lei nº 13.979/20 e do que restou decidido pela Suprema Corte nas ADIs 6421, 6422, 6424, 6425, 6427, 6428 e 6431, o que não se verificou *in casu*, conforme restou explanado ao longo do item 7 da fundamentação desta sentença.

Em síntese, o que se tem é a **incerteza** quanto aos benefícios do uso da cloroquina e da hidroxicloroquina para o tratamento da Covid-19 e, por outro lado, a existência de potenciais efeitos adversos **já conhecidos** pela ciência. Esta é, no estado da arte atual, a conclusão técnica que se extrai da prova dos autos. Desta premissa técnica, surgem duas conclusões: (i) uma de ordem bioética, qual seja, a incorreção da propagação do tratamento precoce generalizado com base nestas medicações, em ofensa aos princípios da beneficência e não-maleficência e; (ii) outra, de ordem jurídica, no sentido da antijuridicidade do ato administrativo objeto da presente demanda, não apenas por vício quanto ao motivo, como também por afronta aos princípios da prevenção e da precaução e ao próprio direito coletivo à saúde, nos termos do art. 196 da Constituição Federal.

Portanto, seja porque os estudos apontados pela Nota Informativa não são unânimes; seja porque várias entidades, nacionais e internacionais, de relevância e credibilidade, indicam diretrizes contrárias; seja porque a Nota Informativa, apesar de orientativa, exerce grande impacto financeiro, econômico e na comunidade científica; seja porque o princípio da

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

precaução e o princípio da prevenção recomendam a autocontenção em caso de dúvida, como ocorre na hipótese; seja porque cabe ao profissional da saúde a observância de princípios bioéticos na prescrição de medicação, é de rigor a procedência do pedido autoral.

III - DISPOSITIVO

Pelo exposto, **JULGO PROCEDENTE O PEDIDO** PARA DECLARAR NULA A NOTA INFORMATIVA nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS, bem como as Notas substitutivas, nº 11/2020-SE/GAB/SE/MS, nº 14/2020-SE/GAB/SE/MS, e nº 17/2020-SE/GAB/SE/MS, contendo "ORIENTAÇÕES DO MINISTÉRIO DA SAÚDE PARA MANUSEIO MEDICAMENTOSO PRECOCE DE PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DA COVID-19".

DEFIRO O PEDIDO DE TUTELA DE URGÊNCIA, a fim tornar nula a Nota Informativa, e suas substitutas, acima indicadas.

Custas *ex lege*. Sem condenação em honorários advocatícios por simetria à disposição do art. 18 da Lei nº 7.347/85 (REsp 1407860/RJ, Rel. Ministro Og Fernandes, Segunda Turma, julgado em 10/12/2013, DJe 18/12/2013).

Sentença sujeita ao reexame necessário.

Intimem-se.

Documento eletrônico assinado por **MARIO VICTOR BRAGA PEREIRA FRANCISCO DE SOUZA, Juiz Federal Substituto na Titularidade Plena**, na forma do artigo 1º, inciso III, da Lei 11.419, de 19 de dezembro de 2006 e Resolução TRF 2ª Região nº 17, de 26 de março de 2018. A conferência da **autenticidade do documento** está disponível no endereço eletrônico https://eproc.jfrj.jus.br, mediante o preenchimento do código verificador **510007547572v343** e do código CRC **00fb8261**.

Informações adicionais da assinatura:
Signatário (a): MARIO VICTOR BRAGA PEREIRA FRANCISCO DE SOUZA
Data e Hora: 19/5/2022, às 19:33:24

---

1. https://download.uol.com.br/files/2021/06/3043732383_nota-informativa-17.pdf
2. https://covid.saude.gov.br/
3. file:///C:/Users/DPT/Downloads/Nota%20T%C3%A9cnica%20-%20Dexametasona.pdf
4. file:///C:/Users/DPT/Downloads/Nota%20T%C3%A9cnica%20-%20Doxiciclina%20-%20Covid-19.pdf
5. file:///C:/Users/DPT/Downloads/Nota%20T%C3%A9cnica%20-%20Enoxaparina%20-%20Covid-19.pdf
6. file:///C:/Users/DPT/Downloads/Nota%20T%C3%A9cnica%20-%20Proxalutamida%20-%20Covid-19.pdf
7. https://consultaremedios.com.br/difosfato-de-cloroquina/bula
8. https://consultaremedios.com.br/difosfato-de-cloroquina/bula
9. https://go.drugbank.com/drugs/DB01611
10. https://consultaremedios.com.br/reuquinol/bula
11. https://consultaremedios.com.br/reuquinol/bula
12. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7178925/
13. https://download.uol.com.br/files/2021/06/3043732383_nota-informativa-17.pdf
14. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7108130/
15. https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0
16. https://virologyj.biomedcentral.com/articles/10.1186/1743-422X-2-69
17. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7102587/
18. https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv/10.1099/0022-1317-64-5-1149
19. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29490410/

Poder Judiciário
JUSTIÇA FEDERAL
Seção Judiciária do Rio de Janeiro
4ª Vara Federal do Rio de Janeiro

20. https://academic.oup.com/aje/article/189/11/1218/5847586
21. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.06.10.20101105v1
22. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409/
23. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.05.13.20094193v1
24. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15351731/
25. https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.24.20042366v1
26. https://www.saudedafamilia.org/coronavirus/artigos/international_pulmonologists_consensus.pdf
27. https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)31180-6/fulltext
28. https://www.bmj.com/content/369/bmj.m1849
29. https://www.jem-journal.com/article/S0736-4679(05)00030-2/fulltext
30. https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2764727
31. https://files.covid19treatmentguidelines.nih.gov/guidelines/covid19treatmentguidelines.pdf
32. https://www.preprints.org/manuscript/202005.0057/v1
33. https://www.bmj.com/content/368/bmj.m1252
34. https://chemrxiv.org/engage/chemrxiv/article-details/60c74fa50f50db305139743d
35. https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22487d-NA_-_COVID-_Protoc_de_Diag_Trat_em_UTI_Pediatrica.pdf
36. https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22430d-NA_-_COVID-19_em_criancas-_envolvimento_respiratorio.pdf
37. https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2763184
38. https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19
39. http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/aop/2019/aop-diretriz-telemedicina-portugues.pdf
40. https://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2004/03010/Anti_HIV_Effects_of_Chloroquine__Inhibition_of.2.aspx
41. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7129107/
42. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7128816/
43. https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/who-advises-that-ivermectin-only-be-used-to-treat-covid-19-within-clinical-trials
44. https://www.paho.org/pt/cooperacao-tecnica-no-brasil
45. https://portal.fiocruz.br/video/cloroquina-e-hidroxicloroquina-no-tratamento-da-covid-19-olharessobreacovid19
46. https://portal.fiocruz.br/video/cloroquina-nem-tudo-que-reluz-e-ouro
47. http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2022/Relatorio_Diretrizes_TratamentoMedicamentosoAmbulatorial_PacienteCovid-19.pdf
48. https://datastudio.google.com/embed/reporting/ed1f017c-58e0-4177-aeb2-61f59d50b183/page/PzCbB
49. http://conitec.gov.br/decisoes-sobre-incorporacoes
50. https://www.fda.gov/media/138945/download
51. https://portalatlanticaeditora.com.br/index.php/fisioterapiabrasil/article/view/1564/html
52. https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/paf/coronavirus/medicamentos
53. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_elaboracao_protocolos_delimitacao_escopo_2ed.pdf
54. https://covid-insumos.saude.gov.br/paineis/insumos/painel_fundamentacao.php
55. Manuel de Direito Ambiental - Romeu Thomé - 2015 (páginas 68 e 69)
56. 3 O princípio da precaução e o Direito Penal. Revista dos Tribunais, RT vol. 956, Junho/2015.
57. Mestre em Direito Penal pela UFMG. Especialista em Ciências Penais pela PUC-MG. Professor de DireitoPenal
58. 5 Doutor e Mestre em Direito Penal pela Faculdade de Direito da UFMG. Professor Associado de Direito Penalda Graduação e Pós-graduação da UFMG
59. https://www.migalhas.com.br/arquivos/2020/5/C8CE49A83E45F6_lrb.pdf
60. file:///C:/Users/DPT/Downloads/Resumo%20de%20Direito%20Medico.pdf
61. Advogada, palestrante, pós graduada em Direito Médico, Direito Constitucional e Direito e Processo do Trabalho, membro das comissões de Bioética e Biodireito da OAB/DF e Bioética, Biodireito e Saúde da Subseção de Taguatinga.

5030353-65.2020.4.02.5101 **510007547572 .V343**