

A RESPONSABILIDADE DO MÉDICO NA PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E EXPERIMENTAIS¹

Heloá da Conceição Nunes²

Resumo: O presente trabalho objetiva propor reflexão e fomentar o debate acerca da responsabilidade médica na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais, visto que o tema é pouco debatido na doutrina, e praticamente inexistente na jurisprudência brasileira, apesar de sua enorme relevância no cotidiano. A partir da análise da doutrina e de normas legais, procura-se estabelecer – mas não exaurir – as possibilidades em que o médico poderia ser responsabilizado ética, civil ou penalmente, em decorrência do tipo de prescrição ora estudada. Para tanto, é necessário rememorar os ensinamentos da Bioética e dos Direitos Humanos no surgimento da autonomia do paciente, do consentimento informado, e dos ditames éticos que devem permear a pesquisa com seres humanos. A partir de então, busca-se brevemente adentrar aos institutos da responsabilidade ética, civil e penal, e em que pontos desses institutos é possível, a depender do caso concreto, responsabilizar o médico pela prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais. No entanto, também são apontados outros possíveis responsáveis no caso dessas prescrições. Para demonstrar como o tema está em voga, projetos de lei que versam sobre a matéria são trazidos ao conhecimento do leitor para corroborar a necessidade de maior debate doutrinário

¹ O presente texto é uma adaptação do artigo científico apresentado ao programa de Pós-Graduação do Centro Universitário FAMETRO e do Curso CPJUR, como requisito parcial à obtenção do grau de especialista em Direito Médico, Hospitalar e da Saúde.

²Mestranda em Bioética, Ética Aplicada e Saúde Coletiva pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (PPGBIOS/UFRJ). Pós-graduada em Direito Médico, Hospitalar e da Saúde pelo Centro Preparatório Jurídico em parceria com o Centro Universitário FAMETRO (CPJUR/FAMETRO). Advogada.

acerca desse tipo de prescrição, para subsidiar tomadas de decisões justas, seja no âmbito Legislativo, seja no âmbito Judicial. Conclui-se firmando entendimento de que é possível que o médico seja responsabilizado nas três esferas estudadas em decorrência da prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais, desde que, na análise do caso concreto, alguns requisitos não sejam observados pelo prescritor.

Palavras-Chave: Prescrições. Uso Off-Label. Drogas em Investigação. Responsabilidade Médica. Ética Médica.

THE PHYSICIAN'S RESPONSIBILITY IN THE PRESCRIPTION OF *OFF-LABEL* AND EXPERIMENTAL MEDICINES.

Abstract: The present work aims to propose reflection and encourage debate about medical responsibility in the prescription of off-label and experimental drugs, since the topic is little debated in doctrine, and practically non-existent in Brazilian jurisprudence, despite its enormous relevance in everyday life. Based on the analysis of the doctrine and legal norms, an attempt is made to establish – but not to exhaust – the possibilities in which the physician could be held ethically, civilly or criminally liable as a result of the type of prescription studied. Therefore, it is necessary to recall the teachings of Bioethics and Human Rights in the emergence of patient autonomy, informed consent, and the ethical dictates that must permeate research with human beings. From then onwards, it is briefly sought to enter the institutes of ethical, civil and criminal responsibility, and at what points in these institutes it is possible, depending on the specific case, to hold the physician responsible for the prescription of off-label and experimental drugs. However, other possible culprits in the case of these prescriptions are also pointed out. To demonstrate how the topic is in vogue, Bills that deal with the subject are brought to the attention of the reader to corroborate the need for

greater doctrinal debate about this type of prescription, to support fair decision-making, whether in the Legislative or Judicial scope. It concludes by stating the understanding that it is possible for the physician to be held responsible in the three spheres studied as a result of the prescription of off-label or experimental drugs, provided that, in the analysis of the specific case, some requirements are not observed by the prescriber.

Keywords: Drug Prescriptions. Off-Label Use. Drugs Investigational. Medical Liability. Medical Ethics.

Sumário: Introdução. 1 Conceitos Básicos: A interseção entre bioética, autonomia e consentimento. 1.1 Bioética e a relação médico-paciente. 1.2 A autonomia do médico e do paciente. 1.3 Consentimento informado. 2 Medicamentos *off-label* e experimentais. 2.1 Medicamento *off-label*. 2.2 Medicamento experimental. 3 Responsabilidade médica e a prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais. 3.1 Responsabilidade ética e administrativa. 3.2 Responsabilidade civil. 3.3 Responsabilidade penal. 3.3.1 Homicídio. 3.3.2 Lesão corporal. 3.3.3 Constrangimento ilegal. 3.3.4 Charlatanismo. 3.3.5 Coação irresistível, obediência hierárquica e omissão. 4 Outros responsáveis. 5. Projetos de lei. Conclusão. Referências doutrinárias.

INTRODUÇÃO



presente artigo visa discutir o tema da responsabilidade médica - ética, cível e penal - na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais, tendo em vista que os médicos possuem autonomia na prescrição de tratamentos e medicamentos que sejam mais adequados à enfermidade do paciente. Porém, nem sempre existe um medicamento autorizado especificamente para determinada doença. Assim, os médicos prescrevem

aqueles que foram originalmente registrados para tratar determinada patologia, mas que vêm, com base em evidência científica, apresentando boa resposta terapêutica para outra doença que não consta em sua bula – a chamada prescrição *off-label*.

Em determinados casos, devido à inexistência de tratamento ou o esgotamento de alternativas terapêuticas para a patologia do paciente, no Brasil, é permitido aos médicos, pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), a indicação de tratamentos experimentais, desde que seguindo as normas regulamentadoras, e com a devida informação e esclarecimento ao paciente sobre os riscos do tratamento, devendo obter seu consentimento para tal.

Ocorre que, a autonomia do médico na prescrição, e a autonomia do paciente na adesão ao tratamento, não são os únicos pontos que devem ser observados nesse tipo de prescrição. Ante a falta de evidências científicas que corroborem a prescrição médica (ainda que *off-label*), e ante a ausência de informação clara e precisa ao paciente sobre os riscos do tratamento (ainda que experimental), a autonomia de ambos em prescrever e aderir ao tratamento, respectivamente, pode não ser suficiente para evitar que o médico seja responsabilizado caso o paciente sofra algum dano em decorrência da prescrição. Desse modo, faz-se necessário o estudo e debate do tema por parte da doutrina para delimitar em quais hipóteses seria possível discutir a responsabilização do médico – ética, cível e penal - na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais.

Como hipóteses, sugere-se que pode haver ou não responsabilização do médico pela prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais em algumas ou nenhuma esfera, a depender: i) do exercício da autonomia do paciente e seu consentimento livre e esclarecido sobre a adesão à prescrição; ii) o exercício do dever de informar ao paciente com clareza sobre a condição da prescrição e seus riscos; iii) o conhecimento baseado em evidências científicas do médico para prescrição e sua boa-

fê; iv) a intervenção de terceiros (hospitais, superiores ou defeito do medicamento) na prescrição médica e seus efeitos.

Nesse sentido, o objetivo geral do presente trabalho é identificar – mas não exaurir - as hipóteses de responsabilização (ou não) do médico na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais. Para tanto, ao longo dos capítulos foram estabelecidos objetivos específicos, quais sejam: a) demonstrar o papel da bioética na responsabilização do médico a partir do protagonismo da autonomia, da relação médico-paciente e do consentimento informado; b) definir os conceitos de medicamento *off-label* e medicamento experimental; c) descrever as causas de responsabilização do médico no âmbito ético, civil e penal, e sua possibilidade (ou não) nos casos de prescrição *off-label* e experimental; d) indicar outros possíveis responsáveis no caso de dano advindo desse tipo de prescrição.

Justifica-se o presente trabalho pelo fato de serem, a prescrição de medicamentos *off-label* e de medicamentos experimentais, temas pouco abordados pela doutrina - apesar de muito recorrentes na prática médica (em especial a prescrição *off-label*) -, e, ao menos no Brasil, a legislação só os aborda de maneira específica no que tange aos aspectos sanitários.

No entanto, esse tipo de prescrição tem potencial para ser debatida nos Tribunais na análise da responsabilização do médico. E, após recentes notícias sobre hospitais incentivando médicos a prescreverem medicamentos *off-label* e realizarem experimentação³ com pacientes internados com covid-19, acredita-se

³Comissão de Ética em Pesquisa diz que nebulização com cloroquina em Manaus é experimento clandestino. G1. Disponível em: <<https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2021/04/16/comissao-de-etica-em-pesquisa-diz-que-nebulizacao-com-cloroquina-em-manaus-e-experimento-clandestino.ghtml>>. Acesso em: 07 nov. 2021. Cidade no Amazonas foi ‘palco’ para uso de remédio não autorizado contra a Covid-19. Extra. Disponível em: <<https://extra.globo.com/noticias/brasil/cidade-no-amazonas-foi-palco-para-uso-de-remedio-nao-autorizado-contra-covid-19-rv1-1-25203605.html>>. Acesso em: 07 nov. 2021.

‘Cobaias’ da proxalutamida: como o Brasil entrou no que pode ser uma das infrações éticas mais graves da história. El País. Disponível em:

que muitos casos chegarão ao Poder Judiciário⁴.

Cumprе frisar que o tema ainda não é regulamentado de modo específico pela legislação brasileira, mas há no país projeto de lei (PL 1.613/21) no sentido de autorizar o uso de medicamentos *off-label* no Sistema Único de Saúde (SUS), e em maio de 2021 fora proposto e posteriormente retirado de pauta projeto de lei (PL 1.1912/21) que visava alteração no Código Penal para tornar crime a prescrição de medicamentos *off-label*, cuja pena imputada ao profissional poderia variar de seis meses a dois anos de detenção e multa.

Desse modo, justifica-se a necessidade de o tema ser mais debatido na doutrina para que se possa estabelecer, em co-tejo com a legislação pátria e as normas éticas do CFM, em quais hipóteses e em quais esferas o médico poderá (ou não) ser responsabilizado pela prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais.

Em relação à metodologia, trata-se de pesquisa exploratória, com abordagem qualitativa, cuja finalidade é aplicada. Para o delineamento da mesma, foram eleitos os procedimentos bibliográfico e documental, compostos por artigos, doutrina, jurisprudência, legislação e normas regulamentadoras sobre o tema.

Para compreender o estado da arte, fora realizada busca nas bases de dados LILACS, MEDLINE e ColecionasUS (via BVS); MEDLINE (via PUBMED), EMBASE e SCIELO.

<<https://brasil.elpais.com/brasil/2021-10-14/a-promessa-de-cura-para-a-covid-19-que-pode-se-tornar-uma-das-infracoes-eticas-mais-graves-da-historia.html>>. Acesso em: 07 nov. 2021.

⁴ Para o presente trabalho, optou-se pela grafia “covid-19”, conforme orientação da Academia das Ciências de Lisboa: “A Organização Mundial da Saúde (OMS) usa o termo com maiúsculas seguindo as diretrizes da Classificação Internacional de Doenças (CID-10). No entanto, caso tenha necessidade de empregar este termo, recomenda-se o seu uso com minúscula, uma vez que se trata de um nome comum de uma doença, e não de um nome próprio: covid-19, e não Covid-19. Também se dá preferência ao seu emprego no feminino (a doença): a covid-19. Um outro termo sinónimo também pode ser usado: doença por coronavírus.”.

Os *descritores* (em *itálico*) e termos alternativos para busca em português foram retirados do DeCS, e os *descritores* e termos alternativos correspondentes em inglês foram retirados do MeSH. A partir desses, foram construídas as seguintes chaves de busca:

BVS: ("*Responsabilidade civil*") OR ("*responsabilidade penal*") OR ("*responsabilidade pela informação*" OR "dever de informar") OR ("*ética médica*") AND (*prescrições* OR "prescrição médica") AND ("*uso off-label*") OR ("*drogas em investigação*" OR "medicamento experimental") AND (fulltext:("1") AND db:("MEDLINE" OR "LILACS" OR "coleccionaSUS") AND la:("en" OR "es" OR "pt")) AND (year_cluster:[2011 TO 2021]);

PUBMED: ((((((*'legal liability'*) OR (*'medical information'*)) AND (*'ethics, medical'*)) AND (prescription)) OR ('off label drug use')) OR ('off label drug use')) AND ('new drug')). Filtros aplicados: Texto completo livre, Texto completo, nos últimos 10 anos, Inglês, Português, Espanhol.

EMBASE: ((*'legal liability'* OR 'medical information') AND '*ethics, medical*':au AND prescription OR 'off label drug use'/exp OR 'off label drug use') AND ('new drug'/exp OR 'new drug') AND [2011-2021]/py.

SCIELO: ("*prescrições médicas*") OR ("dever de informar") OR ("*uso off-label*") OR ("*drogas em investigação*" OR "medicamento experimental") período de 2011 a 2021.

Ao todo, foram encontrados 903 artigos. Após a utilização dos critérios de exclusão (opiniões, suplementos, artigos incompletos e que não pudessem relacionar a responsabilização do médico com a prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais, nem relacionar esse tipo de prescrição às questões adjacentes de autonomia e consentimento informado), foram selecionados 129 para a leitura de resumos.

Após essa fase, 50 artigos foram selecionados para leitura completa, e, após a exclusão dos duplicados (06), constatou-

se que apenas 12 abordavam, em maior ou menor grau, a responsabilidade do médico na prescrição, mas somente 06 se referiam especificamente a medicamentos *off-label* ou experimentais. Cumpre frisar que outros artigos científicos de conhecimento prévio da autora, e outros que foram descobertos a partir da leitura do material selecionado, também foram utilizados.

1 CONCEITOS BÁSICOS: A INTERSEÇÃO ENTRE BIOÉTICA, AUTONOMIA E CONSENTIMENTO

Não há pretensão neste artigo de traçar a evolução histórica ou elaborar tese acerca da bioética e suas correntes. No entanto, não é possível abordar de maneira coerente o tema proposto sem antes tecer breves considerações sobre a bioética e sua importância para a discussão da responsabilidade do médico na prescrição de medicamentos, especialmente no que tange aos princípios da autonomia e do consentimento.

Em que pese não haver consenso sobre o fenômeno da bioética, nem um conceito unívoco para tal, majoritariamente os autores americanos a classificam como uma ética aplicada (ALBUQUERQUE, 2011, p. 26-27). Ainda que haja divergência sobre quem cunhou primeiro o neologismo “bioética” - Fritz Jahr, em seu “Bioética: uma revisão do relacionamento ético dos humanos em relação aos animais e plantas.” de 1927, ou Van Rensselaer Potter em seus “Bioethics, science of survival”, de 1970 e “Bioethics: bridge to the future”, de 1971 (PESSINI, 2013) – fato é que Potter é considerado, pela maioria, como pai da bioética.

Pessini, na introdução à edição brasileira de “Bioética: Ponte para o futuro” (POTTER, 2016, p. 13), afirma que Potter define a bioética como uma “ciência da sobrevivência humana”, uma ponte entre as ciências biológicas e a ética, da qual depende a sobrevivência da espécie humana. Para Potter, era necessário emergir uma nova sabedoria que demonstrasse como usar o conhecimento, a fim de melhorar a qualidade de vida e a sobrevivência humana. Para tanto, só a ciência em si era insuficiente,

por isso o autor chamou de *bioética* a junção dos dois fatores principais na construção da nova sabedoria: o conhecimento biológico e os valores humanos (POTTER, 2016, p.27). Em suas palavras, “Somente pela combinação do conhecimento das ciências e das humanidades nas mentes humanas individuais é que poderemos esperar construir uma ‘ponte para o futuro’.” (POTTER, 2016, p. 74).

Ainda que o conceito de bioética como conhecido hoje só tenha começado a despontar na década de 1970, seu âmago já estava presente pelo menos desde o Código de Nuremberg, de 1947, originado a partir do julgamento das atrocidades cometidas durante a Segunda Guerra Mundial, notadamente as pesquisas em seres humanos conduzidas nos campos nazistas (ALBUQUERQUE, 2011, p. 17).

Após a Segunda Guerra Mundial, foi estabelecida internacionalmente a proteção e promoção da dignidade da pessoa humana e os direitos humanos, sendo a Declaração Universal dos Direitos Humanos, de 1948, um dos principais documentos nesse sentido, e também um dos instrumentos que baliza as noções de bioética. Nesse sentido, dispõe Albuquerque que “Ao se perquirir qual é a relação entre bioética e direitos humanos infere-se logo da ambientação originária de ambos, movimentos sociais intimamente entrelaçados com um princípio comum, a dignidade da pessoa humana.” (ALBUQUERQUE, 2011, p. 18).

Após esses marcos históricos, a forma de tratar o paciente e o participante de pesquisa começou a mudar. O Código de Nuremberg estabeleceu, pela primeira vez, normas internacionais para realização de pesquisas com seres humanos. Dentre elas destacam-se o consentimento voluntário, livre e esclarecido, e a autonomia⁵.

Mais adiante, em 1964, foi criada a Declaração de Helsinque, outro documento internacional que estabelece princípios éticos para pesquisas com seres humanos. Nesse, resta expresso

⁵ Vide tópicos 1 e 9 do Código de Nuremberg.

o dever do médico para com a saúde de seus pacientes, e também é reiterada a importância do consentimento informado, livre e esclarecido⁶, além de abordar os procedimentos experimentais, e estabelecer os contornos éticos da pesquisa clínica combinada com cuidados médicos.

Em 1978, mais um instrumento importante na evolução da autonomia do paciente e respeito ao ser humano foi criado, o Relatório de Belmont, “[...] que apresentava os princípios éticos que deveriam guiar toda experiência com seres humanos, isto é, a beneficência, o respeito pela pessoa e a justiça.” (DURAND, 2014, p. 42).

Em que pese tanto o Código de Nuremberg quanto a Declaração de Helsinque versarem, ainda que minimamente, sobre princípios básicos daquilo que na década de 1970 seria chamado de bioética, a primeira norma internacional que trata especificamente sobre a mesma surgiu em 2005. Nessa data, foi estabelecida a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH), que enaltece a dignidade da pessoa humana e a promoção dos direitos humanos, e estabelece, dentre outros, a autonomia e o consentimento oficialmente como princípios bioéticos, que devem ser levados em consideração não só no âmbito biomédico e biotecnológico, mas também nos campos ambiental, sanitário e social⁷.

Quando do surgimento da DUBDH, algumas correntes bioéticas já estavam consolidadas ao redor do mundo. Dentre todas, a que talvez seja a mais conhecida e difundida é a da bioética por princípios, idealizada por Beauchamp e Childress, que em seu livro *Princípios de Ética Biomédica*, apresentam 04 princípios (autonomia, não-maleficência, beneficência e justiça), que representam uma guinada na relação médico-paciente, haja vista que essa corrente prima pela autonomia e consentimento do paciente já na década de 1970, quando fora lançada a primeira

⁶ Vide tópicos 2, 23 e 28 da Declaração de Helsinque.

⁷ Vide art. 1, da DUBDH.

edição.

A corrente da bioética por princípios é voltada prioritariamente para a proteção do paciente em sua relação com o médico assistente. Nesse contexto, o consentimento informado insere-se dentro da autonomia do paciente. Aduzem os autores que não há um conceito unívoco de autonomia, por esse ser construído a partir de várias ideias, mas para sua teoria, consideram essencial distinguir a autonomia pessoal da autorregulação política, sendo a autonomia “[...] a regulação pessoal de si, livre, sem interferências externas que procuram controlar, e sem limitações pessoais, como uma compreensão inadequada, que impedem de fazer uma escolha.” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1999, p. 113-114, tradução nossa⁸).

Dentro dessa concepção de autonomia, destaca-se o consentimento informado, concentrando-se os autores mais na escolha autônoma que na capacidade de autogovernar-se, pois entendem que nem sempre quem tem capacidade de autogoverno consegue exercê-la, visto que “Uma pessoa autônoma que assina um termo de consentimento sem lê-lo ou entendê-lo é capaz de agir com autonomia, mas desta vez não o fez.” (BEAUCHAMP; CHILDRESS, 1999, p. 114, tradução nossa⁹).

O surgimento da bioética, a evolução dos direitos humanos, e a adoção dos institutos da autonomia e do consentimento informado, mudaram completamente a relação médico-paciente, e impuseram uma nova ordem aos tratamentos de saúde como um todo. Desse modo, não há como tratar da responsabilidade do médico pela prescrição sem antes compreender, ainda que minimamente, esses dois pressupostos bioéticos que devem, de modo preponderante, pautar a relação médico-paciente.

⁸No original: “[...] la regulación personal de uno mismo, libre, sin interferencias externas que pretendan controlar, y sin limitaciones personales, como por ejemplo una comprensión inadecuada, que impidan hacer una elección.”.

⁹No original: “Una persona autónoma que firma un informe de consentimiento sin leerlo o entenderlo está capacitado para actuar autónomamente, pero en esta ocasión no lo ha hecho.”.

1.1 BIOÉTICA E A RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE

O Juramento Hipocrático, que rege a relação entre médico e paciente, determina que o médico deve considerar a saúde do doente sua primeira preocupação. Contudo, durante muitos anos prevaleceu uma relação de confiança entre ambos no qual o médico era dotado de supremacia em relação ao paciente, que dificilmente questionava suas decisões. Mas, com o decorrer dos anos, esse modelo paternalista foi sendo substituído por uma relação em que o paciente passa a ser o cliente/usuário e o médico o prestador de serviços (TOMÉ, 2020, p. 74-76).

Nesse sentido, discorre Durand (2014, p.38) que a mudança na relação médico-paciente, além de dotar esse último de uma maior responsabilidade, introduziu novos personagens com voz ativa nas tomadas de decisão em saúde – posto que até então era o médico que dominava a cena – e isso foi um fator determinante no surgimento e contínuo desenvolvimento da bioética. Leciona Dantas que:

A relação médico *x* paciente tem um de seus pilares atuais no dever de informar, mais precisamente, na obrigação de o médico prestar ao enfermo, ou a quem por ele responde, todas as informações possíveis para que este possa exercer direito seu, amparado em um dos princípios bioéticos mais importantes, o da autonomia, ou seja, a possibilidade de dispor de seu próprio destino, decidindo que tratamento irá (se) permitir, embasado em informações claras e precisas sobre os riscos e benefícios possíveis, advindos de sua decisão. (DANTAS, 2021, p.111-112).

Oliveira Alves (2015) defende que o dever de informar é um processo de comunicação contínuo, que além de melhorar a qualidade da assistência médica, fortalece a relação médico-paciente. Para o autor, o objetivo do dever de informar e do consentimento informado é obter uma decisão prudente - e isso não se confunde com decisão correta -, por meio da autonomia do indivíduo.

1.2 A AUTONOMIA DO MÉDICO E DO PACIENTE

Na perspectiva jurídica, a dignidade da pessoa humana não está inserida apenas nos tratados internacionais. No Brasil, ela configura um dos fundamentos da República¹⁰, e assume caráter central em relação a outros princípios, uma espécie de guia para a interpretação das demais normas jurídicas (SCHREIBER, 2019, p.124). E diferente não seria em relação à interpretação da autonomia.

No Direito Civil brasileiro, percebe-se a possibilidade de exercício da autonomia em diversas frentes. Em relação às questões de saúde, há norma específica no Código Civil de 2002 que trata tanto sobre autonomia quanto consentimento, ao dispor que “Art. 15. Ninguém pode ser constrangido a submeter-se, com risco de vida, a tratamento médico ou a intervenção cirúrgica.”.

Schreiber (2019, p. 78), ao discorrer sobre os elementos de interpretação da norma jurídica, dispõe que o artigo supra não deve ser interpretado de modo literal – o que levaria ao entendimento de que, se não houver risco de vida, a pessoa pode ser constrangida a se submeter ao tratamento. Deve-se, segundo o autor, interpretar referido artigo “[...] como uma norma que proíbe o tratamento médico compulsório em regra, haja ou não risco de vida.”, sob pena de, se assim não for, incorrer em uma interpretação contrária à própria noção de dignidade da pessoa humana, consagrada constitucionalmente.

Nesse sentido, o médico não pode obrigar o paciente a aderir ao medicamento prescrito, deve-se respeitar a autonomia desse paciente, e essa será exercida por meio do seu consentimento livre e esclarecido em aceitar o medicamento *off-label*, ou se sujeitar a tratamento com medicamento experimental.

Na doutrina, há quem defenda a autonomia do paciente na recusa de tratamento, que deve ser respeitada pelo médico,

¹⁰ Vide art. 1º, III, da Constituição da República Federativa do Brasil, 1988.

ainda que contra evidências científicas, desde que seja uma decisão livre e esclarecida (DANTAS, 2021, p. 122). Mas há também quem considere que o ato arbitrário não se encontra no tratamento que fora prescrito, mas no modo que o paciente o recusa, dando a entender que, se o tratamento é prescrito com vistas a evitar perigo iminente e que não possa ser evitado de outro modo, não deveria ser passível de punição (FRANÇA, 2014).

Em relação à autonomia médica, Martins (2019) dispõe que a liberdade terapêutica que possuem os médicos, legítima, em parte, a prescrição *off-label* – não podendo, no entanto, sua decisão ser motivada por questões econômicas ou por ordens de seu empregador. Caso a prescrição seja imposta por terceiros ao médico, ocorrerá a violação ao seu direito à autonomia e liberdade profissional previstos no Código de Ética Médica (CEM). No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) não detém competência legal para legislar sobre a prescrição médica, logo, não pode estabelecer critérios para a prática clínica, mas a legalidade da prescrição de medicamentos *off-label* não é impeditivo para que a Agência utilize outros meios de intervenção, dentro de sua competência (NOBRE, 2013).

O CEM dispõe de diversos artigos e princípios que visam resguardar a autonomia médica da ingerência de terceiros, e conferir ao médico, dentro dos ditames éticos e legais, a liberdade profissional – incluída a objeção de consciência, dentro dos limites estabelecidos - para exercer a *lex artis*.

Entende-se que o respeito à autonomia do paciente, por meio do consentimento informado, livre e esclarecido, é um dos elementos imprescindíveis para se atestar a licitude da prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais, e um dos elementos que irá respaldar a autonomia do médico, como será abordado ao longo do presente artigo.

1.3 CONSENTIMENTO INFORMADO

Cumprido esclarecer, no âmbito jurídico, a interpretação conferida ao consentimento informado que decorre ainda do art.15, do Código Civil. Como aventado, interpretando-se o artigo da forma correta – que não a literal -, tem-se a necessidade de se obter o consentimento informado do paciente antes de sua submissão ao tratamento médico ou intervenção cirúrgica. O consentimento informado é a via pela qual o paciente exerce sua autonomia, mas só pode ser corretamente prestado caso o médico exerça de maneira clara e precisa o seu dever de informar. Segundo Tomé (2020, p. 89) “A informação é imprescindível para impedir danos à vida e à saúde do paciente, além de possibilitar o consentimento voluntário e livre.”

De acordo com Schreiber (2019, p.137), “Somente em casos excepcionalíssimos, resultantes da ponderação com outros interesses constitucionalmente protegidos, poderá haver a submissão da pessoa a tratamento médico compulsório.”. Assim, a regra é que haja o consentimento informado do paciente para sua adesão ao tratamento medicamentoso prescrito, e sua não observância será fundamental para determinar a responsabilização do médico pela prescrição.

Tendo em vista que no Brasil também se aplica à relação médico-paciente o Código de Defesa do Consumidor (CDC), importante destacar, como assevera Gonçalves (2013, p.265), que o dever de informar é imposição legal contida no art. 6º, III e art.31, de referido código, devendo, portanto, ser observado pelo médico, para além da imposição ética-moral. Ressalta ainda o autor que, inserido no dever de informar, está o dever de o médico se manter informado em relação ao progresso científico:

O aludido dever abrange o de se informar o médico acerca do progresso da ciência e sobre a composição e as propriedades das drogas que administra, bem como sobre as condições particulares do paciente, realizando, o mais perfeitamente possível, a completa anamnese.

Integra ainda o grupo dos deveres de informação o de orientar o paciente ou seus familiares a respeito dos riscos existentes, no tocante ao tratamento e aos medicamentos a serem

indicados. (GONÇALVES, 2013, p. 265-266).

Nesse sentido, percebe-se a importância do correto exercício do dever informacional por parte do médico, que pode implicar diretamente no resultado de sua responsabilização na prescrição dos medicamentos ora estudados. Como afirma Tomé (2020, p. 89) o dever do médico de informar corretamente é “[...] uma fonte segura de prevenção de responsabilidade civil, quando utilizado de maneira adequada.”

Bobbio, que se debruça sobre a questão do uso excessivo de medicamentos, também reafirma a necessidade e importância da informação no tratamento, tanto do médico quanto do paciente, sendo que aquele tem o dever de se formar adequadamente (em relação às técnicas e evidências científicas), a fim de informar este para exercer sua autonomia:

Uma vez documentada a carência comunicativa e constatada a insatisfatória informação que os pacientes recebem e compreendem, torna-se claro que existem amplas oportunidades para melhorar o processo e a qualidade da aprovação que os pacientes devem fornecer antes de se submeterem a uma intervenção. Falamos do assim chamado *consentimento informado*, um ato crucial para criar a consciência dos riscos e dos benefícios de um procedimento, mas que, frequentemente, se limita a um processo burocrático: assinar um papel em que estão listados todos os possíveis riscos do procedimento, para evitar eventuais contestações do paciente não satisfeito com as possíveis complicações. (BOBBIO, 2020, p.55, grifo nosso).

Estudos apontam que o termo de consentimento informado (TCI) possui grande peso nos processos judiciais de erro médico. Nos casos consultados, a taxa de condenação foi de 49% contra 51% de absolvição. Dessas, 39% se deram pela devida aplicação do TCI. Já nas condenações, 50% ocorreram justamente pela falta do termo de consentimento. Declararam ainda os autores que “[...] a falta do TCI é vista pelo Judiciário como negligência profissional, mesmo que não haja erro de técnica.” (MANZINI; MACHADO FILHO; CRIADO, 2020).

Dantas (2021, p.117) faz diferenciação entre o consentimento informado e o que o autor chama de *escolha esclarecida*,

definida como o procedimento em que o paciente é dotado de todos os elementos para que compreenda a indicação médica, e possa, dessa forma, tomar sua decisão, aderindo ou não a indicação do profissional. Para o autor, tal procedimento engloba o consentimento informado, mas com ele não se confunde. A *escolha esclarecida* é a situação em que é exercida a autonomia do paciente, após o cumprimento do dever de informação imposto aos médicos pelas normas éticas e legais. Desse modo, é possível afastar a responsabilização civil por descumprimento do dever informacional, que não seria facilmente afastada caso o consentimento informado – sem esclarecimento – fosse tomado isoladamente (DANTAS, 2021, p. 138-139).

Assim, resta demonstrada a importância do dever de informar imposto ao médico na obtenção do consentimento informado – livre e esclarecido – do paciente, respeitando sua autonomia, para a prática de atos médicos (a exemplo da adesão às prescrições de medicamentos). A não observância dessa obrigação é capaz de ensejar a responsabilização do prescriptor, como será demonstrado nos capítulos seguintes.

2 MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E EXPERIMENTAIS

Para que se possa estabelecer critérios acerca da responsabilização do médico na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais, antes é necessário delimitar corretamente essas duas formas de uso de medicamentos, ainda confundidas por muitos, inclusive em algumas decisões judiciais.

Desse modo, busca-se encontrar, dentro das normas regulamentadoras nacionais, a definição oficial desses medicamentos, bem como apresentar ao leitor suas possibilidades e requisitos de uso.

2.1 MEDICAMENTO *OFF-LABEL*

Imperioso frisar que o medicamento em uso *off-label* apenas não foi registrado pela agência reguladora do país para a indicação feita pelo médico, mas possui evidência científica para essa prescrição. Ou seja, não se deve confundir, na prescrição *off-label*, a ausência de registro no país com ausência de evidência científica. Em havendo ausência de evidência científica não se pode falar em uso *off-label*.

De acordo com o art.2º, XXI, da RDC nº 406/2020, da ANVISA, compreende-se o uso *off-label* como “[...] o uso intencional em situações divergentes da bula de medicamento registrado na Anvisa, com finalidade terapêutica e sob prescrição. Pode incluir diferenças na indicação, faixa etária/peso, dose, frequência, apresentação ou via de administração.”. O art.29 de referida resolução dispõe que as informações de segurança de casos individuais de uso de medicamentos *off-label* devem ser inseridas nos bancos de dados de farmacovigilância dos detentores de registro de medicamento.

Em muitos países ainda não há regulamentação específica para prescrição de medicamentos *off-label*, como é o caso do Brasil e de alguns países da União Europeia. No entanto, em determinadas nações como Estados Unidos, Canadá e Austrália, uma vez que o medicamento é aprovado pela agência reguladora, o médico não fica adstrito a prescrevê-lo conforme a bula (BORYSOWSKI; EHNI; GÓRSKI, 2019).

Estudo americano aponta que a prescrição *off-label* corresponde entre 10 a 20% das prescrições (FUREY; WILKINS, 2016). Sá e Ferreira esclarecem, no entanto, que na maior parte das prescrições, o uso do medicamento *off-label* decorre da extrema necessidade do caso, visto não haver outra opção terapêutica indicada ao paciente, “Nessas situações, a prescrição *off-label* não é uma faculdade médica, mas, sim, a única alternativa minimamente viável para o tratamento de saúde.” (SÁ; FERREIRA, 2019).

De fato, para alguns grupos em que há dificuldade na

realização de ensaios clínicos, não há outra alternativa a não ser a prescrição do medicamento *off-label*, como é o caso da pediatria e dos portadores de doenças raras (CARNEIRO; COSTA, 2013). A exemplo, estudos apontam que mais da metade das prescrições em pediatria são *off-label* (GHINEA; *et al.*, 2012).

Muito se discute sobre a sua legalidade e os problemas que podem ser gerados pelo seu uso indiscriminado, dentre eles a violação do "padrão ouro" da pesquisa, qual seja, a realização de ensaios clínicos, reunidos todos os requisitos estabelecidos para aprovação de determinado medicamento (DROGOVOZ, *et al.*, 2021).

Sobre sua licitude, "A prescrição *off label* pode ser lícita ou ilícita, a depender de algumas variáveis. Afinal, sendo autorizada a comercialização de fármacos, cabe ao médico, autonomamente, construir o tratamento, com a participação do paciente." (NOGUEIRA, 2017, p. 142). Por participação do paciente entende-se seu consentimento, fator que é um dos determinantes para a responsabilização do médico. Porém, há notícias de julgamentos em outros países em que geralmente a Corte entende que, uma vez aprovado o medicamento, o médico possui autonomia para prescrever ao uso que entenda adequado, não levando em consideração a ausência do consentimento informado do paciente (GIORGI-GUARNIERI, 2019).

O CFM, por meio da Resolução nº 1.982/12, define as normas éticas para o reconhecimento de novos procedimentos/terapias médicas, e suscitou dúvidas acerca do papel da Comissão de Ética Médica no caso das prescrições *off-label*. Para sanar a dúvida, o CFM por meio do Parecer nº 2/2016, dispôs que a prescrição *off-label* não é proibida, mas é de responsabilidade do médico, não cabendo à Comissão emitir juízo de valor.

Dispõe ainda o parecer que situação diferente é tratar esse tipo de prescrição no âmbito da pesquisa clínica, caso em que deverá ser seguido o disposto na Resolução nº 1.982/12, do CFM. Apesar disso, é possível encontrar pareceres dos

Conselhos Regionais de Medicina (CRMs¹¹), anteriores ao Parecer n° 2/2016 do CFM, que dispunham sobre a ilegalidade da prescrição *off-label* de medicamentos.

No início da pandemia da covid-19, quando não havia – e ainda não há – nenhum medicamento eficaz para combater o vírus SARS-CoV-2, a Organização Mundial da Saúde (OMS) emitiu comunicado científico em 30 de março de 2020, informando que em muitos países médicos estavam administrando medicamentos *off-label* para o tratamento da covid-19, e que o mesmo deveria ser feito seguindo as leis e regulamentos locais, sendo prescrito caso a caso.

O comunicado alertou ainda quanto a possibilidade de escassez de medicamentos que poderia ocorrer caso houvesse armazenamento desnecessário em virtude de sua utilização *off-label*, o que prejudicaria os pacientes que fazem uso dos mesmos de acordo com a bula (WHO, 2020). Situação que de fato ocorreu no Brasil, que chegou a enfrentar desabastecimento de cloroquina e hidroxiclороquina¹² – medicamentos indicados para doenças reumáticas, autoimunes e malária – que vinham sendo utilizados *off-label* para covid-19.

Ocorre que a prescrição desses medicamentos para uso *off-label* se deu de maneira ampla (contrariando a recomendação da OMS de prescrição caso a caso), sem que ainda houvesse evidência científica para autorizar o uso em massa para o tratamento do SARS-CoV-2, demonstrando a irracionalidade da prescrição:

A prescrição de medicamentos off label não é proibida, nem implica necessariamente em farmacoterapia irracional. Os médicos, entretanto, devem estar cientes de que, ao prescreverem

¹¹ Por todos, consultar os pareceres n° 05/2007, do CRM/MS, e n° 04/2010, do CRM/MS.

¹²OLIVA, Gabriela. Coronavírus: desaparecimento da cloroquina das farmácias do Rio preocupa pacientes usuários de medicamentos. O Globo. Rio de Janeiro, 21 mar. 2020. Disponível em <<https://oglobo.globo.com/saude/coronavirus-servico/coronavirus-desaparecimento-da-cloroquina-das-farmacias-do-rio-preocupa-pacientes-usuarios-de-medicamentos-24318959>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

um medicamento não aprovado, assumem total responsabilidade por qualquer consequência prejudicial a seus pacientes, mesmo que estes tenham assinado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Presume-se que os médicos, mas não seus pacientes, são totalmente capazes de pesar os riscos de eventos adversos e os benefícios potenciais da terapia prescrita. (PAUMGARTTEN; OLIVEIRA, 2020).

Nogueira (2017, p.85) salienta que as evidências científicas verificadas a partir da literatura e dos ensaios clínicos, respaldam o uso *off-label*, constituindo-se em um importante requisito na prescrição racional de medicamentos.

Com o exemplo brasileiro, fica claro que, apesar de não ser ilegal, regras devem ser respeitadas na prescrição de medicamento *off-label*, que deve ser embasada nas melhores evidências científicas, e só deve ser prescrito em casos excepcionais, sendo necessário que o médico informe ao paciente que o medicamento está sendo prescrito de modo *off-label*, e esclareça todos os benefícios e riscos que podem advir dessa prescrição, além de tomar o consentimento do paciente para a mesma. Não seguindo essas regras, e sobrevivendo danos ao paciente, a prescrição fica sujeita à análise de responsabilidade do médico prescritor.

Ademais, mostra-se imprescindível, como será demonstrado quando da análise da responsabilização ética e civil, que o dever do médico de cuidar e acompanhar o paciente após a prescrição do medicamento *off-label* subsiste, e é necessário inclusive para fins de farmacovigilância, conforme disposto na RDC nº 406/2020, da ANVISA, e a não obediência a esse dever pode ensejar a responsabilização do prescritor.

2.2 MEDICAMENTO EXPERIMENTAL

Em que pese ser dirigida às empresas que fabricam medicamentos experimentais, a Instrução Normativa nº45/2019, da ANVISA, é importante, pois contempla a definição do que se considera medicamento experimental:

XI - medicamento experimental: produto farmacêutico em teste, objeto do Dossiê de Desenvolvimento Clínico de Medicamento (DDCM), a ser utilizado no ensaio clínico, com a finalidade de se obter informações para o seu registro ou pós-registro; ou Forma farmacêutica de uma substância ativa ou placebo testada ou utilizada como referência em um ensaio clínico, incluindo um produto com registro quando utilizado ou montado (formulado ou embalado) de uma forma diferente da registrada, ou quando utilizado para uma indicação não registrada, ou quando usado para obter mais informações sobre a forma registrada; (ANVISA, 2019).

Ainda que a parte final do inciso cause certa confusão com o conceito de *off-label*, cumpre destacar que medicamento experimental é “[...] somente aquele desenvolvido no contexto de uma pesquisa clínica [...]” (NOGUEIRA, 2017, p. 254), ou seja, aquele utilizado exclusivamente dentro de ensaio clínico¹³, como a própria Instrução Normativa deixa transparecer ao longo de seu texto¹⁴.

Dispõe a Lei nº 12.842/13, que regula o exercício da medicina no Brasil, em seu art. 7º, ser competência do CFM dispor sobre os tratamentos experimentais, sua autorização e vedação, bem como as sanções no caso de inobservância das normas pertinentes. Exemplo dessa competência está na Resolução nº 2.292/2021, do CFM, em que o mesmo considera como experimental a administração de cloroquina e hidroxicloroquina no modo inalatório, só podendo ser utilizada dentro de protocolos de pesquisa aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP).

Cumpre frisar, em que pese a Declaração de Helsinque

¹³ Conceitua-se ensaio clínico, de acordo com o art.2º da IN nº 45/19, da ANVISA, como: VIII - ensaio clínico: pesquisa conduzida em seres humanos com o objetivo de descobrir ou confirmar os efeitos clínicos e/ou farmacológicos e/ou qualquer outro efeito farmacodinâmico do medicamento experimental e/ou identificar qualquer reação adversa ao medicamento experimental e/ou estudar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do medicamento experimental para verificar sua segurança e/ou eficácia;

¹⁴ Vide art. 24 da IN nº 45/2019, ANVISA.

admitir a pesquisa clínica combinada com cuidados médicos¹⁵, e esse entendimento já ter sido defendido pelo CFM¹⁶, que o paciente que faz uso de medicamento experimental – seja pelo acesso expandido, seja pelo uso compassivo –, não é considerado participante de pesquisa. Deve-se distinguir o cuidado clínico da pesquisa clínica. Naquele há o cuidado individual a um paciente, nesse há o estudo, a pesquisa, sobre a qual deverá ser informado o participante da pesquisa de que os benefícios do estudo não são, necessariamente, para seu cuidado individual (PEPE; NOVAES; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021).

Nesse sentido, estando autorizado pelo CFM, e não havendo outra opção ao paciente, dotado de sua autonomia e baseado em evidências científicas que corroborem ser o tratamento experimental a única solução viável para seu paciente, o médico poderá prescrevê-lo, desde que siga as normas estabelecidas pela ANVISA no bojo da RDC nº 38/2013, que trata do acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo.

No Brasil, o acesso a medicamentos experimentais por sujeitos que não façam parte da pesquisa clínica só pode ocorrer via programas de acesso expandido e programas de uso compassivo, definidos pelo art. 2º, da RDC Nº 38/2013, da ANVISA como:

VIII- *programa de acesso expandido*: programa de disponibilização de medicamento novo, promissor, ainda sem registro na Anvisa ou não disponível comercialmente no país, *que esteja em estudo de fase III em desenvolvimento ou concluído*, destinado a um grupo de pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados;
[...]

X- *programa de uso compassivo*: disponibilização de medicamento novo promissor, para uso pessoal de pacientes e não participantes de programa de acesso expandido ou de pesquisa

¹⁵ Vide art. 28 da Declaração de Helsinque.

¹⁶ Consultar a “Parte Expositiva” do Parecer nº 2/2016, do CFM.

clínica, ainda sem registro na Anvisa, *que esteja em processo de desenvolvimento clínico*, destinado a pacientes portadores de doenças debilitantes graves e/ou que ameacem a vida e sem alternativa terapêutica satisfatória com produtos registrados no país; e (ANVISA, 2013, grifo nosso).

A diferença entre os dois programas é que o acesso expandido destina-se a um grupo de pessoas, e requer que o medicamento esteja com o estudo de fase III¹⁷ em desenvolvimento ou concluído. Já o uso compassivo destina-se a um paciente individualmente, e requer somente que o medicamento experimental esteja em qualquer fase do processo de desenvolvimento clínico ou apresente evidência científica para a indicação solicitada. Não se deve confundir o uso compassivo com uso *off-label* nem com o ensaio clínico (GOYAL; MATHUR; MEDHI, 2020¹⁸).

O médico tem responsabilidade não só de monitorar a evolução do paciente na utilização do medicamento experimental, mas também de prestar assistência em caso de complicações decorrentes do uso do medicamento, conforme art. 19, da RDC nº 38/2013, da ANVISA. A não observância das disposições da resolução quando da prescrição do medicamento experimental, configura infração sanitária, e ainda pode ensejar responsabilidade civil, penal e ética, conforme dispõe seu art. 24.

No início da pandemia da covid-19, o já citado *scientific brief* da OMS de março/2020, indicou que poderia ser

¹⁷ Resolução nº 251/1997, do Conselho Nacional de Saúde: c - Fase III - Estudo Terapêutico Ampliado. São estudos realizados em grandes e variados grupos de pacientes, com o objetivo de determinar: • o resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo. • de maneira global (geral) o valor terapêutico relativo. Exploram-se nesta fase o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal, por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificatórios do efeito tais como idade etc.

¹⁸ Sugere-se consulta à tabela 1 “Drug access via different pathways” do referido artigo para compreender melhor o objetivo e diferenças dos 3 tipos de acesso a medicamentos. Discorda-se, no entanto, da posição dos autores quanto ao consentimento do paciente – que não consideram obrigatórios em todos os casos-, visto entender-se que o mesmo é necessário em qualquer via de acesso a medicamentos.

“eticamente apropriado”, no caso em tela, fornecer emergencialmente e individualmente tratamentos experimentais para pacientes da covid-19, fora dos ensaios clínicos, desde que não houvesse tratamento eficaz. Mas, ainda assim, para que se configurasse o uso emergencial, a oferta do tratamento experimental deveria seguir as normas legais vigentes, obter o consentimento informado do paciente ou seu representante legal, e ser monitorado, sendo seus resultados documentados e compartilhados com a comunidade científica:

A decisão de oferecer a um paciente um tratamento experimental ou não comprovado é entre o médico e o paciente, mas deve estar em conformidade com a legislação nacional. Sempre que for possível e viável que o tratamento seja administrado como parte de um ensaio clínico, isso deve ser feito, a menos que o paciente recuse participar do ensaio. (WHO, 2020, tradução nossa¹⁹).

A ampla utilização de medicamentos experimentais fora dos ensaios clínicos e fora dos protocolos de autorização de uso emergencial proposto pela OMS - em que se monitora e documenta o resultado de sua utilização para posterior divulgação à comunidade científica -, configura o uso não racional de medicamentos, e, no caso em concreto, representa uso *off-label* – como o que ocorreu no Brasil com a utilização da cloroquina e hidroxicloroquina durante a pandemia da covid-19 (PEPE; NOVAES; OSÓRIO-DE-CASTRO, 2021).

Cumprir fazer a ressalva de que o medicamento experimental que é abordado no presente artigo é o que está no âmbito da RDC nº 38/2013, da ANVISA, autorizado para uso compassivo ou acesso expandido para pacientes que não fazem parte dos ensaios clínicos, mas que são autorizados a receber a medicação.

Qualquer tipo de experimento prescrito para pacientes

¹⁹ No original: “The decision to offer a patient an unproven or experimental treatment is between the doctor and the patient but must comply with national law. Where it is possible and feasible for the treatment to be given as part of a clinical trial, this should be done unless the patient declines to participate in the trial.”.

que não fazem parte de ensaio clínico que não siga o determinado pela resolução supracitada, ou, qualquer tipo de experimento que não siga as disposições legais e infralegais acerca dos ditames éticos para pesquisa com seres humanos, ainda que possam ser chamados de “experimentação”, não se confundem com tratamentos experimentais.

Exemplo disso é o emblemático caso da fosfoetanolamina, uma substância experimental que ficou popularmente conhecida no Brasil como a “pílula do câncer”, que à época não possuía sequer ensaios pré-clínicos, mas diante da pressão popular e de diversas entidades, chegou a ter sua distribuição avaliada pelo Poder Judiciário, demonstrando quão perigosa e frágil é a experimentação realizada fora da pesquisa clínica (PONDÉ; AZAMBUJA; ADES, 2016). Para França (2014), todo tipo de ameaça à integridade e à saúde do indivíduo, como, por exemplo, a experimentação científica, é sem sombra de dúvidas um ato ilícito, ainda que haja permissão por parte do sujeito.

3 RESPONSABILIDADE MÉDICA E A PRESCRIÇÃO DE MEDICAMENTOS *OFF-LABEL* E EXPERIMENTAIS

Ao abordar questões sobre excludentes de responsabilidade civil na relação médico-paciente, leciona Dantas que:

[...] a massificação e a despersonalização do atendimento – figuras presentes nas últimas décadas – inseriram de vez no cotidiano da saúde os conceitos de responsabilidade ética, civil e penal, fazendo com que os conceitos inerentes ao prévio consentimento fossem enraizados e estabelecidos de maneira definitiva na relação médico x paciente. (DANTAS, 2021, p. 113).

A partir principalmente da perspectiva da autonomia e do consentimento informado, o presente artigo intenta iniciar – mas não limitar ou esgotar - o debate acerca da possibilidade de o médico prescritor ser responsabilizado ética, civil ou penalmente pela conduta da prescrição de medicamentos *off-label* ou

experimentais, o que será aferido não só pelo dano causado ao paciente em decorrência da prescrição, mas especialmente pela não observância do dever de cuidar, do não exercício do dever informacional para com o paciente, da não observância do consentimento informado, do desrespeito à autonomia, e de um possível abuso de direito da parte médica.

É necessário para tal análise, adentrar brevemente às lições básicas de responsabilidade civil e penal, para situar o leitor nos conceitos de cada instituto, e identificar se seria possível, dentro do tema aqui abordado, inserir a prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais dentro dos mesmos.

A parte da responsabilidade ética se atém principalmente ao contido no CEM de 2019, e também nos pareceres e resoluções dos conselhos de medicina, que detêm a competência de interpretar as normas e resoluções criadas pela classe para regular sua atuação. No entanto, há que se observar também a legislação federal que regula a profissão médica no Brasil, e pode trazer repercussão nas três esferas de responsabilidade ora estudadas.

3.1 RESPONSABILIDADE ÉTICA E ADMINISTRATIVA

O CFM e os CRMs foram instituídos pelo Decreto-lei nº 7.955/45, posteriormente revogado pela Lei nº 3.268/57, que dispõe sobre os Conselhos de Medicina. Referida lei dispõe que o CFM e os CRMs são autarquias dotadas de personalidade jurídica de direito público. De acordo com a lei que rege os conselhos de medicina, compreendem-se dentro da competência dos mesmos decidir assuntos relacionados à ética profissional e aplicar as penalidades cabíveis, que variam da advertência à cassação do registro profissional, bem como votar e alterar o Código de Deontologia Médica.

O CEM dispõe de normas e princípios que devem ser observados pelos médicos em sua prática profissional, sob o risco

de sanção ético-disciplinar, que poderá, ou não, ter repercussão nas esferas cível e penal, tendo em vista que a regra é a independência das instâncias²⁰.

Não cabe destrinchar todos os artigos do código, mas é certo que ele aborda todas as questões que serão levadas em consideração para apurar a responsabilidade do médico no caso em estudo, como, por exemplo, o respeito à autonomia, o consentimento, a proibição do abuso de poder, a prescrição de tratamento, dentre outros. Destacam-se algumas das mais relevantes para o presente trabalho.

No Capítulo I, dos Princípios Fundamentais, destacam-se os incisos V, VIII e XVI, que dispõem, respectivamente, sobre o dever do médico em manter-se atualizado em relação a seus conhecimentos e utilizar o progresso científico em benefício de seus pacientes; e sobre a liberdade profissional do médico, que não pode permitir que nenhum tipo de imposição prejudique seu trabalho no atendimento de seus pacientes. Esse último princípio corroborado pela vedação contida no art.20, do Capítulo III.

Leciona Tomé (2020, p. 93) que “[...] ao médico, compete conduzir o tratamento do paciente, que não pode se submeter a imposições dos hospitais, clínicas ou planos de saúde, sob pena de violação ao dever de cuidado com o paciente.”. Nesse sentido, o médico que prescreve medicamento *off-label* ou experimental na contramão das evidências científicas, e aquele cuja decisão da prescrição não decorra diretamente de sua autonomia médica, podem ser responsabilizados eticamente por descumprirem princípios fundamentais do CEM.

Referido código de ética também reconhece como

²⁰ De acordo com o art. 935, do Código Civil, a responsabilidade civil é independente da criminal. No entanto, leciona Castro (2011, p. 213), que a autonomia entre as instâncias não é regra absoluta, podendo, em alguns casos, o resultado de uma interferir na outra. Acredita-se que o resultado das decisões do conselho de ética, em que pese ser instância independente, também pode influenciar as decisões nos âmbitos civil e penal.

vedado aos médicos causar danos ao paciente, por ação ou omissão, no contexto da imprudência, negligência e imperícia, conforme disposição do art. 1º, do Capítulo III. No que tange a medicamentos *off-label* ou experimentais, pode surgir dúvida se a sua prescrição se enquadra na vedação do art. 14, do mesmo capítulo, em que é proibido ao médico indicar atos desnecessários ou proibidos pela legislação nacional. Mas, em relação aos atos desnecessários, não resta dúvida que, uma vez comprovada a desnecessidade da prescrição, o médico estará cometendo falta ética.

No entanto, no que tange aos atos proibidos pela lei, entende-se que não haverá infração ética, haja vista que para prescrição de medicamento experimental, há que se seguir o rigor das normas da ANVISA, e para a prescrição *off-label*, uma vez que o medicamento a ser utilizado possui registro no país – ainda que não para a patologia indicada –, entende-se que não é ilegal. Análise diferente ocorre quando se trata da evidência científica do uso *off-label*.

Outra infração ética relevante é no sentido de o médico deixar de cumprir as normas, resoluções e pareceres dos conselhos de medicina, salvo justo motivo. No caso dos medicamentos *off-label* e experimentais, os conselhos de medicina possuem diversas normas estabelecidas sobre qual conduta deve ser adotada pelos médicos. A desobediência a essas normas administrativas na prescrição, ensejará responsabilização ética do profissional.

Na relação com o paciente, como bem ressaltado em tópicos anteriores, é imprescindível que o médico esclareça o tratamento, seus riscos e benefícios, e tome o consentimento do paciente ou de seu representante legal para o tratamento com medicamento *off-label* ou experimental. O desrespeito à autonomia do paciente, ao seu consentimento informado, e o abuso por parte do médico de sua condição de prescritor para impor ao paciente qualquer tipo de medicamento, configuram infração ética,

interpretação que se faz dos artigos 22 e 24 do Capítulo IV, do CEM.

Os institutos dos direitos humanos, da autonomia e do consentimento informado não podem mais estarem apartados da prática médica, sob pena de infração à Ética Médica, ressalvados os casos de perigo iminente à vida, como apontado por França (2014).

No contexto da prescrição *off-label* ou de medicamentos experimentais, o ato médico não finda com a simples prescrição, especialmente pela peculiaridade das mesmas, devendo por tanto o médico ser diligente no acompanhamento do paciente, que se traduz no dever de cuidado, inferido do art. 36, Capítulo V, do CEM. Segundo Tomé (2020, p. 90) “O dever de cuidado veda qualquer forma de omissão, abandono ou descaso do médico em relação ao paciente, pois esta configurará violação passível de reparação ou indenização.”. Logo, além de possível indenização na seara cível, o médico também estará sujeito à sanção ética caso não observe o dever de cuidado.

Especificamente no que tange aos tratamentos experimentais, o CEM dispõe que para realizar qualquer tipo de pesquisa com seres humanos devem ser seguidos os protocolos éticos estabelecidos, e deve haver consentimento do paciente, conforme art. 101, de seu Capítulo XII. Entende-se que fora dos protocolos de pesquisa, não se pode falar em tratamento/medicamento experimental. Dessa forma, qualquer tipo de experimento feito com o paciente fora das abordagens éticas e legais não deve ser considerado uma pesquisa ética, e sujeita os médicos prescritores às sanções éticas e legais cabíveis. Como leciona Nogueira:

O uso inovador, meramente experimental e sem base em evidência pode permanecer fora do campo do que se pode dizer exercício regular do direito de prescrever, se inobservados os deveres anexos à relação médico/paciente, que figuram juridicamente como veio condutor do processo terapêutico (NOGUEIRA, 2017, p. 221).

O tratamento experimental regulamentado, dentro de um protocolo de pesquisa ético, é aceito pelos conselhos de medicina, como expresso no art. 102, Capítulo XII, do CEM. No entanto, se sua prescrição ocorre fora dos protocolos de pesquisa, ou sem o consentimento informado do paciente ou de seu representante legal, incorrerá o médico em infração ética.

O Decreto-lei nº 4.113/42, ainda em vigor, que regula a propaganda de médicos e outros profissionais da área da saúde no Brasil, prevê em seu artigo 1º, ser proibido aos médicos anunciar cura de doenças para as quais não haja tratamento próprio, e também fazer referência a tratamentos não consagrados no meio científico. Tal vedação se coaduna com o art. 113, do Capítulo XIII, do CEM, que proíbe aos médicos divulgar, fora do meio científico, tratamento que ainda não seja expressamente reconhecido pela comunidade científica.

Tais vedações corroboram a premissa de que, para ser considerado idônea, a prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais deve ser embasada em evidência científica que ateste sua possibilidade de utilização para a patologia do paciente. Não havendo esse respaldo da medicina baseada em evidências (MBE)²¹, o médico prescritor poderá ser punido eticamente.

As recomendações emitidas pelos conselhos de medicina por meio de pareceres e resoluções devem ser acatadas pelos médicos sob pena de infração ética. No entanto, gera surpresa que algumas dessas orientações autorizem, sem perigo de punição ética, que o médico prescreva medicamento *off-label* e

²¹ Conceitua-se Medicina Baseada em Evidência como: “A medicina baseada em evidências, segundo seus ardentes defensores, seria a utilização racional e judiciosa da melhor evidência científica disponível para se tomar decisões sobre cuidados aos pacientes. Ou o processo de sempre descobrir, avaliar e encontrar resultados de investigação com base nas decisões clínicas. Significaria, assim, o emprego do que se depreende melhor nos resultados científicos disponíveis procedentes da pesquisa e da investigação, e não do que possam dispor as teorias fisiopatológicas e a autoridade ou a experiência individual. Uma medicina baseada na análise estatística de efeitos. Em suma, uma medicina de resultados.” (FRANÇA, 2014, p. 103).

experimental, ainda que não haja ampla evidência científica, como entende-se ser o caso do Parecer nº 4/2020, do CFM, de 16 de abril de 2020. Referido parecer dispõe sobre critérios que autorizam o médico a prescrever *off-label* cloroquina e hidroxiclороquina a pacientes com covid-19, após seu consentimento, e sendo obrigatório ao médico esclarecer que até aquele momento não havia nenhum estudo comprovando o benefício dos mesmos para referida doença.

O parecer também menciona a autorização dos medicamentos em uso compassivo – e aqui deve-se ter atenção, pois entende-se que o Conselho emprega essa terminologia de maneira equivocada, pois fora do contexto da RDC nº 38/2013 da ANVISA -, para pacientes em estado crítico. Reafirma o CFM que, diante da situação excepcional da pandemia, os médicos que fizerem a prescrição dos referidos medicamentos nos termos do parecer a pacientes com covid-19, não estariam cometendo infração ética.

3.2 RESPONSABILIDADE CIVIL

A responsabilidade civil pode ser definida em seu sentido amplo como o dever de reparar um dano causado (CASTRO, 2011, p. 185). No contexto da responsabilidade civil médica, aduz Aguiar Júnior (2000) que essa pressupõe o ato médico, a violação de um dever médico legal, ou aquele imposto pelo costume ou contrato, mas que seja atribuído ao médico a título de culpa. No entanto, nas palavras do autor, o médico também responde pelo ato de terceiro e pelo fato das coisas que usa em serviço.

O art. 186, do Código Civil dispõe sobre o ato ilícito e suas características, que se constituem em três elementos: a conduta culposa, o dano, e o nexo de causalidade. Com a necessidade desses requisitos, afasta-se a ideia de que um ato ilícito, para o Direito Civil, seria um ato antijurídico. Ao contrário, pode

derivar-se de um ato lícito (SCHREIBER, 2019, p. 211-212). Cumpre frisar que a culpa da responsabilidade civil é a *lato sensu*, aquela que engloba tanto o dolo – intenção -, quanto a culpa *stricto sensu* – “violação de um dever que o agente podia conhecer e observar, segundo os padrões de comportamento médio.” (GONÇALVES, 2013, p. 35).

Dentro do contexto da responsabilidade civil, importante fazer menção ao abuso de direito (art. 187, do Código Civil) que com ela não se confunde, sendo considerado o ato abusivo “[...] como aquele que supera os limites ou fins econômicos e sociais do próprio direito subjetivo exercido.” (SCHREIBER, 2019, p.213), pois nesse sentido, o médico que extrapolar seu direito de cuidar, prescrevendo um medicamento *off-label*, experimental, ou, no caso mais grave, realizar experimentação com medicamentos disfarçada de assistência, fora dos padrões éticos esperados, sem comunicação ou sem anuência do paciente, pode, igualmente, ser responsabilizado na esfera cível. No mesmo sentido, França (2014) entende que, quando o médico se excede na terapêutica ou em meios propedêuticos mais arriscados, resta caracterizado o desvio de poder, não sendo possível afastar sua responsabilidade se o dano suportado pelo paciente decorreu desse desvio de poder.

Para a doutrina, a utilização de técnicas não reconhecidas pela ciência, a ausência de consentimento do paciente, a conduta médica desnecessária à sua doença e até mesmo a desproporção entre os benefícios e malefícios da conduta médica, mesmo embasada em evidência científica, representam abuso por parte do médico (TOMÉ, 2020, p.95-97). Infere-se assim, que mesmo com o consentimento do paciente, ainda que a prescrição seja reconhecida cientificamente, poderá configurar abuso médico caso ela não represente, em concreto, benefício ao paciente.

No caso do ato abusivo, a responsabilidade civil prescinde do elemento de culpa e o dano não é essencial para qualificar o exercício enquanto abusivo. Nesse caso, basta a

caracterização de referido ato para existir a possibilidade de responsabilização do médico (SCHREIBER, 2019, p. 217). No entanto, no entender de Nogueira, (2017, p. 184), cometendo o médico abuso de direito na prescrição *off-label*, sua responsabilidade civil só será possível mediante prova de culpa, pois a lei não teria autorizado a dispensação de sua análise para impor o dever de indenizar.

Note-se que como pano de fundo para influenciar a responsabilização do médico sempre estarão presentes a autonomia e o consentimento informado, seja pela sua precariedade, seja pela sua ausência, sendo possível encontrar julgados nesse sentido:

[...] 7. Caso em que o extravazamento de medicação quimioterápica não fora reconhecido como fato fortuito: considerado avançado estágio da doença, onde verificado o estado de debilidade da vítima, a eventual situação (que acabara se concretizando) de extravazamento da medicação não pode ser interpretada como sendo um evento imprevisível e inevitável. *Circunstância diretamente ligada à necessidade do consentimento informado - decorrente da boa-fé objetiva - acerca de possíveis e previsíveis danos, como meio de proteção à legítima confiança, configurando abuso de direito*, considerando, notadamente, o fato de que é o hospital quem detém a técnica sobre os riscos do procedimento. [...]. (TRF 4ª REGIÃO: APELAÇÃO CÍVEL Nº 5009097-34.2017.4.04.7100/RS, 2018, grifo nosso).

Para Dantas (2021, p.117), não basta a mera formalização do consentimento em um documento assinado pelo paciente para que o médico se desonere do dever de informar, em que pese a prova documental do consentimento ser indício de uma conduta diligente, *a priori*. Porém, ressalta o autor, que é possível afastar a antijuridicidade da intervenção médica quando essa conduta é corretamente compreendida pelo paciente, e devidamente consentida, visto ter o profissional cumprido o dever de informação (DANTAS, 2021, p.112-113).

Frisa-se que em âmbito cível, a responsabilidade do médico será apurada na modalidade subjetiva (culposa), ou seja, se

o mesmo tiver praticado negligência, imprudência ou imperícia na prescrição, ele poderá ser responsabilizado:

A conduta imprudente consiste em agir o sujeito sem as cautelas necessárias, com açodamento e arrojo, e implica sempre pequena consideração pelos interesses alheios. *A negligência* é a falta de atenção, a ausência de reflexão necessária, uma espécie de preguiça psíquica, em virtude da qual deixa o agente de prever o resultado que podia e devia ser previsto. *A imperícia* consiste sobretudo na inaptidão técnica, na ausência de conhecimento para a prática de um ato, ou omissão de providência que se fazia necessária; é, em suma, a culpa profissional. (GONÇALVES, 2013, p. 35, grifo nosso).

Aduz Nogueira (2017, p. 262) que, “Uma das possíveis condutas omissivas culposas do médico é falha em conhecer as evidências.”, pois para o autor, a evidência exerce um duplo papel na licitude da prescrição *off-label*, o que configura a culpa por imperícia, e o que configura abuso de direito por deixar de observar os deveres de proteção e cuidado.

Nesse sentido, não praticar a medicina baseada em evidências, caracterizando ausência de perícia em buscar estudos científicos confiáveis que atestem a eficácia do medicamento na modalidade *off-label*, enseja responsabilização do médico, pois a evidência científica é condição *sine qua non* para que haja a prescrição *off-label*.

De modo outro é o entendimento acerca do medicamento experimental, pois pelo próprio nome resta evidente que ainda está em fase de experimento. O que, contudo, não exime o médico de avaliar a proposta e os resultados da pesquisa já existentes para analisar, de acordo com o quadro clínico do paciente, se esse poderá se beneficiar do medicamento experimental.

Porém, em que pese o caráter experimental do medicamento, e o fato de o paciente que faz uso do mesmo não ser considerado participante de pesquisa, havendo indícios de interesses escusos que não o benefício à saúde do paciente, comprovado o nexo causal com o dano sofrido, o médico pode ser responsabilizado civilmente, pois não terá agido com a boa-fé que se

espera.

Ademais, tanto na prescrição de medicamentos *off-label*, como na de medicamentos experimentais, a falha, insuficiência ou ausência de informação adequada, e a falta de certificação por parte do médico que o paciente compreendeu os ônus e bônus da prescrição, pode configurar negligência de seu dever informacional, que compromete o consentimento esclarecido do paciente, e também enseja responsabilidade civil. Tal entendimento é corroborado pelos Tribunais:

RESPONSABILIDADE CIVIL. Médico. Consentimento informado. A despreocupação do facultativo em obter do paciente seu consentimento informado pode significar – nos casos mais graves – negligência no exercício profissional. As exigências do princípio do consentimento informado devem ser atendidas com maior zelo na medida em que aumenta o risco, ou o dano. Recurso conhecido.

(STJ – Resp: 436827 DP 2002/0025859-5, Relator: Ministro RUY ROSADO DE AGUIAR, Data de Julgamento: 01/10/2002, T4 – QUARTA TURMA, Data de Publicação: DJ 18/11/2002 p. 228LEXSTJ vol. 160 p. 146RSTJ vol. 168 p. 405).

No mesmo sentido, referindo-se à ausência de informação, leciona Dantas que:

A não-indicação de todas as alternativas possíveis pode ser entendida, em um eventual procedimento disciplinar, ou mesmo jurídico, como indução ao tratamento através de omissão de informações, o que contraria os princípios da autonomia e da boa-fé objetiva. (DANTAS, 2021, p. 137).

Outro ponto que merece destaque é o fato de já ser consolidado na doutrina que a responsabilidade médica tem natureza contratual – o que não tem o condão de fazer presumir sua culpa -, e a obrigação do médico ser de meio, não de resultado (GONÇALVES, 2013, p.262-263). No entanto, quando da prescrição de medicamentos *off-label*, e até mesmo experimentais, restando provado que o médico prometeu a certeza de cura para persuadir o paciente a aderir ao tratamento, sabendo que essa não era possível, entende-se haver violação da obrigação

contratual, pois nesse caso em específico, o profissional se comprometeu com o resultado. Da mesma forma, entende-se pela responsabilidade cível no caso de sobrevirem danos ao paciente em decorrência de adesão ao tratamento que só fez pela promessa de cura do médico.

No caso do médico comprometer-se de modo expresso com o resultado, Teresa Ancona Lopes, dispõe que:

[...] “haverá implícita uma obrigação de segurança ou incolumidade, pela qual o profissional se compromete chegar ao final do tratamento com o doente são e salvo, só se admitindo, então, como excludentes de sua responsabilidade a força maior, o caso fortuito ou a culpa exclusiva da vítima.”. (*apud* GONÇALVES, 2013, p.264).

Em ambos os casos, a responsabilização do médico será apurada mediante a prova de culpa, conforme dispõe o art. 951, do Código Civil, e art.14,§4º do CDC, e como demonstram os Tribunais:

[...] 2. Cinge-se a controvérsia a definir: (i) qual a natureza da responsabilidade civil do profissional liberal (médico), se objetiva ou subjetiva, no caso dos autos, e (ii) se há nexo de causalidade entre o resultado (sequelas neurológicas graves no recém-nascido decorrentes de asfixia perinatal) e a conduta do médico obstetra que assistiu o parto. 3. A jurisprudência do Superior Tribunal de Justiça encontra-se consolidada no sentido de que a responsabilidade civil dos profissionais médicos depende da verificação de culpa (art. 14, §4º, do CDC). Aplicação da teoria da responsabilidade subjetiva. Precedentes. [...].

(STJ – Resp: 1698726 RJ 2017/0046633-7, Relator: Ministro RICARDO VILLAS BÔAS CUEVA, Data de Julgamento: 01/06/2021, T3 – TERCEIRA TURMA, Data de Publicação: DJe 08/06/2021).

Em se tratando de medicamentos *off-label* e experimentais, pressupõe-se que o médico se mantenha atualizado com o avanço da ciência médica e com os avanços farmacêuticos para decidir, de acordo com o caso concreto do paciente, se as comprovações científicas exigidas para a prescrição dos referidos medicamentos irão trazer benefício para aquele paciente.

Leciona França (2014) que o médico tem o dever de

manter-se atualizado continuamente, e ressalta que a capacidade profissional é matéria sempre debatida quando discutida a responsabilidade médica. Esse entendimento também está contido nos princípios V e XXI, do CEM. Não pode o médico empregar aventuras ou achismos no tratamento do paciente, toda prescrição, em especial a *off-label* e experimental, deve ter embasamento científico sólido.

Tal qual mencionado no aspecto ético, outra conduta capaz de ensejar a responsabilidade médica é a não observância de seu dever de cuidado. Referido dever se insere, no âmbito civil, no respeito à boa-fé objetiva e aos deveres anexos do contrato. Como leciona Gonçalves (2013, p. 262), a relação entre médico e paciente é uma relação contratual, e a boa-fé é medida que se impõe pelo mandamento do art. 422, do Código Civil. A violação da boa-fé objetiva pode ensejar a responsabilidade civil do médico, e está diretamente relacionada à negligência médica, como, por exemplo, o abandono do paciente, que configura uma omissão do médico (TOMÉ, 2020, p. 100-101).

Bergstein (2013, *apud* TOMÉ, 2020, p.100), insere entre os direitos-deveres anexos à boa-fé objetiva, o dever de lealdade, de cooperação, de informação e o dever de cuidado - dever que o médico tem de acompanhar seu paciente e utilizar o conhecimento científico disponível para seu bem estar. A inobservância desses deveres – logo, a inobservância da boa-fé objetiva -, pode ensejar responsabilidade civil. O médico que não informa ao paciente os riscos e benefícios da prescrição *off-label*, viola, além do dever de informar, o dever de lealdade, a boa-fé e a diligência no exercício da prática médica (GIULIANI; MAIOLLI; BONETTI, 2013).

Desse modo, restando comprovada a inobservância do dever de cuidado do médico após a prescrição do medicamento *off-label* ou experimental, em que não há o acompanhamento diligente do paciente para verificar se o mesmo está se adaptando à medicação, se essa está lhe causando benefícios ou malefícios,

se é necessário continuar ou modificar o tratamento, é possível que se configure omissão do profissional e o mesmo seja responsabilizado civilmente.

3.3 RESPONSABILIDADE PENAL

Entende-se que, tal qual na responsabilidade civil e ética, os elementos da boa-fé, exercício do dever de informar, coleta do consentimento informado e respeito à autonomia do paciente, são atos que podem determinar, no âmbito penal, as intenções do médico ao prescrever determinado medicamento ao paciente.

No Direito Penal, a conduta que enseja a responsabilização do médico deve estar tipificada expressamente como crime. Como a prescrição de medicamentos não é um ato ilícito, há que se analisar a intenção do médico prescritor e o resultado, que terá um peso importante para determinar a responsabilidade penal e a cominação da pena.

Os crimes podem ser comissivos (por ação), omissivos (por omissão), dolosos (com intenção) ou culposos (sem intenção), mas nesse último, só haverá incidência da lei penal quando a mesma for expressa nesse sentido. Dessa forma, distinguem-se os conceitos de dolo e culpa na responsabilidade penal e civil, posto que nessa, a culpa inclui o dolo, e, naquela, a culpa se restringe à culpa *stricto sensu* (negligência, imprudência e imperícia), conforme art. 18, do Código Penal.

Como não há no Brasil um tipo penal específico para efeitos adversos decorrentes da prescrição médica, a seguir serão elencados alguns tipos penais para serem discutidos à luz da prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais, a fim de propor um debate sobre a plausibilidade, ou não, da responsabilidade penal do médico nesses casos.

3.3.1 HOMICÍDIO

Inicialmente, destaca-se o crime de homicídio (art. 121, do Código Penal), cuja definição é tida como “[...] a eliminação da vida de alguém levada a efeito por outrem.” (BITENCOURT, 2012a, p. 49). O bem jurídico tutelado nesse tipo penal é a vida do sujeito. O crime pode ser praticado por ação ou omissão, e deverá ser analisada a vontade do agente.

O dolo (intenção) pode ser direto ou eventual. No direto, o agente de fato quer que o homicídio ocorra, e é para isso que ele dirige sua conduta. Já no dolo eventual, a intenção do agente não é o homicídio diretamente, mas, com sua conduta, ele assume o risco do resultado morte, pois sabe que é possível ou provável que esse sobrevenha, mas ainda assim, age aceitando o risco de produzir tal resultado (BITENCOURT, 2012a, p.64). Cumpre frisar que o homicídio também é punível na modalidade culposa – quando o agente não tinha a intenção de matar – e ela não deve ser confundida com o dolo eventual.

No caso da prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais, vislumbra-se ser possível o enquadramento do médico prescritor no crime de homicídio quando sabe que referida medicação não é aplicável ao caso do paciente, nem mesmo na modalidade *off-label*, ou sabe que referido tratamento experimental não é indicado para o paciente, e mesmo assim os prescreve.

Obviamente, tais situações são hipotéticas - não se adentrará aqui às nuances de tentativa, qualificadoras, homicídio privilegiado, aumento/diminuição de pena, etc -, e, para que realmente haja o crime de homicídio, todos os elementos essenciais para configurar o delito devem ser analisados. Mas, agindo o médico deliberadamente para prescrever referidos medicamentos cientificamente não indicados ao quadro do paciente, ou prescrevendo em doses excessivas que possam gerar o óbito do mesmo, ou mesmo assumindo o risco de que o evento morte ocorra por conta dessa prescrição, a incidência da responsabilização penal, *a priori*, é possível.

3.3.2 LESÃO CORPORAL

Outra possibilidade de responsabilização penal do médico é nos casos de resultar lesão corporal em decorrência da prescrição médica. De acordo com o art. 129, do Código Penal, a lesão corporal caracteriza-se pela ofensa a integridade corporal ou saúde de outrem – em verdade, esse é o bem jurídico tutelado “A proteção legal abrange não só a integridade anatômica como a normalidade fisiológica e psíquica.” (BITENCOURT, 2012a, p. 190). Esse tipo também admite a modalidade culposa.

Tal qual o homicídio, o que irá determinar a possibilidade de responsabilização é a intenção de lesar o paciente, haja vista que o médico não pode responder pelo defeito do produto, como se verá adiante, muito menos por efeitos colaterais que podem advir da medicação. Mas, se a intenção da prescrição do medicamento *off-label* ou experimental foi contra a medicina baseada em evidências, para intencionalmente causar lesão ao paciente, ou se a mesma se deu em decorrência de culpa *stricto sensu* do médico, na análise do caso concreto, é possível que haja responsabilização penal.

3.3.3 CONSTRANGIMENTO ILEGAL

No crime de constrangimento ilegal, previsto no art. 146, do Código Penal, o bem jurídico tutelado é a liberdade individual, a autonomia, desde que exercida dentro dos ditames legais (BITENCOURT, 2012a, p.396). Esse tipo pode apresentar certa controvérsia. Isso porque se coaduna com o modelo paternalista ao prever, no §3º, I, a exclusão de tipicidade da conduta quando realizadas intervenções médicas e cirúrgicas sem consentimento do paciente nos casos de iminente perigo de vida, visto presumir-se que o profissional atua no exercício regular do direito – qual seja, preservar a vida do paciente. Pode-se discutir referido parágrafo à luz de uma visão mais centrada na autonomia do

indivíduo, mas dificilmente seria possível afastar a letra da lei.

No entanto, partindo de uma visão que privilegia a autonomia individual, Siqueira e Lima defendem que a ausência de consentimento livre e esclarecido do paciente é hábil a ensejar responsabilização penal do médico pelos crimes de lesão corporal e constrangimento ilegal:

Destarte, se o que legitima as intervenções médicas é o consentimento, a violação do dever de esclarecimento por parte do médico invalida a autorização concedida pelo paciente e, com isso, torna a sua conduta punível pelos crimes de lesão corporal e constrangimento ilegal. Um eventual conflito entre esses crimes deve ser resolvido, posteriormente, com base nas regras gerais do concurso de normas, punindo-se concretamente apenas a lesão corporal causada. (SIQUEIRA; LIMA, 2019).

Nesse sentido, a partir de uma interpretação pró-autonomia do paciente, o não exercício do dever de informar por parte do médico no ato da prescrição de medicamento *off-label* ou experimental, que impede ou torna insuficiente o esclarecimento do paciente acerca do tratamento, invalidando seu consentimento informado, é apto a ensejar a responsabilização penal no tipo de constrangimento ilegal, visto ter ocorrido a redução da capacidade de resistência do paciente por falta de informação.

De outro modo, entende-se indiscutível a possibilidade de imputação do crime de constrangimento ilegal quando o caso não se tratar de iminente perigo de vida, e o médico prescrever medicamentos *off-label* ou experimentais reduzindo a capacidade de resistência do paciente para que o mesmo faça uso da medicação.

3.3.4 CHARLATANISMO

O art. 283, do Código Penal descreve o crime de charlatanismo como o ato de inculcar²² ou anunciar cura por meio

²²Segundo o dicionário Aurélio - Inculcar: *v.t.d.* 1. Apontar, citar, recomendar. 2. Demonstrar. 3. Repetir várias vezes, para gravar no espírito. *T.d.i.* 4. Propor, indicar, aconselhar. 5. Gravar, fixar. [C.: 1A].

secreto ou infalível. A doutrina aponta que este é um crime cujo bem jurídico tutelado é a saúde pública, haja vista que a utilização do tratamento oculto ou infalível promovido, uma vez adotado, pode representar perigo para o estado de saúde do indivíduo, “A incriminação do *charlatanismo* justifica-se, portanto, não somente para a proteção da boa-fé dos incautos, mas pelo risco à saúde pública que representa a adoção de métodos profiláticos falsos e ineficazes.” (BITENCOURT, 2012b, p. 393, grifo do autor).

Supondo que o médico prescreva com promessa de cura um medicamento *off-label* ou experimental que sabidamente não possui mínima evidência científica de indicação para a doença do paciente, sendo ineficazes para tal, mas ainda assim o faz, agindo com deliberada má-fé, o crime restará consumado, visto que não é necessário o efetivo dano (no caso, o consumo do medicamento pelo paciente). O dolo é necessário para configurar o crime, pois essa modalidade não admite culpa.

Cumprido frisar que referido crime possui uma qualificadora. Se sobrevier lesão corporal ou morte, essas podem ser imputadas ao charlatão caso haja vínculo subjetivo entre o crime de charlatanismo e o resultado mais grave (BITENCOURT, 2012b, p. 395). Igualmente, se comprovada a finalidade lucrativa de referida prescrição, ocorrerá concurso de crimes com o delito de estelionato (art. 171, do Código Penal).

Exemplo atual ocorreu durante a pandemia da covid-19, em que a comunidade científica se debruçou – e ainda o faz – na busca por um tratamento específico para essa doença. É de conhecimento geral a tentativa de emplacar a cloroquina e a hidroxicloroquina isoladamente ou em associação com outros medicamentos como forma de tratamento precoce, e tal protocolo foi efetivamente adotado em alguns hospitais públicos e privados - muitas vezes sem a anuência e sequer a ciência dos pacientes -, visto a tentação, como descrevem Paumgarten e Oliveira (2020), na qual muitos médicos caíram em utilizar

medicamentos não embasados na melhor evidência científica para tratar os pacientes.

Ocorre que já fora vastamente divulgado no meio científico a ineficácia de referido tratamento. Não bastasse a prescrição *off-label* sem a mínima evidência científica, e em alguns casos *tratamentos experimentais* (frisa-se que se diz *tratamentos* para não se confundir com pesquisa clínica, muito menos com medicamento experimental, pois a investigação ocorrera fora dos protocolos éticos previstos), a divulgação, propaganda e incentivo do uso do denominado “kit COVID”, foi – e ainda é – bradada e reiterada por alguns médicos, cientistas, pessoas públicas, anônimas e chefes de Estado.

Analisando o caso concreto, visto que o sujeito ativo do crime pode ser qualquer pessoa, e sendo comprovado que a ação de inculcar ou anunciar referido tratamento precoce fora realizada com a ciência de que o mesmo era ineficaz, tendo os agentes atuado com deliberada má-fé, com ou sem finalidade lucrativa, é possível que todos respondam pelo crime de charlatanismo, inclusive os médicos prescritores.

3.3.5 COAÇÃO IRRESISTÍVEL, OBEDIÊNCIA HIERÁRQUICA E OMISSÃO

Um ponto importante a ser destacado no que tange à responsabilização de médicos empregados (ou seja, que se subordinam à chefia em hospitais, clínicas e congêneres), é a possibilidade de a prescrição de medicamento *off-label* ou experimental, ainda que assinada pelo médico, ter sido ordenada por um superior hierárquico. As implicações éticas desse tipo de prescrição já foram abordadas, cabe agora análise sob o prisma penal.

A coação irresistível e a obediência hierárquica (art. 22, do Código Penal), são causas de excludente de culpabilidade, por conta da inexigibilidade de conduta adversa de quem sofre a

coação/deve obediência. Acerca da coação irresistível, leciona Bitencourt:

Coação irresistível, com idoneidade para afastar a culpabilidade, é a *coação moral*, a conhecida *grave ameaça*, uma vez que a *coação física* exclui a própria ação, não havendo, consequentemente, conduta típica. Coação irresistível é tudo o que pressiona a vontade impondo determinado comportamento, eliminando ou reduzindo o poder de escolha, consequentemente, trata-se da coação moral. (BITENCOURT, 2013, p. 483, grifo do autor).

Desse modo, supondo que o médico – independentemente de quem seja o autor da coação -, seja coagido a prescrever determinado medicamento *off-label* ou experimental a paciente, quando o mesmo não é indicado para seu quadro clínico, sabendo que é possível causar danos à saúde e à vida do mesmo, há, segundo a doutrina, a possibilidade de que essa ação do médico não seja punida, visto que não foi uma decisão autônoma, mas fruto de uma coação moral irresistível. No entanto, cumpre destacar que para configurar referida excludente de culpabilidade a ameaça deve ser grave e atual.

Outra excludente de culpabilidade é a obediência hierárquica. A doutrina tradicional considera que essa só se aplica às relações laborais do serviço público. No entanto, pondera Bitencourt que nas relações laborais privadas há muito mais chances de o empregado sofrer uma sanção caso não cumpra as ordens do superior, sendo a demissão sem justa causa a sanção de maior temor. Para esse autor, o entendimento tradicional resta superado em vista da redemocratização nacional e da responsabilização penal subjetiva e individual, podendo então essa excludente ser aplicada tanto na esfera pública como na esfera privada. (BITENCOURT, 2013, p. 487).

Desse modo, *a priori*, entende-se ser possível que haja excludente de culpabilidade ao médico que, seguindo a ordem de superior hierárquico, por temor de uma sanção grave, prescreva o medicamento *off-label* ou experimental. No entanto, essa possibilidade pode ser relativizada, isso porque a excludente só

opera efeitos se a ordem for ilegal. Caso seja *manifestamente*, flagrantemente ilegal, não haverá excludente de culpa, e o médico, assim como o superior que proferiu a ordem, serão criminalmente responsáveis pelo ato (BITENCOURT, 2013, p. 488).

No caso em tela, a relativização se opera quando observado o teor da Lei nº 12.842/13, que dispõe sobre o exercício da medicina no Brasil. Em referida lei, não há expresso que a prescrição médica é ato privativo do médico, mas pode-se inferir dos demais deveres elencados na mesma - em que pese existir a possibilidade de outros profissionais como os enfermeiros, farmacêuticos, e dentistas, realizarem a prescrição de medicamentos, dentro dos ditames legais e de acordo com regulamentação específica. Nesse caso, entende-se que seria hipótese de ilegalidade, e não de manifesta ilegalidade quando da prescrição de *off-label*.

Do mesmo modo é o caso de medicamentos experimentais, isso porque o art.7º de referida lei faz menção a procedimentos experimentais em medicina, que estão sob a competência do CFM tanto para sua definição, como para sua vedação ou não. Nesse sentido, em que pese expressa menção de lei sobre qual órgão deve determinar o procedimento experimental que pode ser prescrito - e aqui entende-se que os medicamentos se inserem no termo procedimento -, por não estar previsto na lei qual o procedimento em si, seria o caso de mera ilegalidade, e não manifesta ilegalidade. Porém, no caso concreto, a interpretação ficará a cargo do juiz.

Havendo excesso por parte do médico empregado, ou seja, se ele se exceder à ordem do superior, responderá, juntamente com este, pelo ato. Porém, o médico responderá com atenuante de pena, enquanto o superior responderá com agravante de pena (BITENCOURT, 2013, p. 489).

No caso da omissão, a mesma é relevante para a punição do agente, conforme preceitua o art. 13, §2º, do Código Penal, e no caso da prescrição de medicamento *off-label* e experimental,

se relaciona especialmente com as excludentes de culpa retro mencionadas.

O crime omissivo ocorre quando “[...] o agente não faz o que pode e deve fazer, que lhe é juridicamente ordenado. [...] consiste sempre na omissão de uma determinada ação que o sujeito tinha obrigação de realizar e que podia fazê-lo.” (BITENCOURT, 2013, p. 308). Nesse sentido, sendo alegada pelo agente a coação moral irresistível ou obediência hierárquica, deve ser avaliado pelo julgador se no caso concreto essas hipóteses realmente ocorreram, ou se o agente praticou omissão.

Isso porque, em que pese as reflexões expostas sobre essas duas excludentes, é previsto expressamente em lei²³ que o médico deve zelar pela proteção e promoção da saúde e bem estar do paciente. Dessa forma, está manifesto em lei o dever do médico, enquadrando-o assim como garantidor, aquele que tem especial dever de cuidado e dever legal de agir para evitar o mal ao paciente, e o fato de não obstar uma situação que atente contra esse dever configura omissão imprópria – quando há o dever de agir. Esse também é o entendimento da doutrina médica:

Aceitar pura e simplesmente a frieza da imposição de uma norma administrativa é, sem sombra de dúvida, omissão de socorro, sujeitando-se o médico a responder pela não intervenção. Salvar um direito ou um bem, mesmo contrariando uma norma, é justificável sempre que se procure preservá-lo de um perigo real, iminente e inadiável. (FRANÇA, 2014, p. 233).

Há muitas nuances na figura do garantidor e sua punibilidade por omissão imprópria, que por questão de espaço não podem ser desenvolvidas, mas influenciam diretamente na possibilidade de se reconhecerem ou não as excludentes da coação moral irresistível e da obediência hierárquica. Nas palavras de Bitencourt, um dos pressupostos do crime omissivo impróprio é o poder agir “É necessário que, além do dever, haja também a *possibilidade física* de agir, ainda que com risco pessoal.” (BITENCOURT, 2013, p. 311, grifo do autor). Dessa forma,

²³ Vide art. 2º da Lei nº 12.842/13..

cairiam por terra a coação moral irresistível e o temor de sanção grave que justificam as excludentes.

4 OUTROS RESPONSÁVEIS

Em se tratando de responsabilidade na prescrição de medicamentos, outros atores podem surgir, na análise do caso concreto, como responsáveis pelo dano sofrido pelo paciente, ainda que o medicamento tenha sido prescrito pelo médico. Por exemplo, havendo vínculo empregatício entre o hospital e o médico prescritor, aquele, provada a culpa deste, será responsabilizado de maneira objetiva, conforme dispõe o art. 14, *caput*, do CDC (GONÇALVES, 2013, p. 273). Já em relação aos planos de saúde, dispõe o mesmo autor que tem se admitido na jurisprudência a responsabilização solidária desses com o hospital credenciado, bem como das empresas de assistência médica com seus selecionados pelos atos ilícitos por eles cometidos (GONÇALVES, 2013, p.274-275).

Questão outra é partir do próprio hospital/clínica/planos de saúde a ordem de prescrição de determinado medicamento *off-label* ou experimental – acredita-se que pelo fato de a prescrição de medicamentos experimentais possuir maior rigor formal, aconteça com menor frequência, mas a hipótese não pode ser descartada. Nesse caso, entende-se que a responsabilização objetiva do hospital/clínica/planos de saúde é devida, e prescinde da apuração de culpa do profissional médico.

No entanto, o fato de a ordem da prescrição ter partido de terceiro, não exime o médico de possível responsabilização. No âmbito ético, entende-se que persiste a responsabilidade por força do art. 20, do CEM. No âmbito civil, tendo em vista ser necessária a demonstração de culpa por parte do profissional, se esta for provada, a responsabilidade não deve ser afastada, em que pese poder existir discussão sobre cumprimento de ordem superior. Já no âmbito penal, deve-se levar em consideração o

disposto no item 3.3.5 supra.

Tema que merece destaque é a responsabilidade do fabricante e do fornecedor por produto defeituoso (art. 12 e art. 14, ambos do CDC). Nesse ponto, há que se ter bastante cuidado em analisar o caso concreto, haja vista que, como demonstrado, apesar de não ser ilegal, a prescrição *off-label* não segue os padrões estipulados pela bula do fabricante, e o medicamento experimental, como o próprio nome faz deduzir, está em fase de experimento. Na literatura internacional, há quem defenda ser mínima a possibilidade de responsabilização da indústria pelo uso *off-label* de medicamentos, uma vez que essa só pode responder por danos relativos ao uso do medicamento dentro das condições aprovadas em bula (CARNEIRO; COSTA, 2013).

No entanto, como leciona Castro, a noção de defeito não recai apenas sobre o produto viciado, é mais ampla, e abrange também os produtos ou serviços que “[...] não atendam as expectativas legítimas do consumidor; ou às exigências de informação e de aperfeiçoamento buscadas por lei.” (CASTRO, 2011, p. 116).

Nesse sentido, Soares e Dadalto destacam recente julgado do STJ que condenou um laboratório farmacêutico por efeitos adversos provocados por seu medicamento, que não estavam explícitos em bula. Aduzem as autoras que fora argumentado pelo Tribunal que reações adversas e efeitos colaterais não configuram defeito do produto, desde que haja a devida informação e advertência ao usuário dos riscos do medicamento:

Embora esse caso não trate da prescrição *off-label* de medicamento, nele consta que o fabricante deve estar permanentemente atento aos usos indevidos, aos estudos iniciados, em andamento e finalizados sobre os seus fármacos, e as consequências de sua administração, para que, de forma ostensiva, mantenha os médicos e os pacientes informados. E que o médico, tendo o dever de estar atualizado quanto aos principais estudos realizados na sua especialidade, publicados em periódicos reconhecidos, igualmente deve ser cuidadoso na prescrição, e diligente no acompanhamento do paciente. (SOARES;

DADALTO, 2020).

Nos casos em que não se observam os efeitos esperados para a saúde do paciente, mas em que houve o devido esclarecimento acerca dos efeitos adversos e possíveis danos da prescrição *off-label* ou experimental, *a priori*, não se vislumbra ser possível a responsabilização por produto defeituoso em relação aos médicos, nem em relação ao fabricante – desde que os efeitos adversos da ingestão do medicamento estejam explicitados em bula.

De outra forma, entende-se possível a responsabilidade civil e até penal no caso de um defeito específico do medicamento por conta da fabricação não ter atendido o rigor necessário, ou o acondicionamento ter sido irregular, por exemplo. Desse modo, fabricante e fornecedor podem ser responsabilizados nos termos do CDC.

Entende-se também ser responsável pelos danos sofridos pelo paciente, na forma dos artigos. 37, 67 e 68 do CDC, a empresa farmacêutica que faz propaganda para uso *off-label* de medicamentos que não possuam o mínimo de evidência científica segura para tal, ou aquelas que elaboram estudos científicos com dados deturpados para fazer crer na confiabilidade da utilização de referido medicamento para indicações que não constem originalmente em bula. Em alguns lugares, a promoção ou sugestão, pela indústria farmacêutica, para o uso de medicamentos fora das indicações para as quais ele obteve registro, é considerada ilegal (CARNEIRO; COSTA, 2013).

Estudo americano aponta que, dos dados científicos apresentados por representantes de vendas, 80% eram financiados pelas próprias empresas farmacêuticas, e apenas 75% eram válidos de acordo com os critérios metodológicos de estudo (randomização, duplo cego, etc), e que os médicos que interagem com esses representantes sentiam-se com menos capacidade de identificar quais eram as informações imprecisas sobre determinado medicamento, mas ao mesmo tempo eram mais propensos a prescrever o medicamento anunciado, mesmo que não fossem

observadas vantagens sobre as alternativas existentes (COLE; KESSELHEIM; KESSELHEIM; 2012).

Tal fato ocorreu com a promoção do uso *off-label* da *gabapentina*, que possui quase 90% de suas prescrições de modo *off-label*, mesmo sendo comprovado um maior número de eventos adversos nessa modalidade (BOBBIO, 2020, p.117). Nesses casos, resta claro que não é a evidência científica que pesa na decisão do médico, logo, abre margem para sua responsabilização por não agir com boa-fé.

Isso não se confunde com os ardis perpetrados pela indústria para atrair os prescritores à utilização de medicamentos *off-label*, como, por exemplo, oferecimento de viagens, encontros patrocinados, participação em eventos científicos e até fomento financeiro de pesquisas clínicas (NOGUEIRA, 2017, p. 79). Um estudo americano apontou que em determinado ano, 94% dos médicos entrevistados haviam recebido representantes de vendas, sendo os consultórios independentes mais suscetíveis a receber amostras, até mesmo a terem seus pacientes inscritos em ensaios clínicos (COLE; KESSELHEIM; KESSELHEIM, 2012).

Porém, necessário mencionar que, em que pese a má-fé do laboratório farmacêutico, cabe ao médico manter-se atualizado sobre os estudos científicos, especialmente em relação aos medicamentos que prescreve *off-label*, ou às pesquisas com medicamentos experimentais que pretende prescrever a seus pacientes. Nesse sentido, esclarece a doutrina:

No âmbito do direito de danos, e especificamente sob o enfoque da responsabilidade da fabricante, é possível afirmar que, no Brasil, o paciente não pode responsabilizar o laboratório fabricante pela ineficácia do uso *off-label* para o tratamento de uma doença distinta daquela indicada na bula. Esse cenário se altera caso o próprio laboratório esteja direta ou indiretamente envolvido em pesquisas cujo resultado possam ter levado um médico a receitar um medicamento *off-label* ou cuja indicação terapêutica já ocorra em outros países regularmente. (SOARES; DADALTO, 2020).

Desse modo, entende-se que a má-fé do laboratório não afasta a possibilidade de responsabilização do médico caso provada sua culpa na prescrição, visto que ele possui o dever de manter-se atualizado para realizar a prescrição com base na melhor evidência científica, e não é um único estudo que deve formar sua opinião.

5 PROJETOS DE LEI

A prescrição de medicamentos *off-label* e de medicamentos experimentais só é regulamentada no Brasil no âmbito sanitário e da deontologia médica. No entanto, no ano de 2021, foram propostos dois projetos de lei que versam sobre o tema – especificamente da prescrição *off-label* -, que merecem destaque.

Em 21 de maio de 2021, fora proposto ao plenário do Senado Federal o projeto de lei nº 1.912/21, cuja demanda era alterar o Código Penal para tornar crime a “prescrição de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais sem comprovação científica”, com pena de detenção de seis meses a dois anos, e multa. Chama atenção o conceito de comprovação científica proposto por referido projeto:

§ 4º Considera-se comprovação científica, para efeito de configuração dos crimes previstos neste artigo, a autorização e o registro do produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais *para tratamento da doença apresentada pelo paciente* pelo órgão de vigilância sanitária. (BRASIL, 2021, grifo nosso).

O parágrafo supracitado faz inferir que, se o que se entende como comprovação científica é somente o registro para fim terapêutico destinado ao tratamento da doença apresentada pelo paciente, não há espaço para utilização do medicamento fora das suas condições de registro. Logo, significa dizer que a utilização *off-label* não seria autorizada e constituiria crime, visto não possuir evidência científica por estar sendo aplicada fora das condições de registro da bula. Tal conduta engessaria a

prescrição médica, ainda que a comunidade científica reconhecesse as evidências do uso de determinado medicamento *off-label*, e também se imiscuiria na autonomia médica. Referido projeto foi arquivado em 25 de maio de 2021, quatro dias após sua proposta.

Na contramão da criminalização, desde 29 de abril de 2021 tramita na Câmara dos Deputados o projeto de lei nº 1.613/21, remetido pelo Senado Federal, a fim de alterar a Lei nº 8.080/90, para utilização, no SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da ANVISA. Ou seja, um projeto que visa tornar legalizada a prescrição *off-label* no âmbito do sistema público de saúde. À parte da legislação, há extensa jurisprudência sobre fornecimento de medicamentos – pelos planos de saúde e pelo SUS - que autoriza o uso *off-label*²⁴, sem se imiscuir, no entanto, na responsabilização do médico prescritor em caso de dano ao paciente.

Com propostas tão antagônicas, resta claro que o assunto da prescrição de medicamentos está na ordem do dia, especialmente com o advento da pandemia da covid-19. Em que pese a proposta de criminalização da prescrição *off-label* ter sido retirada de pauta, os estudos e debates acerca desse tipo de prescrição – e também a de medicamentos experimentais – faz-se necessário para subsidiar não só as decisões jurídicas sobre a responsabilização dos médicos que possam surgir, mas também para formar entendimento apto a ser consultado pelos legisladores quando da criação de propostas de lei que versem sobre o tema.

CONCLUSÃO

No presente artigo, buscou-se demonstrar como o surgimento da bioética e o estabelecimento dos direitos humanos influenciaram o advento da autonomia do paciente e da

²⁴ Por todos, consultar o Recurso Especial Nº 1.721.705 – SP.

necessidade de seu consentimento informado nas tomadas de decisões médicas e pesquisas com seres humanos.

A partir da breve explanação sobre autonomia, consentimento e a repercussão que esses dois institutos tiveram na relação médico-paciente, objetivou-se pavimentar o caminho para adentrar à análise da responsabilidade do médico na prescrição de medicamentos *off-label* e experimentais.

Antes, no entanto, foi necessário conceituar esses dois tipos de prescrição, que em alguns textos, inclusive do poder público, apresentam confusão entre seus conceitos. Frisou-se que o medicamento experimental objeto do presente trabalho é aquele disposto no âmbito da RDC nº 38/2013, da ANVISA. Qualquer tipo de tratamento que se diga experimental e esteja fora do âmbito de referida resolução nada mais é que “experimentação”, e está fora do escopo do presente artigo.

Ao adentrar à análise da responsabilização, foi traçado um panorama geral não exaustivo das espécies de responsabilidade – ética/administrativa, civil e penal -, e, no bojo de cada uma delas, as hipóteses que poderiam ensinar a responsabilidade do médico na prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais.

Também foi realizada breve explanação acerca de outros possíveis responsáveis no caso de danos decorrentes do uso *off-label* ou experimental de medicamentos, sem, contudo, afastar a responsabilidade do médico.

Por fim, foram apresentados ao leitor alguns projetos de lei que versam sobre a temática da prescrição *off-label* de medicamentos, tanto no âmbito da responsabilização do prescritor, como no âmbito de seu fornecimento pelo SUS, para demonstrar como este é um tema que está na ordem do dia.

No início do presente artigo foram aventadas algumas hipóteses acerca da possibilidade ou não da responsabilização do médico na prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais, e, após todo o percurso deste estudo, conclui-se que: é

possível a responsabilização do médico pela prescrição de medicamentos *off-label* ou experimentais nas três esferas estudadas (ética, cível, e penal), a depender da análise do caso concreto, e de forma não vinculativa entre as instâncias.

Como inicialmente apontado, a responsabilização do médico nas prescrições ora estudadas vai depender: i) do respeito à autonomia do paciente e seu consentimento livre e esclarecido sobre a adesão à prescrição; ii) do exercício do dever de informar ao paciente com clareza sobre a condição da prescrição, seus riscos e benefícios; iii) o conhecimento baseado em evidências científicas do médico para prescrição e sua boa-fé;

Observou-se, contudo, que a intervenção de terceiros (hospitais, superiores ou defeito do medicamento) na prescrição médica não exige, *a priori*, o médico de sua responsabilidade pela prescrição. No entanto, faz-se *mister* destacar que a análise da responsabilidade médica pressupõe um dano ao paciente em decorrência da prescrição. Porém, eventual responsabilidade do prescritor não ocorrerá por conta do dano em si, mas pela inobservância dos deveres acessórios à prescrição, como fartamente demonstrado nos capítulos anteriores, haja vista que a obrigação do médico é de meio, é o dever de cuidar, não de curar. Ressalta-se ainda que a responsabilidade do médico, esteja ele atuando como profissional liberal ou empregado, sempre será subjetiva, ou seja, deve ser provada sua culpa.

Firma-se o entendimento de que não basta o mero consentimento formalizado do paciente para afastar a responsabilidade do médico na prescrição de medicamento *off-label* ou experimental, faz-se necessário que sejam cumpridos alguns requisitos: o dever de informar, o dever de esclarecer, o de tomar o consentimento, o de respeitar a autonomia do paciente, de se basear na melhor evidência científica, e, após a efetiva utilização do medicamento, o dever de cuidar.

Restando ausente ou comprometido algum desses requisitos, fragiliza-se a prescrição do medicamento *off-label* ou

experimental, abrindo-se margem para a análise, no caso concreto, de fatores que podem ensejar a responsabilização, conjunta ou em separado, do médico nas esferas ética, civil e penal.



REFERÊNCIAS DOUTRINÁRIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução Normativa nº 45/19, de 21 de agosto de 2019. Dispõe sobre as Boas Práticas de Fabricação complementares a Medicamentos Experimentais. *Diário Oficial da União*, Publicado em: 22/08/2019 | Edição: 162 | Seção: 1 | Página: 91. Disponível em <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/instrucao-normativa-in-n-45-de-21-de-agosto-de-2019-211914031>>.

Acesso em: 08 nov. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 38, de 12 de agosto de 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. *ANVISA*. Disponível em <https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. Acesso em: 14 dez. 2021.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução da Diretoria Colegiada nº 406/20, de 22 de julho de 2020. Dispõe sobre as Boas Práticas de Farmacovigilância para Detentores de Registro de Medicamento de uso humano, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Publicado em: 29/07/2020 | Edição: 144 | Seção: 1 | Página: 64. Disponível em <<https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-de->

- diretoria-colegiada-rdc-n-406-de-22-de-julho-de-2020-269155491>. Acesso em: 08 nov. 2021.
- AGUIAR JÚNIOR, R. R. de. *Responsabilidade civil do médico*. In: TEIXEIRA, Sálvio de Figueiredo (Coord.). *Direito e medicina: aspectos jurídicos da medicina*. Belo Horizonte: Del Rey, 2000. p. 133-180. Disponível em <http://www.ruyrosado.com.br/upload/site_producaointellectual/23.pdf>. Acesso em: 20 nov. 2021.
- ALBUQUERQUE, A. *Bioética e direitos humanos*. Edições Loyola, São Paulo, 2011.
- ASSOCIAÇÃO MÉDICA MUNDIAL. *Declaração de Helsinque. Assembleia Médica Mundial*. Helsinque, jun. 1964. Disponível em <https://www.fcm.unicamp.br/fcm/sites/default/files/declaracao_de_helsinque.pdf>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- BALZA, Guilherme. Comissão de Ética em Pesquisa diz que nebulização com cloroquina em Manaus é experimento clandestino. *GI*. Amazonas, 16 abr. 2021. Disponível em <<https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2021/04/16/comissao-de-etica-em-pesquisa-diz-que-nebulizacao-com-cloroquina-em-manaus-e-experimento-clandestino.ghtml>>. Acesso em: 07 nov. 2021.
- BEAUCHAMP, T. L.; CHILDRESS, J. F. *Principios de ética biomédica*. Versión española de la cuarta edición de la obra original en lengua inglesa *Principles of Biomedical Ethics*, publicada por Oxford University Press, Inc. de Nueva York. Barcelona, España: Masson, 1999.
- BITENCOURT, C. R. *Tratado de direito penal, 2: parte especial: dos crimes contra a pessoa*. 12. ed. rev. e ampl. São Paulo: Saraiva, 2012a.
- BITENCOURT, C. R. *Tratado de direito penal, 4: parte especial: dos crimes contra a dignidade sexual até dos crimes contra a fé pública*. 6. ed. rev. e ampl. São Paulo: Saraiva, 2012b.

- BITENCOURT, C. R. *Tratado de direito penal: parte geral, 1*. 19. ed. rev., ampl. e atual. São Paulo: Saraiva, 2013.
- BOBBIO, M. *Medicina demais: o uso excessivo pode ser nocivo à saúde*. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2020.
- BORYSOWSKI, J.; EHNI, H-J.; GÓRSKI, A. Ethics codes and use of new and innovative drugs. *Br J Clin Pharmacol*. March, 2019; 85 (3): 501–507. Disponível em <<https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.13833>>. Acesso em: 13 out. 2021. [MEDLINE via PUBMED].
- BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil. *Planalto*. Brasília, 5 out. 1988. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/constituicao/constituicao.htm>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- BRASIL. Decreto-Lei Nº 2.848, de 7 de dezembro de 1940. Código Penal. *Planalto*. Brasília, 31 dez. 1940 e retificado em 3 jan. 1941. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del2848compilado.htm>. Acesso em: 18 nov. 2021.
- BRASIL. Decreto-Lei nº 4.113, de 14 de fevereiro de 1942. Regula a propaganda de médicos, cirurgiões dentistas, parteiras, massagistas, enfermeiros, de casas de saúde e de estabelecimentos congêneres, e a de preparados farmacêuticos. *Planalto*. Brasília, 12 fev. 1942. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/1937-1946/Del4113.htm>. Acesso em: 13 dez. 2021.
- BRASIL. Lei nº 10.406, de 10 de janeiro de 2002. Institui o Código Civil. *Planalto*. Brasília, 11 jan. 2002. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/110406compilada.htm>. Acesso em: 19 nov. 2021.
- BRASIL. Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013. Dispõe sobre o exercício da Medicina. *Planalto*. Brasília, 11 jul. 2013. Disponível em

- <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/112842.htm>. Acesso em: 08 nov. 2021.
- BRASIL. Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957. Dispõe sobre os Conselhos de Medicina, e dá outras providências. *Planalto*. Brasília, 1 out. 1957. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/13268.htm>. Acesso em: 14 dez. 2021.
- BRASIL. Lei nº 8.078, de 11 de setembro de 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Planalto*. Brasília, 12 set. 1990, retificado em 10 jan. 2007. Disponível em <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/18078compilado.htm>. Acesso em: 20 nov. 2021.
- BRASIL. Projeto de Lei nº 1.613/21, de 29 de abril de 2021. Altera a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990 (Lei Orgânica da Saúde), para dispor sobre os processos de incorporação de tecnologias ao Sistema Único de Saúde (SUS) e sobre a utilização, pelo SUS, de medicamentos cuja indicação de uso seja distinta daquela aprovada no registro da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). *Câmara dos Deputados*. Disponível em <https://www.camara.leg.br/proposicoesWeb/prop_mostrarintegra?codteor=2039867>. Acesso em: 05 nov. 2021.
- BRASIL. Projeto de Lei nº 1.912/21, de 21 de maio de 2021. Altera o Decreto-Lei nº 2.848, de 07 de dezembro de 1940 (Código Penal), para tipificar o crime de prescrição de produto destinado a fins terapêuticos ou medicinais sem comprovação científica. *Senado Federal*. Disponível em <<https://www25.senado.leg.br/web/atividade/materias/-/materia/148535>>. Acesso em: 05 nov. 2021.
- BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. EMENTA: RECURSO ESPECIAL. AÇÃO DE INDENIZAÇÃO. DANOS

MORAIS. PENSIONAMENTO. RESPONSABILIDADE CIVIL. PROFISSIONAL MÉDICO. TEORIA DA RESPONSABILIDADE CIVIL SUBJETIVA. CULPA CONFIGURADA. NEGLIGÊNCIA. OBRIGAÇÃO DE INDENIZAR. CABIMENTO. NEXO DE CAUSALIDADE. PRONTUÁRIO MÉDICO. PREENCHIMENTO. OMISSÃO. PRESSUPOSTO ATENDIDO. DEVER DE CUIDADO E DE ACOMPANHAMENTO. VIOLAÇÃO DEMONSTRADA. TEORIA DA CAUSALIDADE ADEQUADA. APLICAÇÃO. Recurso Especial nº 1698726 RJ 2017/0046633-7. Relator: Ministro Ricardo Villas Bôas Cueva, Terceira Turma. *Superior Tribunal de Justiça*. Brasília, 01 jun. 2021. Publicação: DJe em 08 jun. 2021. Disponível em <<https://scon.stj.jus.br/SCON/pesquisar.jsp>>. Acesso em: 28 nov. 2021.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. RESPONSABILIDADE CIVIL. Recurso Especial nº 436827 DP 2002/0025859-5. Relator: Ministro Ruy Rosado de Aguiar, Quarta Turma. *Superior Tribunal de Justiça*. Brasília, 01 out. 2002. Publicação: DJ 18 nov. 2002 p. 228LEXSTJ vol. 160 p. 146RSTJ vol. 168 p. 405. Disponível em <<https://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/7548477/recurso-especial-resp-436827-sp-2002-0025859-5/inteiro-teor-13155070>>. Acesso em: 08 dez. 2021.

BRASIL. Tribunal Regional Federal (4. Região). EMENTA. CONSTITUCIONAL ADMINISTRATIVO E CIVIL. RESPONSABILIDADE CIVIL. ATENDIMENTO MÉDICO-HOSPITALAR. HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE. EXTRAVAZAMENTO DE MEDICAÇÃO QUIMIOTERÁPICA. INAPLICABILIDADE DO CÓDIGO DE DEFESA DO CONSUMIDOR (CDC). RESPONSABILIDADE OBJETIVA DO ESTADO. ATO DE ESTADO, NEXO CAUSAL, DANO

- E DEVER DE INDENIZAR. INEXISTÊNCIA DE FATO FORTUITO OU FORÇA MAIOR: ELEMENTOS DE DOCTRINA. FALTA DO DEVER DE INFORMAR E ABUSO DE DIREITO: OFENSA AO PRINCÍPIO DA BOA-FÉ OBJETIVA. GRAVE DANO ESTÉTICO. PERDA DA CHANCE DE SOBREVIVÊNCIA OU DE CURA: REPARAÇÃO DA CHANCE, E NÃO DO DANO FINAL. REFORMA DA SENTENÇA E PROCEDÊNCIA DA AÇÃO. CON-SECTÁRIOS LEGAIS. Apelação Cível nº 50090977-34.2017.4.04.710/ RS 50090977-34.2017.4.04.710. Re-lator: Rogerio Favreto, Terceira Turma. *Tribunal Regio-nal Federal da 4ª Região*. Rio Grande do Sul, 07 nov. 2018. Disponível em <https://eproc.trf4.jus.br/eproc2trf4/controlador.php?acao=acessar_documento_publico&doc=41541692782135591048929803139&event o=99681&key=7197d8064443361b88110812fd3e8cee446ed94f38ac9240c2d6854777ce68ba&hash=0425437461c3ccd6312d2d516cca76ea>. Acesso em 19 nov. 2021.
- CARNEIRO, A.V.; COSTA, J. Off-label prescription: practice and problems. *Rev Port Cardiol*. Set 2013; 32 (9): 681-6. Disponível em <<https://doi.org/10.1016/j.repce.2013.01.016>>. Acesso em 12 out. 2021. [MEDLINE via PUBMED].
- CASTRO, G. C. de. *Direito civil: lições*. 4. ed. Niterói, RJ: Im-petus, 2011.
- CÓDIGO de Nuremberg. *Tribunal de Nuremberg*. Alemanha, ago. 1947. Disponível em <<http://www.bioetica.org.br/?siteAcao=DiretrizesDeclaracoesIntegra&id=2>>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- COLE, L.W.; KESSELHEIM, J.C.; KESSELHEIM, A.S. Ethical issues in new drug prescribing. *Bioethical In-quiry*, 9, 77–83 (2012). Disponível em

<<https://doi.org/10.1007/s11673-011-9342-y>>. Acesso em: 13 out. 2021. [MEDLINE via BVS].

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Parecer nº 02/2016, de 20 de janeiro de 2016. EMENTA: Os procedimentos médicos *off label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos, e sua indicação e prescrição são de responsabilidade do médico. Não compete às Comissões de Ética emitir juízo de valor sobre o uso *off label*. *Conselho Federal de Medicina*. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2016/2>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Parecer nº 04/2020, de 16 de abril de 2020. EMENTA: Considerar o uso da cloroquina e hidroxiclороquina, em condições excepcionais, para o tratamento da COVID-19. *Conselho Federal de Medicina*. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/BR/2020/4>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução CFM nº 2.217, de 27 de setembro de 2018, modificada pelas Resoluções CFM nº 2.222/2018 e 2.226/2019, Código de Ética Médica. *Conselho Federal de Medicina*. Brasília, 2019. Disponível em <<https://portal.cfm.org.br/imagens/PDF/cem2019.pdf>>. Acesso em: 05 nov. 2021.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 1.982/2012, de 20 de janeiro de 2012. Dispõe sobre os critérios de protocolo e avaliação para o reconhecimento de novos procedimentos e terapias médicas pelo Conselho Federal de Medicina. *Conselho Federal de Medicina*. Publicada no D.O.U. de 27 de fevereiro de 2012, Seção I, p. 186-7. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2012/1982>>. Acesso em: 15 dez. 2021.

- CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Resolução nº 2.292/2021, DE 29 DE ABRIL DE 2021. Estabelece que a administração de hidroxicloroquina e cloroquina em apresentação inalatória é procedimento experimental, só podendo ser utilizada por meio de protocolos de pesquisa aprovados pelo sistema CEP/CONEP. *Conselho Federal de Medicina*. Publicada no D.O.U. de 13 de maio de 2021, Seção I, p.411. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/resolucoes/BR/2021/2292>>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. Resolução nº 251, de 07 de agosto de 1997. Aprovar as seguintes normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos. *Conselho Nacional de Saúde*. Brasília, 7 ago. 1997. Disponível em <https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO MATO GROSSO DO SUL. Parecer nº 05/2007, do CRM/MS, de 21 de setembro de 2007. EMENTA: Medicamentos que não são registrados na ANVISA ou autorizados por ela, não podem ser entregues ao consumo nem importados sob pena de ilícito ético e infração a Legislação Sanitária Federal. *Conselho Federal de Medicina*. Disponível em <https://sistemas.cfm.org.br/normas/arquivos/pareceres/MS/2007/5_2007.pdf>. Acesso em: 08 nov. 2021.
- CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA DO MATO GROSSO DO SUL. Parecer nº 04/2010, do CRM/MS, de 26 de fevereiro de 2010. EMENTA: Ementa: A prescrição de medicamento é um ato médico e requer não só o conhecimento farmacológico da droga, mas a certeza

- de que seu efeito benéfico justifique eventual efeito indesejado. Medicamentos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária com finalidade terapêutica específica não devem ser usados para tratamento de maneira improvisada. *Conselho Federal de Medicina*. Disponível em <<https://sistemas.cfm.org.br/normas/visualizar/pareceres/MS/2010/4>>. Acesso em: 07 nov. 2021.
- DANTAS, E. *Direito médico*. 5. ed. rev. ampl. e atual. – Salvador: JusPodivm, 2021.
- DROGOVOZ, S. M. *et al.* Modern medical and pharmaceutical problems of off label drug use: literature review. National University of Pharmacy. *Pharmacology Online*, v.2, p. 55-61, 2021. Disponível em <https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A007_Drogovoz.pdf>. Acesso em: 13 out. 2021. [EMBASE].
- DURAND, G. *Introdução geral à Bioética: história, conceitos e instrumentos*. Tradução de Nicolás Nyimi Campanário – 5. ed. – São Paulo: Centro Universitário São Camilo: Loyola, 2014.
- ELLER, Johanns; SILVA, Victor. Cidade no Amazonas foi ‘palco’ para uso de remédio não autorizado contra a Covid-19. *Extra*. Rio de Janeiro, 19 set. 2021. Disponível em <<https://extra.globo.com/noticias/brasil/cidade-no-amazonas-foi-palco-para-uso-de-remedio-nao-autorizado-contr-covid-19-rv1-1-25203605.html>>. Acesso em: 07 nov. 2021.
- FERREIRA, A. B. de H. *Miniaurélio: o minidicionário da língua portuguesa*. Coordenação de edição Margarida dos Anjos. *et al.* – 6. ed. rev. atual. – Curitiba: Positivo, 2004, p. 471.
- FRANÇA, G. V. de. *Direito médico*. – 12. ed. rev., atual. e ampl. – Rio de Janeiro: Forense, 2014.
- FUREY, Katrina; WILKINS, Kirsten. Prescribing "Off-Label":

- What Should a Physician Disclose?. *AMA J Ethics*. 2016;18(6):587-593. Disponível em <<https://journalofethics.ama-assn.org/article/prescribing-label-what-should-physician-disclose/2016-06>>. Acesso em: 13 out. 2021.
- GHINEA, N. *et al.* No evidence or no alternative? Taking responsibility for off-label prescribing. *Intern Med J*. 2012 Mar;42(3):247-51. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1445-5994.2012.02713.x>>. Acesso em: 13 out. 2021. [MEDLINE via PUBMED].
- GIORGI-GUARNIERI, D. Clinician Liability in Prescribing Antidepressants. *Focus (Am Psychiatr Publ)*. Out 2019; 17 (4): 372-379. Disponível em <<https://doi.org/10.1176/appi.focus.20190024>>. Acesso em: 13 out. 2021. [MEDLINE via PUBMED].
- GIULIANI, J.; MAIOLLI, V.; BONETTI, A. Laprescrizione dei farmaci off-label in âmbito oncologico in Italia: valutazione da una prospettiva medico-legale. *Eur. J. Oncol.*, v.18, n.2, p. 85-91, 2013. Disponível em <<https://www.mattioli1885journals.com/index.php/EJOEH/article/view/3140/2298>>. Acesso em: 13 out. 2021. [EMBASE].
- GONÇALVES, C. R. *Direito civil brasileiro, volume 4: responsabilidade civil*. – 8. ed. – São Paulo: Saraiva, 2013.
- GOYAL, P.K.; MATHUR, R.; MEDHI, B. Understanding the challenges and ethical aspects of compassionate use of drugs in emergency situations. *Indian J Pharmacol*, 2020;52(3):163-171. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7446672/>>. Acesso em: 13 out. 2021. [EMBASE].
- MAGRI, Diogo. ‘Cobaias’ da proxalutamida: como o Brasil entrou no que pode ser uma das infrações éticas mais graves

- da história. *El país*. São Paulo, 13 out. 2021. Disponível em <<https://brasil.elpais.com/brasil/2021-10-14/a-promessa-de-cura-para-a-covid-19-que-pode-se-tornar-uma-das-infracoes-eticas-mais- Graves-da-historia.html>>. Acesso em: 07 nov. 2021.
- MANZINI, M. C.; MACHADO FILHO, C. D'A. S.; CRIADO, P. R.. Termo de consentimento informado: impacto na decisão judicial. *Revista Bioética*, v.28, n.3, p.517 – 521, set. 2020. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/bioet/a/9wxncx9XvSDK6zqWsyj5VHH/?lang=pt>>. Acesso em: 13 out. 2021. [SCIELO].
- MARTINS, M. Responsabilidade por medicamento defeituoso – o caso da oncologia. *Lex Medicinæ: Revista Portuguesa de Direito da Saúde*. Ano 16 - n.31-32 - Janeiro/Dezembro 2019. Disponível em <<http://www.centrodireitobiomedico.org/publica%C3%A7%C3%B5es/revistas/lex-medicinae-revista-portuguesa-de-direito-da-sa%C3%BAde-ano-16-n%C2%BA-31-32>>. Acesso em: 16 dez. 2021.
- NOBRE, P. F. da S. Prescrição Off-Label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos - *Ciência & Saúde Coletiva*, v.18, n.3, p. 847 – 854, mar. 2013. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/csc/a/qYpKwBB3SwTSnSMpcyMSrvm/abstract/?lang=pt>>. Acesso em: 13 out. 2021. [SCIELO].
- NOGUEIRA, R. H. P. *Prescrição off label de medicamentos, ilicitude e responsabilidade civil do médico*. Belo Horizonte: Editora PUC Minas, 2017.
- OLIVA, G. Coronavírus: desaparecimento da cloroquina das farmácias do Rio preocupa pacientes usuários de medicamentos. *O Globo*. Rio de Janeiro, 21 mar. 2020. Disponível em <<https://oglobo.globo.com/saude/coronavirus-servico/coronavirus-desaparecimento-da-cloroquina-das-farmacias-do-rio-preocupa-pacientes->

- usuarios-de-medicamentos-24318959>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- OLIVEIRA ALVES, R. G. de. Direito Humano Subjetivo e Personalíssimo: a autonomia e a dignidade do paciente frente aos riscos não informados. *Rev. Bioética y Derecho*. Barcelona, n.35, p. 121-131, 2015. Disponível em <http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1886-58872015000300011&lng=es&nrm=iso>. Acesso em: 13 out. 2021. [SCIELO].
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Declaração Universal de Direitos Humanos. *Assembleia Geral das Nações Unidas*. Paris, dez. 1948. Disponível em <<https://brasil.un.org/pt-br/91601-declaracao-universaldosdireitos-humanos>>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- ORGANIZAÇÃO DAS NAÇÕES UNIDAS. Declaração Universal Sobre Bioética E Direitos Humanos. *UNESCO*. Paris, jun. 2005. Disponível em <https://bvsm.sau.gov.br/bvs/publicacoes/declaracao_univ_bioetica_dir_hum.pdf>. Acesso em: 16 nov. 2021.
- PAUMGARTTEN, F. J. R.; OLIVEIRA, A. C. A. X. de. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues. *Ciência & Saúde Coletiva*, 25(9):3413-3419, 2020. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/csc/a/GQwLcBQZm-GYp7mK3V6r7tFt/?lang=en>>. Acesso em: 08 dez. 2021.
- PEPE, V. L., NOVAES, H. M. D., OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. COVID-19 e os desafios para a regulação de medicamentos em tempos de pandemia. *Ciência & Saúde Coletiva*, 26(10):4693-4702, 2021. Disponível em

- <<https://www.scielo.br/j/csc/a/YjXKNBL7qCZH75zHzsD5JSn/?lang=pt>>. Acesso em: 16 nov. 2021.
- PESSINI, L. As origens da bioética: do credo bioético de Potter ao imperativo bioético de Fritz Jahr. *Revista Bioética*. (Impr.) 2013; 21 (1): 9-19. Disponível em <<https://www.scielo.br/j/bioet/a/xNYLfqG6fTfhcg-MTq3Q4WQd/?lang=pt&format=pdf>>. Acesso em: 16 dez. 2021.
- PONDÉ, N.; AZAMBUJA, E. de; ADES, F. Phosphoethanolamine and the danger of unproven drugs. *Ecancermedicalscience*, 2016;10:681. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5102686/>>. Acesso em: 13 out. 2021. [EMBASE].
- POTTER, V. R. *Bioética: ponte para o futuro*. Tradução de Diego Carlos Zanella. São Paulo: Edições Loyola, 2016.
- SÁ, M. de F. F. de.; FERREIRA, P. H. M.. A prescrição off label de medicamentos: análise do entendimento do Superior Tribunal de Justiça por ocasião do julgamento dos recursos especiais nº 1.721.705/SP e nº 1.729.566/SP. *Revista Brasileira de Direito Civil – RBDCivil*. Belo Horizonte, v. 21, p. 147-161, jul./set. 2019. Disponível em <<https://rbdcivil.ibdcivil.org.br/rbdc/article/view/469>>. Acesso em: 15 dez. 2021.
- SCHREIBER, A. *Manual de direito civil contemporâneo*. 2. ed. – São Paulo: Saraiva Educação, 2019.
- SIQUEIRA, F.; LIMA, M. C. de M. P. Reflexões sobre a responsabilidade civil e penal do médico por violação do dever de esclarecimento para a autodeterminação. *Revista de Direito e Medicina*, vol.1/2019. jan - mar/2019. DTR\2019\27474.
- SOARES, F. R.; DADALTO, L. Responsabilidade médica e prescrição *off-label* de medicamentos no tratamento da

COVID-19. *Revista IBERC*, Belo Horizonte, v. 3, n. 2, p. 1-22, maio/ago. 2020. Disponível em <<https://revistai-berc.responsabilidadecivil.org/iberc/article/view/112>>.

Acesso em: 08 nov. 2021.

TOMÉ, P.R. *Responsabilidade civil médica*. 1. ed. - Lisboa, Portugal: Lisbon International Press, 2020.

VOCABULÁRIO ORTOGRÁFICO DA LÍNGUA PORTUGUESA. covid-19, COVID-19. *Academia das Ciências de Lisboa*. Disponível em <<https://www.volp-acl.pt/index.php/item/covid-19>>. Acesso em 16 dez. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2020. Off-label use of medicines for COVID-19: scientific brief. *World Health Organization*. 31 March 2020. Licença: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Disponível em <<https://apps.who.int/iris/handle/10665/331640>>. Acesso em: 09 dez. 2021.