

O eventual crime de responsabilidade pelo poder executivo brasileiro com a utilização da hidroxicloroquina no tratamento da covid-19

The possible responsibility crime by the brazilian government with the hydroxychloroquine treatment in covid-19

Luiz Osório Moraes Panza¹

Centro Universitário Curitiba – Curitiba/PR

Guilherme Simas do Amaral Catani²

Universidade Federal do Paraná – Curitiba/PR

Sarah Gonçalves Ribeiro³

Fundação Escola do Ministério Público do Paraná – Curitiba/PR

Sumário: Introdução; 1. A utilização da HCQ no tratamento da COVID-19; 2. A legislação brasileira frente ao tratamento da COVID-19; 3. O crime de responsabilidade e o tratamento à base da hidroxicloroquina da COVID-19 no Brasil; Considerações Finais; Referências.

Resumo: O presente artigo destina-se a estudar a possibilidade de o Poder Executivo ter incorrido em crime de responsabilidade, pela imposição do protocolo de tratamento à base de hidroxocloroquina no Brasil. Esse protocolo implantado pelo Ministério da Saúde ampliou as recomendações no uso da droga para as fases iniciais e profiláticas. As considerações, sobre o possível crime, serão feitas a partir das divergências públicas entre as entidades responsáveis pela saúde, em especial a ANVISA. Nesse intento, resolveu-se analisar de forma detalhada a legislação brasileira e estudos científicos, com a finalidade de identificar possíveis transgressões legais. Para isso, utilizou-se método de abordagem comparativa, histórica e científica, para que fosse possível identificar possíveis irregularidades na atuação do Poder Executivo, através do Ministério da Saúde no Brasil.

Palavras-chave: COVID-19; hidroxicloroquina; saúde pública; crime de responsabilidade.

Abstract: This article aims to study the possibility of the Brazilian Government having incurred a crime of responsibility, by imposing the treatment by hydroxochloroquine. The new protocol implemented by the Ministry of Health expanded the recommendations with

¹Doutor em Direito pela Universidade Federal do Paraná. Professor titular, prestador de serviço da Escola da Magistratura e Professor do ensino superior da Universidade Positivo. Membro do Comitê de Precatórias do Tribunal de Justiça do Estado do Paraná. Desembargador do Tribunal de Justiça do Estado do Paraná, junto à 5ª Câmara, membro eleito do Órgão Especial (2019/2020) e eleito membro do Conselho da Magistratura para o biênio 2017/2018.

²Doutor em Medicina pela Universidade Federal do Paraná. Estudou Tiroplastias na instituição de ensino *University of Manchester*, Laringologia e Voz na instituição de ensino *Harvard Medical School* e Voz na instituição de ensino *Vanderbilt University Medical Center*. Professor adjunto de Otorrinolaringologia da Universidade Federal do Paraná e Professor Titular do Curso de Pós-Graduação Lato Sensu, Especialização em Programa *Fellowship* de Otorrinolaringologia Unidade de Pós-Graduação da Uningá - Centro Universitário Ingá em Curitiba. Médico otorrinolaringologista do Hospital Instituto Paranaense de Otorrinolaringologia.

³Cursando pós-graduação e especialização de Direito na Fundação Escola do Ministério Público do Estado do Paraná, Direito Médico no Centro Universitário Curitiba e bacharelado em Filosofia na Faculdade Claretiano. Graduada em Direito pela Universidade Positivo.

the drug to initial and prophylactic phases of the disease. The considerations on the possible of crime will be made based on public differences between the Brazilian entities, especially the ANVISA. In this attempt, it was decided to analyze details of Brazilian legislation and scientific studies, in order to identify the legal violation possible. For this, a method of comparative, historical and scientific approach was used, seeking to identify possible of irregularities in the performance of the Government through the Ministry of Health in Brazil.

Keywords: COVID-19; hydroxychloroquine; health service; responsibility crime.

INTRODUÇÃO

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária^{4 5 6} foi criada em 1999 pela Medida Provisória nº 1.791, que originou a Lei nº 9.782 de 1999. Essa lei redefiniu o Sistema de Vigilância Sanitária e criou a ANVISA, autarquia⁷, ligada ao Ministério da Saúde⁸. Essa entidade administrativa foi constituída sob regime especial e, apesar da sua vinculação ao MS, é "caracterizada pela *independência administrativa*, estabilidade de seus dirigentes e autonomia financeira"⁹. Esse é o mesmo entendimento da doutrina, que diz: "são, pessoas jurídicas, as autarquias gozam de liberdade administrativa nos limites da lei que as criou; não são subordinadas a órgão algum do Estado, mas apenas controladas"¹⁰. A sua função é "proteger e promover a *saúde da população* mediante a *intervenção nos riscos* decorrentes da produção e do uso de produtos e serviços sujeitos à vigilância sanitária, em ação coordenada e integrada no âmbito do Sistema Único de Saúde"¹¹.

Segundo o artigo 200 da Constituição da República Federativa do Brasil - CRFB, a competência para fiscalizar e controlar as substâncias de interesse para a saúde é do Sistema Único de Saúde - SUS. O SUS é regulamentado pela Lei Orgânica nº 8.080 de

⁴BRASIL. *Lei nº 9.782 de 1999*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm acesso em: 29 de agosto de 2020.

⁵É uma autarquia sob regime especial, que tem sede e foro no Distrito Federal, e está presente em todo o território nacional por meio das coordenações de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados. Tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e consumo de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos, fronteiras e recintos alfandegados". In: BRASIL. *Institucional*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/institucional> acesso em: 27 de maio de 2020.

⁶No Brasil, a Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária) é responsável por criar normas e regulamentos e dar suporte para todas as atividades da área no País. A Anvisa também é quem executa as atividades de controle sanitário e fiscalização em portos, aeroportos e fronteiras. No Paraná a Vigilância Sanitária Estadual acompanha o trabalho executado pelas vigilâncias sanitárias municipais e complementa ações e normas quando há necessidade." In: BRASIL. *Vigilância Sanitária*. Disponível em: <http://www.saude.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=2796> acesso em: 27 de maio de 2020.

⁷Autarquia é um tipo de entidade da administração pública indireta criada por lei específica, com personalidade jurídica de direito público interno, patrimônio próprio e atribuições estatais específicas.

⁸A ANVISA é subordinada ao Ministério da Saúde, conforme prevê o 1º artigo da Portaria nº 1.161 de 2012 "as ações de inspeção, fiscalização, autuação de infratores e outras relativas ao exercício do poder de polícia, no âmbito da Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, obedecerão ao disposto nesta Portaria e na legislação pertinente." In: BRASIL. *Portaria nº 1.161 de 2012*. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2012/prt1161_31_07_2012.html acesso em: 27 de maio de 2020.

⁹BRASIL. *Lei nº 9.782 de 1999*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm acesso em: 29 de agosto de 2020.

¹⁰BANDEIRA DE MELLO, C. A. *Curso de Direito Administrativo*. 29ª ed. São Paulo: Editora Malheiros (2011), p. 165.

¹¹BRASIL. *Lei nº 9.782 de 1999*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/LEIS/L9782.htm acesso em: 29 de agosto de 2020.

1990, e define a ANVISA no seu artigo 6º, §1º (grifo nosso) como: "um conjunto de ações capaz de *eliminar, diminuir, ou prevenir riscos à saúde* e de *intervir nos problemas sanitários* decorrentes do meio ambiente, da produção e circulação de bens e da prestação de serviços de interesse à saúde".

A ANVISA, como prevê o artigo 2º, IV da Lei nº 13.848 de 2019, é uma das Agências Reguladoras no Brasil, algumas das suas competências são:

"Registro de medicamentos; autorização de funcionamento e inspeção dos laboratórios farmacêuticos e demais empresas da cadeia farmacêutica; análise de pedidos de patentes relacionados a produtos e processos farmacêuticos; e regulação de preços, por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED). Outras ações são compartilhadas com estados e municípios, como a inspeção de fabricantes, o controle de qualidade dos medicamentos e a vigilância pós-comercialização, destacando-se a farmacovigilância e a regulação da propaganda de medicamentos"^{12 13}.

Nota-se que a ANVISA possui respaldo legal para exercer com exclusividade o critério de *avaliação de medicamentos*, devendo fundamentar toda e qualquer decisão de forma objetiva em critérios técnicos e científicos.

Com a pandemia da COVID-19, no dia 17 de março de 2020, o pesquisador francês Didier Raoult apontou que os medicamentos cloroquina e hidroxicloroquina poderiam ser eficientes no tratamento da doença, testando apenas 24 pacientes. Apesar da pesquisa ter sido amplamente criticada, por ser considerada inconclusiva e parcial devido às amostras numericamente insuficientes, foi bastante divulgada ao redor do mundo¹⁴.

No dia 19 de março de 2020, a ANVISA emitiu uma nota de esclarecimento sobre o tratamento da COVID-19 à base de cloroquina e hidroxicloroquina, dizendo que:

"Esses medicamentos são registrados pela Agência para o tratamento da *artrite, lúpus eritematoso, doenças fotossensíveis e malária*; apesar de promissores, não existem estudos conclusivos que comprovam o uso desses medicamentos para o tratamento da COVID-19. Portanto, *não há recomendação da Anvisa*, no momento, para a sua utilização em pacientes infectados ou mesmo como forma de prevenção à contaminação pelo novo coronavírus; e a automedicação pode representar um grave risco à sua saúde"¹⁵.

Na segunda quinzena de março, por iniciativa do Chefe de Estado brasileiro, houve o anúncio da formalização de um protocolo de uso da hidroxicloroquina (HCQ) como medicação para uso em casos leves e assintomáticos, em contraposição às medidas de isolamento social. Esse protocolo foi mantido, mesmo após a suspensão dos testes com a droga pela Organização Mundial da Saúde - OMS, em maio de 2020. A suspensão ocorreu devido ao estudo publicado pela revista Lancet, que demonstrou a ineficácia da droga para

¹²BRASIL. *Lei nº 13. 848 de 2019*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2019-2022/2019/Lei/L13848.htm acesso em 27 de maio de 2020.

¹³Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Temas de medicamentos da AR 2017/2020*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/2017-2020/medicamentos> acesso em: 26 de maio de 2020.

¹⁴RAOULT, D.; et. al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20037135v1.full.pdf> acesso em: 27 de maio de 2020.

¹⁵BRASIL. *Esclarecimentos sobre cloroquina e hidroxicloroquina*. (grifo nosso) 19 de março de 2020. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/covid-19-esclarecimentos-sobre-hidroxicloroquina-e-cloroquina/219201 acesso em: 27 de maio de 2020.

essa finalidade. Esse estudo - revista *The Lancet*, foi posteriormente revisto e os testes com a droga passaram a ser novamente realizados. Não houve alterações no novo protocolo brasileiro, mesmo após a recomendação negativa da OMS.

Posteriormente, no dia 17 de julho de 2020¹⁶, a Associação Médica Brasileira informou que foram avaliados pacientes em 40 (quarenta) Estados e o grupo recebeu o medicamento, em comparação aos que receberam placebo, informando que:

“Não teve nenhum benefício clínico: não houve redução na duração dos sintomas, nem de hospitalização, nem impacto na mortalidade. Mais da metade dos pacientes receberam HCQ em 1 dia do início dos sintomas. Em 43% dos pacientes que receberam HCQ, eventos adversos foram observados, destacando-se efeitos gastrointestinais como dor abdominal, diarreia e vômitos”¹⁷. Além disso o “outro estudo foi conduzido na Espanha e avaliou a eficácia virológica (redução da carga viral na nasofaringe) e clínica (redução da duração dos sintomas e hospitalização). Nenhum benefício virológico, nem clínico foi observado nos pacientes que receberam HCQ, em comparação ao grupo que não recebeu nenhum tratamento farmacológico - grupo placebo”^{18 19}.

Ainda, a Associação acentuou que não há eficácia no tratamento para COVID-19 com HCQ, ao dizer que:

“Demonstrando que a HCQ não traz benefício clínico nem na profilaxia (prevenção), nem em pacientes hospitalizados, esses dois estudos completam a avaliação de eficácia e segurança do seu uso nas três fases da doença: profilaxia, tratamento precoce (primeiros dias de sintomas) e pacientes hospitalizados (que geralmente ocorre próximo ao 7º dia de sintomas)”²⁰.

O presente artigo busca responder às seguintes perguntas: Qual é a importância da independência do órgão regulamentador (ANVISA) no Brasil? Quais são as controvérsias nas legislações brasileiras sobre o assunto? Quais são os estudos favoráveis e desfavoráveis para o uso do medicamento para tratar a COVID-19? Há indícios suficientes para investigar um possível crime de responsabilidade?

¹⁶BRASIL. Informe nº 16 da Associação Brasileira de Infectologia sobre: *atualização sobre a hidroxicloroquina no tratamento precoce da Covid-19*. Publicado no dia 17 de julho de 2020. Disponível em: <https://web.infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/atualizacao-sobre-a-hidroxicloroquina-no-tratamento-precoce-da-covid-19.pdf> acesso em: 29 de agosto de 2020.

¹⁷SKIPPER, C. P; et. al. *Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early Covid-19*. Publicado em: 16 de julho de 2020. *Annals of Internal Medicine*. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207> acesso em: 29 de agosto de 2020.

¹⁸MITJÁ, O.; et al. *Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial*. Oxford University Press. 16 jul. 2020 Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589> acesso em: 29 de jul. de 2020.

¹⁹BRASIL. Informe nº 16 da Associação Brasileira de Infectologia sobre: *atualização sobre a hidroxicloroquina no tratamento precoce da Covid-19*. Publicado no dia 17 de julho de 2020. Disponível em: <https://web.infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/atualizacao-sobre-a-hidroxicloroquina-no-tratamento-precoce-da-covid-19.pdf> acesso em: 29 de agosto de 2020.

²⁰BRASIL. Informe nº 16 da Associação Brasileira de Infectologia sobre: *atualização sobre a hidroxicloroquina no tratamento precoce da Covid-19*. Publicado no dia 17 de julho de 2020. Disponível em: <https://web.infectologia.org.br/wp-content/uploads/2020/07/atualizacao-sobre-a-hidroxicloroquina-no-tratamento-precoce-da-covid-19.pdf> acesso em: 29 de agosto de 2020.

1. A UTILIZAÇÃO DA HCQ NO TRATAMENTO DA COVID-19

A pandemia atual, da COVID-19, desencadeou inúmeras pesquisas científicas para uma vacina eficaz para as pessoas, essa doença é causada pelo coronavírus SARS-CoV-2, que apresenta um quadro clínico que varia de infecções assintomáticas a quadros respiratórios graves. De acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS), a maioria dos pacientes com COVID-19 (cerca de 80%) pode ser assintomática e cerca de 20% dos casos podem requerer atendimento hospitalar por apresentarem dificuldade respiratória e desses casos aproximadamente 5% podem necessitar de suporte para o tratamento de insuficiência respiratória - suporte ventilatório²¹.

Coronavírus é uma família de vírus que causam infecções respiratórias. O novo agente do coronavírus foi descoberto em 31 de dezembro de 2019, após casos registrados na China. Provoca a doença chamada de coronavírus (COVID-19). Os primeiros coronavírus humanos foram isolados pela primeira vez em 1937. No entanto, foi em 1965 que o vírus foi descrito como coronavírus, em decorrência do perfil na microscopia, parecendo uma coroa²².

A maioria das pessoas se infecta com os coronavírus comuns ao longo da vida, sendo as crianças pequenas mais propensas a se infectarem com o tipo mais comum do vírus. Os coronavírus mais comuns que infectam humanos são o alpha coronavírus 229E e NL63 e beta coronavírus OC43, HKU1²³.

Os sintomas mais comuns da COVID-19 são febre, tosse seca e cansaço. Outros sintomas menos comuns e que podem afetar alguns pacientes incluem dores, congestão nasal, dor de cabeça, conjuntivite, dor de garganta, diarreia, perda de paladar ou olfato e erupção cutânea na pele ou descoloração dos dedos das mãos ou dos pés. Esses sintomas geralmente são leves e começam gradualmente. Ainda não existe medicamento específico para o tratamento. Os casos leves são tratados com medicações sintomáticas. Nos casos graves vários tratamentos tem sido usados, como: corticoide, azitromicina, anticorpos monoclonais, cloroquina/hidroxicloroquina, remdesivir, lopinavir, heparina entre outros²⁴
²⁵ ²⁶ ²⁷.

O possível tratamento à base de cloroquina e hidroxicloroquina, acentuou os holofotes ao redor do mundo. O CQ, fosfato de cloroquina, uma 4-amino-quinolina, foi sintetizada em 1934 por Hans Andersag e colaboradores do Bayer Laboratories e foi introduzida em 1945 para prevenir e tratar a malária. Antes da síntese de CQ, o composto natural quinino, da casca de cinchona era usado como agente antimalárico. O sulfato de hidroxicloroquina (HCQ), um derivado do CQ, foi sintetizado pela primeira vez em 1946 pela introdução de um grupo hidroxila na CQ e demonstrou ser muito menos (40%) tóxico do que o CQ²⁸.

A hidroxicloroquina e a cloroquina foram recentemente descritas como um possível medicamento antiviral de amplo espectro. Os mecanismos antivirais baseiam-se em sua capacidade de aumentar o pH endossômico. Isso impede que vírus envelopados, como

²¹BRASIL. *O que é COVID-19?* (2020). Disponível em: <https://coronavirus.saude.gov.br/sobre-a-doenca#o-que-e-covid>. Acesso em: 15 de junho de 2020.

²²BRASIL. *Idem*.

²³BRASIL. *Idem*.

²⁴HUANG, X; WEI, F; HU, L; WEN, L; CHEN, K. *Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19*. *Arch. Iran. Med.* 23, 268–271 (2020).

²⁵BHAGAVATHULA, A. S; ALDHALEEI, W. A; ROVETTA, A; RAHMANI, J. *Vaccines and Drug Therapeutics to Lock Down Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Clinical Trials*. *Cureus* 12, e8342 (2020).

²⁶FISCHER, F. *COVID-19 - was wir auf der Intensivstation beachten sollten*. *Academic.Oup.Com* 1–6 (2020). doi:10.1093/cid/ciaa237/5801998.

²⁷WANG, M. *et al.* *Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).

²⁸TRIPAYHY, S; DASSARMA, B; ROY, S; CHABALALA, H; MATSABISA, M. G. *A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic*. *Int. J. Antimicrob. Agents* 2, (2020).

aqueles pertencentes à família Coronaviridae, por exemplo, SARS-CoV-2, entrem e liberem seu material genético nas células hospedeiras e repliquem seus envelopes. Além disso, em casos graves e complicados da COVID-19, os efeitos anti-inflamatórios da cloroquina/hidroxicloroquina também podem ser importantes, pois ambos os medicamentos podem suprimir a produção e liberação do fator de necrose tumoral (TNF) e da interleucina 6- IL-6²⁹.

O uso destas medicações está bem documentado na literatura nas doenças virais como: zika^{30 31}, chikungunya³², corona vírus causador da SARS³³, dengue^{34 35}, gripe aviária³⁶, ebola³⁷ e filoviridae³⁸. Esses medicamentos, por serem utilizados por longo período, possuem maior grau de segurança e também efeitos colaterais delimitados. A segurança de uso é corroborada por vários trabalhos^{39 40 41 42 43 44 45}. São medicamentos usados em larga escala na profilaxia da malária, sendo indicados inclusive para gestantes⁴⁶ ⁴⁷. Em revisão sistemática (95 artigos avaliados) publicada em 2010 sobre o uso de CQ e HCQ em pacientes com Lúpus, foi observado que toxicidade é pouco frequente, leve e geralmente reversível, com o HCQ tendo um perfil mais seguro. Em mulheres grávidas foram encontrados altos níveis de evidência de que CQ e HCQ, diminuem a atividade do lúpus sem prejudicar o bebê. Dado o amplo espectro de efeitos benéficos e o perfil de

²⁹WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).

³⁰SHIRYAEV, S. A. *et al.* Repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for Zika Virus treatment and prophylaxis. *Sci. Rep.* 7, 1–9 (2017).

³¹LI, C. *et al.* Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice. *EBioMedicine* 24, 189–194 (2017).

³²ROQUES, P. *et al.* Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection. *Viruses* 10, 1–18 (2018).

³³VINCENT, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2, 1–10 (2005).

³⁴BORGES, M. C.; CASTRO, L. A.; FONSECA, B. A. L. da. Chloroquine use improves dengue-related symptoms. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz* 108, 596–599 (2013).

³⁵WANG, L. F. *et al.* Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery. *J. Interf. Cytokine Res.* 35, 143–156 (2015).

³⁶YAN, Y. *et al.* Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model. *Cell Res.* 23, 300–302 (2013).

³⁷DOWALL, S. D. *et al.* Chloroquine inhibited ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model. *J. Gen. Virol.* 96, 3484–3492 (2015).

³⁸AKPOVWA, H. Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity. *Cell Biochem. Funct.* 34, 191–196 (2016).

³⁹WENIGER, H.; ORGANIZATION, W. H. *Review of side effects and toxicity of chloroquine / by H. Weniger.* (Geneva : World health Organization, 1979).

⁴⁰RUIZ-IRASTORZA, G.; RAMOS-CASALS, M.; BRITO-ZERON, P.; KHAMASHT, M. A. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 20–28 (2010).

⁴¹MAZUMDER, A. *et al.* SARS-CoV-2 epidemic in India: epidemiological features and in silico analysis of the effect of interventions. *F1000Research* 9, 315 (2020).

⁴²ANDRADE, J. G. de. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 34, 467–473 (1992).

⁴³PATON, N. I.; ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: Safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks. *HIV Med.* 6, 13–20 (2005).

⁴⁴COATNEY, G. R. Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 12, 121–128 (1963).

⁴⁵VINCENT, M. J. *et al.* Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology* 2, 1–10 (2005).

⁴⁶ANDRADE, J. G. de. A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Brazil. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 34, 467–473 (1992).

⁴⁷WITTES, R. Adverse reactions to chloroquine and amodiaquine as used for malaria prophylaxis: a review of the literature. *Can. Fam. Physician* 33, 2644–9 (1987).

segurança, a HCQ deve ser administrado à maioria das pacientes com Lúpus durante todo o curso da doença, independentemente de sua gravidade e deve ser continuado durante a gravidez⁴⁸. Em publicação da OMS, o Consultor Weninger relata que os efeitos tóxicos dependem da dosagem e do tempo de uso. Nas doses usadas para o tratamento da malária, os efeitos colaterais são raros e quando ocorrem são geralmente leves. Geralmente consistem em distúrbios gastrointestinais (náusea, vômito, dor abdominal e anorexia), tontura, cefaléia e prurido⁴⁹. Os efeitos colaterais mais graves também foram descritos, como: alterações da atividade elétrica do coração/arritmias. Pacientes com doença cardíaca devem ter monitoramento constante^{50 51 52 53}. As complicações oftalmológicas também podem ser observadas, sendo a retinopatia a mais grave delas⁵⁴. É grande a polêmica sobre o uso destes medicamentos no tratamento da Covid-19. Deriva de um enorme número de trabalhos com resultados contraditórios. Existem publicações com resultados promissores^{55 56 57 58 59 60 61} e outras que demonstram não haver

⁴⁸RUIZ-IRASTORZA, G; RAMOS-CASALS, M; BRITO-ZERON, P; KHAMASHT, M. A. Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 20–28 (2010).

⁴⁹WENIGER, H; ORGANIZATION, W. H. *Review of side effects and toxicity of chloroquine / by H. Weniger.* (Geneva: World health Organization, 1979).

⁵⁰JANKELSON, L; KARAM, G; BECKER, M. L; Chinitz, L. A; TSAI, M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Hear. Rhythm* (2020). doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.008.

⁵¹NAKSUK, N; LAZAR, S; PEERAPHATDIT, T. B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: a review and proposed monitoring protocol. *Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care* 1–7 (2020). doi:10.1177/2048872620922784.

⁵²CARPENTER, A. *et al.* COVID-19 Management and Arrhythmia: Risks and Challenges for Clinicians Treating Patients Affected by SARS-CoV-2. *Front. Cardiovasc. Med.* 7, 1–5 (2020).

⁵³GÉRARD, A. *et al.* “Off-label” use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers. *Therapies* (2020). doi:10.1016/j.therap.2020.05.002

⁵⁴WITTES, R. Adverse reactions to chloroquine and amodiaquine as used for malaria prophylaxis: a review of the literature. *Can. Fam. Physician* 33, 2644–9 (1987).

⁵⁵CORTEGIANI, A; INGOGLIA, G; IPPOLITO, M; GIARRATANO, A; EINAV, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care* 57, 279–283 (2020).

⁵⁶KANG, J. E; RHIE, S. J. Practice considerations on the use of investigational anti-COVID-19 medications: Dosage, administration and monitoring. *J. Clin. Pharm. Ther.* n/a, 1–7 (2020).

⁵⁷WANG, M. *et al.* Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 30, 269–271 (2020).

⁵⁸YAO, X. *et al.* In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point: Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit. *Clin. Infect. Dis.* 2, 1–25 (2020).

⁵⁹MEO, S. A; KLONOFF, D. C; AKRAM, J. Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 24, 4539–4547 (2020).

⁶⁰GAO, J; TIAN, Z; YANG, X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci. Trends* 14, 72–73 (2020).

⁶¹SHUKLA, A. M; ARCHIBALD, L. K; WAGLE SHUKLA, A; MEHTA, H. J; CHERABUDDI K. Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs Context* 9, 1–8 (2020).

evidências para o uso^{62 63 64 65 66 67}. Entre as revisões sistemáticas, observamos três com evidência no uso,^{68 69 70} uma com evidência fraca⁷¹ e dois sem evidência^{72 73}. Em relação ao uso profilático, Shah descreve revisão sistemática com quarenta e cinco artigos e não encontra evidência para o uso⁷⁴.

A discrepância dos dados pró e contra o uso deve-se à baixa qualidade dos artigos publicados. Em função da pandemia, as revistas científicas têm publicado pesquisas com falhas metodológicas. O caso mais famoso foi do artigo publicado na Revista Lancet, que foi retirado do ar por apresentar dados suspeitos⁷⁵.

2. A LEGISLAÇÃO BRASILEIRA FRENTE AO TRATAMENTO DA COVID-19

O diretor-geral da Organização Mundial da Saúde (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus⁷⁶, fez um alerta mundial a respeito da pandemia da Covid-19, no dia 29 de janeiro de 2020. Com o caráter emergencial de saúde pública internacional, a OMS lançou

⁶²GBINIGIE, K; FRIE, K. Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review. *BJGP Open* bjgpopen20X101069 (2020). doi:10.3399/bjgpopen20x101069

⁶³LIU, W. *et al.* Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARS-CoV-2 and other acute viral infections: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 1-11 (2020). doi:10.1503/cmaj.200647

⁶⁴MARCO T. MEDINA, C; MONCADA, S. S. Hydroxychloroquine/ chloroquine as a treatment choice or prophylaxis for Covid-19 at the primary care level in developing countries: A Primum non Nocere dilemma. *J. Neurol. Sci.* 415, 116972 (2020).

⁶⁵RODRIGO, C., FERNANDO, S. D; RAJAPAKSER, S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* (2020). doi:10.1016/j.cmi.2020.05.016

⁶⁶CHOWDHURY, M. S; RATHOD, J; GERNSHEIMER, J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad. Emerg. Med.* 1-12 (2020). doi:10.1111/acem.14005

⁶⁷HERNANDEZ, A. V; ROMAN, Y. M; PASUPULETI, V; BARBOZA, J. J; WHITE, C. M. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* M20-2496 (2020). doi:10.7326/M20-2496

⁶⁸CORTEGIANI, A; INGOGLIA, G; IPPOLITO, M; GIARRATANO, A; EINAIV, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care* 57, 279-283 (2020).

⁶⁹PATIL, V. M; SINGHAL, S; MASAND, N. A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: Efficacy, safety and clinical trials. *Life Sci.* 254, (2020).

⁷⁰KUMAR, A; SINGH, A; SHAIKH, A; SINGH, R. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14, 241-246 (2020).

⁷¹HERNANDEZ, A. V; ROMAN, Y. M; PASUPULETI, V; BARBOZA, J. J; WHITE, C. M. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* M20-2496 (2020). doi:10.7326/M20-2496

⁷²CHOWDHURY, M. S; RATHOD, J; GERNSHEIMER, J. A Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19. *Acad. Emerg. Med.* 1-12 (2020). doi:10.1111/acem.14005

⁷³RODRIGO, C., FERNANDO, S. D; RAJAPAKSER, S. Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review. *Clin. Microbiol. Infect.* (2020). doi:10.1016/j.cmi.2020.05.016

⁷⁴SHAH, S; DAS, S; JAIN, A; MISRA, D. P; NEGI, V. S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int. J. Rheum. Dis.* 613-619 (2020). doi:10.1111/1756-185X.13842

⁷⁵MEHRA, M. R; DESAI, S. S; RUSCHITZKA, F; PATEL, A. N. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis. *Lancet (London, England)* (2020). doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6

⁷⁶BRASIL. *Folha informativa - Covid19*. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=6101:covid19&Itemid=875. Acesso em: 20 de abril de 2020.

o projeto de ensaio clínico solidário (*Solidarity*)⁷⁷, que desafiou países ao redor do mundo para encontrar um tratamento confiável para a doença, listando todos os medicamentos promissores para pesquisa e testes. E foram incluídos a ela os medicamentos à base de cloroquina e HCQ, após o estudo realizado pelo francês Didier Raoult⁷⁸. Poucos dias após esses medicamentos (cloroquina e HCQ) terem sido anunciados mundialmente como favoráveis ao tratamento, no dia 19 de março de 2020, a ANVISA emitiu uma nota pública de esclarecimento, citada na introdução, frisando que a profilaxia à base do medicamento não era recomendada.

Com isso, o Ministério da Saúde, no Brasil, propôs, no dia 25 de março desse mesmo ano, o uso desses medicamentos, dizendo que poderia ser feito: "apenas em pacientes graves hospitalizados devido ao coronavírus". A nota disse ainda que: "por ser uma doença nova, ainda *não há evidências científicas suficientes que comprovem a eficácia do medicamento* para casos de coronavírus. No entanto, há estudos promissores que demonstram o benefício do uso em pacientes graves"⁷⁹. Pactuando com a recomendação do MS, a ANVISA emitiu nota favorável ao uso dos medicamentos, para casos graves, no dia 31 de março de 2020, dizendo que:

"Devido à emergência em saúde pública causada pela pandemia da COVID-19, o Ministério autorizou o uso desses medicamentos a partir dos dados preliminares disponíveis. Esse é o chamado *uso compassivo (por compaixão)*, já que não há alternativa terapêutica específica para esses pacientes"⁸⁰.

E seguindo o mesmo entendimento, o Conselho Federal de Medicina (CFM) também emitiu uma nota favorável a utilização das drogas em casos graves, através do Parecer nº 4 de 2020, que autorizou o uso da cloroquina e hidroxicloroquina em condições excepcionais, porém frisou que não recomendava o seu uso, apesar de autorizar - sob acompanhamento médico e consentimento do paciente⁸¹.

Acentuou-se no Brasil uma crise no MS, culminando no pedido de demissão do então Ministro da Saúde, Nelson Teich, que deixou o seu controle com o general Eduardo Pazuello. Logo após a saída de Nelson Teich, o MS emitiu a Nota Informativa nº 9 de 2020⁸², que ampliou o uso dos medicamentos para prevenção - profilaxia - e também para a fase inicial - casos leves - dos contaminados pela COVID-19.

Essa flexibilização preocupou diversos especialistas e a ANVISA se posicionou de forma contrária à Nota Informativa nº 9 (para utilização do medicamento para profilaxia e

⁷⁷WHO. "Solidarity" clinical trial for COVID-19 treatments. Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/global-research-on-novel-coronavirus-2019-ncov/solidarity-clinical-trial-for-covid-19-treatments> acesso em: 28 de maio de 2020.

⁷⁸RAOULT, D. et al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial*. IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20037135v1.full.pdf> acesso em: 27 de maio de 2020.

⁷⁹BRASIL. *Cloroquina poderá ser usada em casos graves do coronavírus*. Disponível em: <https://www.saude.gov.br/noticias/agencia-saude/46601-cloroquina-podera-ser-usada-em-casos-graves-do-coronavirus> acesso em: 29 de maio de 2020.

⁸⁰BRASIL. *Entenda a liberação de cloroquina e hidroxicloroquina (grifo nosso)*. Disponível em: http://portal.anvisa.gov.br/noticias/-/asset_publisher/FXrpx9qY7FbU/content/entenda-a-liberacao-de-cloroquina-e-hidroxicloroquina/219201?inheritRedirect=false acesso em: 28 de maio de 2020.

⁸¹BRASIL. *Tratamento de pacientes portadores da Covid-19 com cloroquina e hidroxicloroquina*. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4> acesso em: 28 de maio de 2020.

⁸²BRASIL. *Nota Informativa nº 9/2020-SE/GAB/SE/MS*. Disponível em: <https://portalquivos.saude.gov.br/images/pdf/2020/May/21/Nota-informativa---Orienta---es-para-manuseio-medicamentoso-precoce-de-pacientes-com-diagn--stico-da-COVID-19.pdf> acesso em: 27 de maio de 2020.

também para casos leves da doença), informando que a competência para incluir substâncias na lista de produtos sujeitos a controle especial é do próprio órgão e que não foi alterada a Resolução Colegiada, RDC, 351/2020 da ANVISA⁸³.

O ex-chefe da ANVISA, Professor da USP, Gonzalo Vecina Neto, disse em entrevista a revista Reuters, no dia 20 de maio de 2020, que o novo protocolo do MS é uma "barbaridade", pois, e segundo ele, "a adoção do medicamento pode provocar mais mortes do que evitar, devido aos graves efeitos colaterais"⁸⁴. Além disso, o médico sanitário salientou que não há comprovação científica da eficácia da cloroquina e hidroxiclороquina contra o coronavírus⁸⁵, segundo ele:

"O protocolo, que atende a desejo pessoal do presidente Jair Bolsonaro, é uma tentativa do governo federal em apontar um medicamento que cure a COVID-19, doença respiratória causada pelo novo coronavírus, já que Bolsonaro é contrário ao isolamento social, preconizado por autoridades de saúde de todo o mundo para frear a propagação do vírus [...] a cloroquina *possui efeitos colaterais sérios* e que, assim como a hidroxiclороquina, outro remédio usado no tratamento de malária e doenças autoimunes, já foram testadas para determinar sua eficiência contra a COVID-19 sem que fosse comprovada. *Ela mata cardiopata*. Não existe evidência e nós sabemos os efeitos colaterais"⁸⁶.

Pactuando com o entendimento do Professor da USP, Vacine Neto, o possível tratamento a base de HCQ, incluído na lista de testes da OMS, foi interrompido no dia 25 de maio de 2020, pelo diretor geral da OMS⁸⁷, em pronunciamento internacional, que anunciou oficialmente a suspensão temporária dos ensaios clínicos à base destas drogas antimaláricas para o tratamento da COVID-19⁸⁸. Essa interrupção dos testes ocorreu com base na pesquisa publicada pela revista *The Lancet*, que foi coordenada pela Universidade Harvard, testando 96 mil pessoas e demonstrando os riscos do uso dos medicamentos. Segundo os pesquisadores (EUA, França e China), a hidroxiclороquina não produz efeito no combate à COVID-19 e, além disso, a combinação dos medicamentos aumenta em média 35% o risco de morte em portadores de doenças cardíacas. Logo após, a revista se retratou, afirmando que a pesquisa não era confiável. As dúvidas acerca da eficácia da HCQ foram sanadas no dia 17 de junho de 2020, através dos ensaios clínicos (*Solidarity*) da OMS, que suspendeu, pela segunda vez, os testes à base de HCQ, afirmando que a droga, de fato, não reduz a mortalidade no tratamento da COVID-19⁸⁹.

Sabe-se que a Lei Federal nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, regulamenta a Vigilância Sanitária, no Brasil, e, dispõe no seu artigo 16, II, que:

"O registro de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, dadas as suas características sanitárias, medicamentosas ou profiláticas, curativas, paliativas, ou mesmo para fins de diagnóstico, fica sujeito, além do atendimento das

⁸³BRASIL. *Resolução de diretoria colegiada – RDC nº 351 de 20 de março de 2020*. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/documents/33868/3233591/72+-+RDC+Nº+351-2020-DOU.pdf/bf7b1b3d-951a-4037-8fb8-38225319f8f9> acesso em: 28 de maio de 2020.

⁸⁴SIMÕES, E. *Ex-chefe da Anvisa alerta para riscos de cloroquina contra Covid-19; diz que protocolo é "barbaridade"*. Reuters, 20 de maio de 2020. Disponível em: <https://br.reuters.com/article/idBRKBN22W2YS-OB RTP> acesso em: 26 de maio de 2020.

⁸⁵SIMÕES, E. *Idem*.

⁸⁶SIMÕES, E. *Idem*.

⁸⁷WHO. *WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19*. Disponível em: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---25-may-2020> acesso em: 29 de maio de 2020.

⁸⁸WHO. Q&A: *Hidroxicloroquina and COVID-19*. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/q-a-detail/q-a-hydroxychloroquine-and-covid-19> acesso em: 30 de junho de 2020.

⁸⁹WHO. *Idem*.

exigências próprias, aos seguintes requisitos específicos [...] que o produto, através de comprovação científica e de análise, seja reconhecido como *seguro e eficaz para o uso a que se propõe*, e possua a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias"⁹⁰.

Vale salientar que o próprio artigo destaca que a comprovação do produto deve ser "*seguro e eficaz para o uso a que se propõe*", ou seja, apesar de haver pesquisas que comprovam a eficiência da cloroquina e hidroxicloriguina para o tratamento de *artrite; lúpus; eritematoso; doenças fotossensíveis e malária; v.g.*, esses medicamentos não possuem a mesma comprovação científica em eficiência para o tratamento da COVID-19. Sabe-se ainda que a competência dessa verificação, no Brasil, é da ANVISA. A ampliação do seu uso de forma *generalizada*, feita pelo MS, contradiz a legislação dessa Entidade Administrativa, que prevê, no artigo 13 da Resolução nº 38 de 2013, que "para o uso compassivo, a anuência da ANVISA é *pessoal e intransferível* [...] o uso compassivo não admite formação de grupos e/ou inclusão de pacientes na mesma solicitação"⁹¹. Ou seja, não há previsão legal para uso não compassivo, ou seja, profilático e em casos não graves, sem liberação dos órgãos reguladores, no Brasil.

A Lei Federal nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, prevê no seu artigo 19-Q que:

"A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, *assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC)*"⁹².

E é de conhecimento público, de acordo com a Lei nº 2009 de 2012, que o assessoramento da CONITEC ocorre mediante "*evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento*"⁹³.

Caminhando na esteira desse entendimento, o Congresso Nacional aprovou a Lei Federal nº 13.979 de 2020, prevendo no seu artigo 3º, §1º, que:

"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"⁹⁴.

O direito à saúde está assegurado na CRFB e prevê, no seu artigo 196, que a aquele é um dever do Estado e um direito a todas as pessoas. A Lei Federal nº 8.080 de 1990 (complementar à Lei Maior), que regula o SUS, destaca que é seu objetivo prestar "assistência às pessoas por intermédio de ações de promoção, proteção e recuperação da saúde, com a realização integrada das ações assistenciais e das atividades preventivas". O seu artigo 2º prevê que "a saúde é um direito fundamental do ser humano, devendo o

⁹⁰BRASIL *Lei nº 6.360 de 1976*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l6360.htm acesso em: 28 de maio de 2020.

⁹¹BRASIL. *Resolução – RDC nº 38 de 12 de agosto de 2013*. (grifo nosso) Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html acesso em: 28 de maio de 2020.

⁹²BRASIL *Lei nº 8.080 de 1990*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm acesso em: 28 de maio de 2020.

⁹³BRASIL. *Relatório de Recomendação da Conitec*. Disponível em: <http://conitec.gov.br/relatorios-de-recomendacao-da-conitec> acesso em: 29 de maio de 2020.

⁹⁴BRASIL. *Lei nº 13.979 de 2020*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2019-2022/2020/lei/L13979.htm acesso em: 28 de maio de 2020.

Estado prover as condições indispensáveis ao seu pleno exercício"⁹⁵. Além disso, o artigo 1º dispõe que ela "regula em todo o território nacional, as ações e serviços de saúde, executados isolada ou conjuntamente, em caráter permanente ou eventual, por pessoas naturais ou jurídicas de direito Público ou Privado"⁹⁶, e no seu artigo 15, inciso XIII, que:

"Para atendimento de necessidades coletivas, urgentes e transitórias, decorrentes de situações de perigo iminente, de calamidade pública ou de irrupção de epidemias, a autoridade competente da esfera administrativa correspondente poderá requisitar bens e serviços, tanto de pessoas naturais como de jurídicas, sendo-lhes assegurada justa indenização"⁹⁷.

Com isso, percebe-se que o Estado é competente e deve fornecer uma saúde digna a todos, sem impor preconceito, tampouco preferência no seu atendimento. Isso inclui a *não utilização de tratamentos comprovadamente ineficazes*, com riscos à população atingida, visando vantagens em outros setores sob responsabilidade da administração pública, no caso a economia, reconhecidamente afetada pelo isolamento social que o uso destas drogas pretende reduzir.

3. O EVENTUAL CRIME DE RESPONSABILIDADE E O TRATAMENTO À BASE DE HIDROXICLOROQUINA DA COVID-19 NO BRASIL

O tratamento para a COVID-19 de forma preventiva (profilaxia), à base de cloroquina e hidroxicloroquina, trouxe uma enorme preocupação aos especialistas devido aos seus efeitos colaterais. A partir disso, será realizada uma análise das implicações penais da ampliação e insistência do Ministério da Saúde, com anuência do Chefe de Estado, que ampliou o uso das drogas antimaláricas, mesmo após os estudos contrários e comprovações dos graves efeitos colaterais.

A CRFB de 1988 assegurou, no seu artigo 2º (cláusula pétreia), a separação dos poderes pelo Sistema de Freios e Contrapesos (*Check and Balance*) de Montesquieu, ou seja, nas atribuições do Poder Executivo, Legislativo e Judiciário as funções são típicas e autônomas, porém existe a possibilidade de controle mútuo para que se evite excesso de poder e autoritarismo. Como previu o filósofo iluminista:

"Quando, na mesma pessoa ou no mesmo corpo de Magistratura, o Poder Legislativo é reunido ao Executivo, não há liberdade. Porque pode temer-se que o mesmo Monarca ou mesmo o Senado faça leis tirânicas para executá-las tiranicamente. Também não haverá liberdade se o Poder de Julgar não estiver separado do Legislativo e do Executivo. Se estivesse junto com o Legislativo, o poder sobre a vida e a liberdade dos cidadãos seria arbitrário: pois o Juiz seria o Legislador. Se estivesse junto com o Executivo, o Juiz poderia ter a força de um opressor. Estaria tudo perdido se um mesmo homem, ou um mesmo corpo de principais ou nobres, ou do Povo, exercesse estes três poderes: o de fazer as leis; o de executar as resoluções públicas; e o de julgar os crimes ou as demandas dos particulares"⁹⁸.

⁹⁵BRASIL. *Lei nº 8.080 de 1990*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8080.htm acesso em: 28 de maio de 2020.

⁹⁶BRASIL. *Idem*.

⁹⁷BRASIL. *Idem*.

⁹⁸MONTESQUIEU. *O espírito das leis*. São Paulo: Editora Martins Fontes, 2000, p. 168.

A Lei nº 1.079 de 1950 "define os crimes de responsabilidade e regula o respectivo processo de julgamento"⁹⁹. Essa lei trata, em dois de seus artigos, de possíveis violações no exercício da função administrativa no trato medicamentoso da hidroxiquina. No seu artigo 7º, item 9, diz que: "violiar patentemente qualquer direito ou garantia individual constante do art. 141 e bem assim os direitos sociais assegurados no artigo 157 da Constituição", leia-se artigo arts. 5º e 7º da Constituição de 1988.

O *caput* do artigo 5º da CRFB versa que: "todos são iguais perante a lei, sem distinção de qualquer natureza, garantindo-se aos brasileiros e aos estrangeiros residentes no País a *inviolabilidade do direito à vida, à liberdade, à igualdade, à segurança e à propriedade*". Apesar do conceito sobre o que é vida ser ainda muito debatido, compreende-se como vida humana o processo natural entre o nascimento e a morte. A possível intervenção do Poder Executivo, induzindo o povo brasileiro a um tratamento medicamentoso inadequado, sem base científica e, também, sem respaldo dos órgãos regulamentadores sanitários, pode estar ferindo a dignidade da pessoa humana, cláusula pétrea da CRFB.

Sabe-se que tais crimes são formais, sendo as: "infrações penais que preveem um resultado naturalístico, mas não exigem sua ocorrência para efeitos de reconhecimento da consumação. (...) o legislador antecipa a punição, não exigindo a produção naturalística do resultado previsto pelo tipo penal"¹⁰⁰. Assim, compreende-se que os crimes de responsabilidades elencados acima não necessitam o resultado danoso e lesivo saúde da população para que se consume, basta apenas o induzimento ao seu consumo, em outras palavras, basta disponibilizar o medicamento e colocar a população em risco.

Ainda, o artigo 9, item 7, da Lei nº 1.079 de 1950, prevê que é crime de responsabilidade "proceder de modo incompatível com a dignidade, a honra e o decoro do cargo". Fica evidente nas ações do Presidente da República um descompasso com a postura esperada. Não se trata da falta de empatia demonstrada com a tragédia, mas de induzir a população a negligenciar cuidados básicos para evitar contágio e, através do MS, estimular o uso de medicações profiláticas e curativas de eficácia não comprovada, ou, como no caso da hidroxiquina, de ineficácia demonstrada. Fica bastante sugestivo, no discurso do chefe do executivo nacional, a priorização do viés econômico no conjunto das ações e o descaso com a pandemia, ou seja, uma relativização negativa no valor da vida humana. Com isso, vale a pena ressaltar, que a CRFB, no seu artigo 85, dispõe sobre os crimes de responsabilidade que podem ser cometidos pelo Presidente da República ao dizer que: "são crimes de responsabilidade os atos do Presidente da República que atentem contra a Constituição Federal e, especialmente, contra: [...] *o cumprimento das leis* [...]; Parágrafo único: Esses crimes serão *definidos em lei especial*, que estabelecerá as normas de processo e julgamento".

O direito à saúde do povo brasileiro está previsto na CRFB, no artigo 196 que prevê: "*é direito de todos e dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação*", ou seja, ao dizer que é dever do Estado "reduzir o risco de doença", significa dizer que a introdução de medicamentos para o tratamento da COVID-19 deve ser feita de forma *responsável* e amparada pelas pesquisas científicas.

Para melhor tipificar o crime de responsabilidade previsto no inciso VII do artigo 85 da CRFB ("o cumprimento das leis"), o artigo 200 prevê a competência do SUS, ao dizer que: "ao sistema único de saúde compete, além de outras atribuições, nos termos da lei: controlar e fiscalizar procedimentos, produtos e substâncias de interesse para a saúde e participar da produção de medicamentos, equipamentos, imunobiológicos, hemoderivados e outros insumos; executar as ações de vigilância sanitária e epidemiológica, bem como

⁹⁹BRASIL. *Lei nº 1.979 de 1950*. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l1079.htm acesso em: 29 de agosto de 2020.

¹⁰⁰ GRECO, R. *Curso de Direito Penal*. 20º ed. Rio de Janeiro: Editora Impetus, 2018, p.114.

as de saúde do trabalhador [...]" , ou seja, segundo a norma constitucional a competência para tratar do uso da hidroxicloroquina no combate a COVID-19 é do SUS¹⁰¹.

Ainda, ressalta-se que a Recomendação nº 42 de 2020 do CNS, de 22 de maio de 2020, recomendou a suspensão imediata do medicamento e acionou o Ministério Público Federal para que tome as medidas necessárias para a suspensão do protocolo do Ministério da Saúde, dizendo que:

"considerando a divulgação das Orientações do Ministério da Saúde para manuseio medicamentoso precoce de pacientes com diagnóstico da COVID-19, orientando o uso de cloroquina e hidroxicloroquina associados a outros medicamentos para pacientes em sintomas leves de COVID-19, e que até o momento não existem evidências científicas robustas que possibilitem a indicação de terapia farmacológica específica, conforme afirmado nas próprias orientações do Ministério da Saúde".

Apesar do CFM autorizar o uso da hidroxicloroquina, em casos graves e apenas com rigoroso acompanhamento médico, o próprio Conselho também informou que não há tratamento seguro à base dessas drogas ao dizer que: "até o momento, não existem evidências robustas de alta qualidade que possibilitem a indicação de uma terapia farmacológica específica para a COVID"¹⁰², o Código de Ética do CFM prevê que no Capítulo I sobre os Princípios Fundamentais, item XXIV, que "A medicina será exercida com a utilização dos *meios técnicos e científicos* disponíveis que *visem aos melhores resultados*". Ou seja, por mais que houvesse expectativa promissora de que a hidroxicloroquina poderia resultar na cura da doença, as pesquisas científicas descartaram o medicamento e ainda demonstraram que há robustas evidências de risco de morte a cardiopatas, devido aos efeitos colaterais do medicamento.

Dessa forma ficou evidenciado que pode ter havido crime de responsabilidade com o novo Protocolo do dia 20 de maio de 2020, que ampliou as recomendações do uso da hidroxicloroquina para casos leves e de forma preventiva. O protocolo feriu normas da ANVISA, do CNS e da CONITEC. É pública a intervenção do Chefe de Estado brasileiro nesta política de protocolar o uso destes medicamentos de forma preventiva e ampla, mesmo após a comprovação científica de sua ineficácia e de seus riscos. Como prevê a CRFB, esta atitude, que contrariou as recomendações dos órgãos acima citados, por ferir a legislação vigente, é passiva de processo. Ao contrário do dito pelo próprio Chefe do Executivo, "eu sou a Constituição"¹⁰³, as normas que esta determina não são moldáveis à vontade de um dos Poderes da República. Como ilustra o Ministro do STF, Gilmar Mendes: "o fato de o Presidente ter tido quase sessenta milhões de votos, não o autoriza a descumprir a Constituição"¹⁰⁴.

¹⁰¹O Sistema Único de Saúde (SUS) é composto pelo Ministério da Saúde, Estados e Municípios. In: BRASIL. Sistema Único de Saúde (SUS): *estrutura, princípios e como funciona*. Disponível em: <http://www.saude.gov.br/sistema-unico-de-saude> acesso em 30 de maio de 2020.

¹⁰²BRASIL. *Tratamento de pacientes portadores da Covid-19 com cloroquina e hidroxicloroquina*. Disponível em: <https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4> acesso em: 28 de maio de 2020.

¹⁰³Folha de S. Paulo. *Eu sou a Constituição, diz Bolsonaro ao defender a democracia e liberdade um dia após ato pró-golpe militar*. Disponível em: <https://www1.folha.uol.com.br/poder/2020/04/democracia-e-liberdade-acima-de-tudo-diz-bolsonaro-apos-participar-de-ato-pro-golpe.shtml> acesso em: 04 de julho de 2020.

¹⁰⁴Estado de Minas Política. *Gilmar Mendes diz que 60 milhões de votos não autorizam Bolsonaro a descumprir a Constituição*. Disponível em: https://www.em.com.br/app/noticia/politica/2020/05/31/interna_politica,1152513/gilmar-stf-60-mi-votos-nao-autorizam-bolsonaro-descumprir-constituicao.shtml acesso em: 04 de julho de 2020.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Dessa forma, conclui-se que a hidroxicloroquina, apesar de ser droga eletiva no tratamento de diversas doenças, não apresenta resultados comprovadamente seguros no tratamento da COVID-19, sendo indicada nos protocolos internacionais mais confiáveis apenas em casos graves. Mesmo nesses casos, é utilizada por ausência de drogas específicas reconhecidamente ativas na doença. Nenhum desses protocolos recomenda o uso em casos leves, assintomáticos ou em profilaxia.

A ANVISA, cuja estrutura seguiu o modelo da *U.S.FDA Registration* dos Estados Unidos da América, principalmente no que tange à sua independência administrativa e financeira, ou seja, não possui dependência decisória ao Poder Executivo, não teve seu parecer acatado pelo MS. Cabe a esta autarquia a autorização para o uso de medicamentos e de suas finalidades; a decisão do MS, não amparada no parecer da ANVISA e contrária às sugestões do CNS e outros conselhos da área médica, além de colocar em risco a população, fere a legislação vigente sobre o tema.

Identificou-se que não há controvérsias, na legislação brasileira, sobre a importância da independência do órgão sanitário regulamentador. Esse entendimento é pacificado, tanto na doutrina quanto na legislação. Com isso, conclui-se como adequada a Recomendação nº 42 de 2020, do CNS, que recomendou a suspensão do medicamento e acionou o Ministério Público Federal, para que tome as medidas necessárias e adequadas, quanto a possível tentativa de intervenção do Chefe de Estado nas instituições de saúde no Brasil.

Estudo científico publicado em 16 de julho de 2020 pela Universidade de Oxford, realizado em 40 estados americanos e canadenses, dentro de normas técnicas aceitas internacionalmente, e corroborado por vários trabalhos em todo o mundo, demonstra a ineficácia do tratamento da Covid-19 com a hidroxicloroquina. Na esteira desse entendimento, no dia 17 de julho de 2020, a Sociedade Brasileira de Infectologia publicou nota instruindo a imediata interrupção de tratamentos à base de hidroxicloroquina para essa doença, pela ineficácia e aumento de riscos inerentes aos efeitos colaterais da droga. Esses resultados demonstram que há risco de ingerência inadequada do Governo Federal em ações que são prerrogativas da ANVISA e de entidades médicas. É preciso que a ciência seja ouvida como forma de preservação à vida, não bastando que se tomem medidas baseadas em “achismos”, pois saúde pública é um dos maiores bens que uma sociedade pode ter e preservar.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDER, P. E. *et al.* COVID-19 coronavirus research has overall low methodological quality thus far: *case in point for chloroquine/hydroxychloroquine*. *J. Clin. Epidemiol.* 123, 120–126 (2020).
- AKPOVWA, H. *Chloroquine could be used for the treatment of filoviral infections and other viral infections that emerge or emerged from viruses requiring an acidic pH for infectivity*. *Cell Biochem. Funct.* 34, (2016).
- ANDRADE, J. G. de. *A randomized clinical trial with high dose of chloroquine for treatment of Plasmodium falciparum malaria in Brazil*. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 34, 467–473 (1992).
- ASSAD, L. *Controvérsias, debates, disputas e farsas: a ciência não é feita por deuses*. (2013). Disponível em: <<http://www.comciencia.br/comciencia/index.php?section=8&edicao=92&id=1136>>. Acesso em: 15 de jun. de 2020.
- BANDEIRA DE MELLO, C. A. *Curso de Direito Administrativo*. 29º ed. São Paulo: Editora Malheiros (2011).

- BENTO, L. *Crítica ao "consenso" científico*. (2008). Disponível em: <<https://www.blogs.unicamp.br/discutindoecologia/2008/10/critica-ao-consenso-cientifico/>> acesso em: 15 de jun. de 2020.
- BHAGAVATHULA, A. S; ALDHALEEI, W. A; ROVETTA, A; RAHMANI, J. Vaccines and Drug Therapeutics to Lock Down Novel Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Clinical Trials. *Cureus* 12, e8342 (2020).
- BORGES, M. C; CASTRO, L. A; FONSECA, B. A. L. da. *Chloroquine use improves dengue-related symptoms*. Mem. Inst. Oswaldo Cruz 108, (2013).
- CARPENTER, A. et al. *COVID-19 Management and Arrhythmia: Risks and Challenges for Clinicians Treating Patients Affected by SARS-CoV-2*. Front. Cardiovasc. Med. 7, 1-5 (2020).
- CHOWDHURY, M. S; RATHOD, J; GERNSEIMER, J. A *Rapid Systematic Review of Clinical Trials Utilizing Chloroquine and Hydroxychloroquine as a Treatment for COVID-19*. Acad. Emerg. Med. 1-12 (2020). doi:10.1111/acem.14005.
- COATNEY, G. R. *Pitfalls in a discovery: the chronicle of chloroquine*. Am. J. Trop. Med. Hyg. 12, 121-128 (1963).
- CONANT, J. B. What Is Science? *Bull. Natl. Assoc. Second. Sch.* Princ. 34, 1950.
- CORTEGIANI, A; INGOGLIA, G; IPPOLITO, M; GIARRATANO, A; EINAV, S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care* 57, 279-283, 2020.
- COVEN, E. M.; MARINHOS, A. M. C. P. *Curso básico em vigilância sanitária*. Anvisa - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2015, p.08.
- DIB, Regina Paolucci El. *Fonoaudiologia baseada em evidências e o Centro Cochrane do Brasil*. Diagn Trat. 11, (2005).
- DOWALL, S. D. et al. *Chloroquine inhibited ebola virus replication in vitro but failed to protect against infection and disease in the in vivo guinea pig model*. J. Gen. Virol. 96, 3484-3492 (2015).
- FISCHER, F. *COVID-19 - was wir auf der Intensivstation beachten sollten*. Academic.Oup.Com 1-6 (2020). doi:10.1093/cid/ciaa237/5801998.
- GAO, J; TIAN, Z; YANG, X. Breakthrough: *Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies*. Biosci. Trends 14, 72-73 (2020).
- RAOULT, D. et al. *Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open- label non-randomized clinical trial*. IHU-Méditerranée Infection, Marseille, France. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.16.20037135v1.full.pdf> acesso em: 27 de maio de 2020.
- GBINIGIE, K; FRIE, K. *Should chloroquine and hydroxychloroquine be used to treat COVID-19? A rapid review*. BJGP Open bjgpopen20X101069 (2020). doi:10.3399/bjgpopen20x101069
- GÉRARD, A. et al. "Off-label" use of hydroxychloroquine, azithromycin, lopinavir-ritonavir and chloroquine in COVID-19: *A survey of cardiac adverse drug reactions by the French Network of Pharmacovigilance Centers*. Therapies (2020). doi:10.1016/j.therap.2020.05.002.
- GRECO, R. *Curso de Direito Penal*. 20º ed. Rio de Janeiro: Editora Impetus, 2018, p.114.
- HERNANDEZ, A. V; ROMAN, Y. M; PASUPULETI, V; BARBOZA, J. J; WHITE, C. M. Hydroxychloroquine or Chloroquine for Treatment or Prophylaxis of COVID-19: A Living Systematic Review. *Ann. Intern. Med.* M20-2496 (2020). doi:10.7326/M20-2496.
- HORBY, P; et al. Effect of Hydroxychloroquine in Hospitalized Patients with COVID-19: *Preliminary results from a multi-centre, randomized, controlled trial*. Yale. MedRxiv, 15 de julho de 2020. Disponível em: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.07.15.20151852v1.full.pdf+html> acesso em: 29 de julho de 2020.
- HUANG, X; WEI, F; HU, L; WEN, L; CHEN, K. *Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19*. Arch. Iran. Med. 23, (2020).

- JANKELSON, L; KARAM, G; BECKER, M. L; Chinitz, L. A; TSAI, M.C. QT prolongation, torsades de pointes, and sudden death with short courses of chloroquine or hydroxychloroquine as used in COVID-19: A systematic review. *Hear. Rhythm* (2020). doi:10.1016/j.hrthm.2020.05.008
- KANG, J. E; RHIE, S. J. Practice considerations on the use of investigational anti-COVID-19 medications: *Dosage, administration and monitoring*. *J. Clin. Pharm. Ther.* n/a, 1–7 (2020).
- KELLAND, K; SMOUT, A. *UK halts trial of hydroxychloroquine as 'useless' for COVID-19 patients*. Thomas Reuters, 5 de junho de 2020. Disponível em: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-hydroxychloroquine-idUSKBN23C1YM> acesso em: 29 de julho de 2020.
- KUMAR, A; SINGH, A; SHAIKH, A; SINGH, R. Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: *A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries*. *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 14, 241–246 (2020).
- LI, C. et al. *Chloroquine, a FDA-approved Drug, Prevents Zika Virus Infection and its Associated Congenital Microcephaly in Mice*. *EBioMedicine* 24, 189–194 (2017).
- LIU, W. et al. Efficacy and safety of antiviral treatment for COVID-19 from evidence in studies of SARSCoV-2 and other acute viral infections: *a systematic review and meta-analysis*. *CMAJ* 1–11 (2020). doi:10.1503/cmaj.200647
- LOPES, A. A. *Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica*. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 46, (2000).
- MARCO T. MEDINA, C; MONCADA, S. S. Hydroxychloroquine/ chloroquine as a treatment choice or prophylaxis for Covid-19 at the primary care level in developing countries: *A Primum non Nocere dilemma*. *J. Neurol. Sci.* 415, 116972 (2020).
- MAZUMDER, A. et al. *SARS-CoV-2 epidemic in India: epidemiological features and in silico analysis of the effect of interventions*. *F1000Research* 9, 315 (2020).
- MEHRA, M. R; DESAI, S. S; RUSCHIZKA, F; PATEL, A. N. *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis*. *The Lancet*, 22 de maio de 2020. Disponível em: [https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736\(20\)31180-6.pdf](https://www.thelancet.com/pdfs/journals/lancet/PIIS0140-6736(20)31180-6.pdf) acesso em: 27 de maio de 2020.
- MEHRA, M. R; DESAI, S. S; RUSCHITZKA, F; PATEL, A. N. *Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis*. *Lancet (London, England)* (2020). doi:10.1016/S0140-6736(20)31180-6
- MEO, S. A; KLONOFF, D. C; AKRAM, J. *Efficacy of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19*. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 24, 4539–4547 (2020).
- MONTESQUIEU. *O espírito das leis*. São Paulo: Editora Martins Fontes, 2000.
- MITJÀ, Oriol et al. *Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized-Controlled Trial*. Oxford University Press. 16 jul. 2020 Disponível em: <https://academic.oup.com/cid/article/doi/10.1093/cid/ciaa1009/5872589> acesso em: 29 de jul. de 2020.
- MIRANDA GONÇALVES, R. "La protección de la dignidad de la persona humana en el contexto de la pandemia del Covid-19". *Revista Justiça do Direito*. V. 34, n.2, p. 148-172, Mai./Ago. 2020.
- MIRANDA GONÇALVES, R. "La dignidad de la persona humana: *breve estudio comparado desde el derecho público*", en *A dignidade da pessoa humana. Entre a representatividade do significado jurídico e a efetividade no mundo da existência*, Curitiba: Editora Brazil Publishing, 2019.
- MIRANDA GONÇALVES, R. "La protección de la dignidad de la persona humana en el contexto de la pandemia del Covid-19", *Covid-19: Ambiente e Tecnología*, Ed. Univali, 2020, pp. 467-485

- NAKSUK, N; LAZAR, S; PEERAPHATDIT, T. B. Cardiac safety of off-label COVID-19 drug therapy: *a review and proposed monitoring protocol*. Eur. Hear. journal. Acute Cardiovasc. care 1–7 (2020). doi:10.1177/2048872620922784.
- PATIL, V. M; SINGHAL, S; MASAND, N. A systematic review on use of aminoquinolines for the therapeutic management of COVID-19: *Efficacy, safety and clinical trials*. Life Sci. 254, (2020).
- PATON, N. I; ABOULHAB, J. Hydroxychloroquine, hydroxyurea and didanosine as initial therapy for HIV-infected patients with low viral load: *Safety, efficacy and resistance profile after 144 weeks*. HIV Med. 6, 13–20 (2005).
- RODRIGO, C., FERNANDO, S. D; RAJAPAKSER, S. *Clinical evidence for repurposing chloroquine and hydroxychloroquine as antiviral agents: a systematic review*. Clin. Microbiol. Infect. (2020). doi:10.1016/j.cmi.2020.05.016
- ROQUES, P. *et al. Paradoxical effect of chloroquine treatment in enhancing chikungunya virus infection*. Viruses 10, 1–18 (2018).
- RUIZ-IRASTORZA, G; RAMOS-CASALS, M; BRITO-ZERON, P; KHAMASHT, M. A. *Clinical efficacy and side effects of antimalarials in systemic lupus erythematosus: a systematic review*. Ann. Rheum. Dis. 69, 20–28 (2010).
- SHAH, S; DAS, S; JAIN, A; MISRA, D. P; NEGI, V. S. A systematic review of the prophylactic role of chloroquine and hydroxychloroquine in coronavirus disease-19 (COVID-19). *Int. J. Rheum. Dis.* 613–619 (2020). doi:10.1111/1756-185X.13842
- SHIRYAEV, S. A. *et al. Repurposing of the anti-malaria drug chloroquine for Zika Virus treatment and prophylaxis*. Sci. Rep. 7, 1–9 (2017).
- SHUKLA, A. M; ARCHIBALD, L. K; WAGLE SHUKLA, A; MEHTA, H. J; CHERABUDDI K. Chloroquine and hydroxychloroquine in the context of COVID-19. *Drugs Context* 9, 1–8 (2020).
- SIMÕES, E. *Ex-chefe da Anvisa alerta para riscos de cloroquina contra Covid-19; diz que protocolo é "barbaridade"*. Reuters, 20 de maio de 2020. Disponível em: <https://br.reuters.com/article/idBRKBN22W2YS-OBRT> acesso em: 26 de maio de 2020.
- SKIPPER, MD *et al. Hydroxychloroquine in Nonhospitalized Adults With Early COVID-19*. 16 jun. 2020. Disponível em: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-4207> acesso em 28 de julho de 2020.
- TRIPAYHY, S; DASSARMA, B; ROY, S; CHABALALA, H; MATSABISA, M. G. A review on possible modes of action of chloroquine/hydroxychloroquine: *repurposing against SAR-CoV-2 (COVID-19) pandemic*. Int. J. Antimicrob. Agents 2, (2020).
- VINCENT, M. J. *et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread*. Virol. J. 2, 1–10 (2005).
- WANG, M. *et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro*. Cell Res. 30, (2020).
- WANG, L. F. *et al. Hydroxychloroquine-inhibited dengue virus is associated with host defense machinery*. J. Interf. Cytokine Res. 35, (2015).
- WENIGER, H; ORGANIZATION, W. H. *Review of side effects and toxicity of chloroquine / by H. Weniger*. (Geneva: World health Organization, 1979).
- WITTES, R. Adverse reactions to chloroquine and amodiaquine as used for malaria prophylaxis: *a review of the literature*. Can. Fam. Physician 33, (1987).
- YAN, Y. *et al. Anti-malaria drug chloroquine is highly effective in treating avian influenza A H5N1 virus infection in an animal model*. Cell Res. 23, 300–302 (2013).
- YAO, X. *et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Main point: Hydroxychloroquine was found to be more potent than chloroquine at inhibiting SARS-CoV-2 in vit*. Clin. Infect. Dis. 2, 1–25 (2020).