



Ministério da Saúde
Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

NOTA TÉCNICA Nº 2/2022-SCTIE/MS

FUNDAMENTAÇÃO E DECISÃO ACERCA DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA O TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA COVID-19 (HOSPITALAR E AMBULATORIAL)

SUMÁRIO

[1. Introdução](#)

[2. Considerações Iniciais](#)

[3. Contexto da Pandemia no Brasil e da Formulação das Diretrizes Terapêuticas](#)

[3.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde durante a pandemia](#)

[3.2 Do uso de evidências científicas](#)

[3.3 Uso em caráter off-label durante a pandemia](#)

[3.4 Da necessidade de não perder a oportunidade de salvar vidas](#)

[3.5 Histórico das Diretrizes Terapêuticas para COVID-19 no âmbito da CONITEC](#)

[4. Elementos Técnicos e Científicos das Diretrizes Terapêuticas](#)

[4.1 Uso de evidências de vida real e estudos observacionais](#)

[4.2 Imprecisão da Pergunta PICO com relação à História Natural da Doença](#)

[4.3 Heterogeneidade dos estudos disponíveis e incerteza do cenário científico](#)

[4.4 Definição atípica das recomendações contrárias](#)

[4.5 Paralelos inadequados com a estratégia utilizada no Choosing Wisely](#)

[4.6 Significância clínica, estatística e epidemiológica](#)

[4.7 Poder estatístico em situações de prevenção secundária e terciária](#)

[4.8 Possível viés de seleção das Diretrizes Terapêuticas](#)

[4.9 Utilização do GRADE-Adolopment em cenários de incertezas](#)

[4.10 Impossibilidade de auditar material e processo decisório do Grupo Elaborador](#)

[4.11 Ausência de linha de cuidado com orientações mais claras](#)

[4.12 Análise de tecnologias em saúde das Diretrizes não condiz com cenário real da assistência médica](#)

[4.13 Exclusão de tecnologias promissoras](#)

[4.14 Busca de novas formas de lidar com o cenário](#)

[4.15 Ausência de debate acerca da metodologia a ser utilizada e da prévia manifestação das áreas técnicas específicas](#)

[4.16 CONITEC e a deliberação sobre medicamentos em caráter off-label](#)

[4.17 Assimetria no rigor científico dedicado a diferentes tecnologias](#)

[5. Elementos Administrativos das Diretrizes Terapêuticas](#)

[5.1 Atribuições da CONITEC](#)

[5.2 Atribuições do CFM](#)

[5.3 Atribuições da ANVISA](#)

[5.4 Objetivos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas](#)

[5.5 Requerimento, despacho e medidas de promoção da integridade não atendidas](#)

[5.6 Prazos mantidos em relação à Lei](#)

[5.7 Restrição ao uso das Diretrizes como orientação ampla da comunidade médica](#)

[5.8 Possíveis conflitos de interesses](#)

[5.9 Vazamento de informações](#)

[5.10 Possibilidade de falhas metodológicas inadequadamente avaliadas](#)

[5.11 Potencial fragilidade na transparência dos processos](#)

[5.12 Falta de consenso no plenário da CONITEC para as Diretrizes Ambulatoriais](#)

[6. Elementos Bioéticos das Diretrizes Terapêuticas](#)

[6.1 Beneficência em tempos de crise](#)

[6.2 Não-Maleficência e medicamentos antigos e novos](#)

[6.3 Justiça e acesso](#)

[6.4 Autonomia e respeito ao paciente e ao profissional](#)

[6.5 Responsabilidade em tempos de grandes incertezas e o valor da vida humana](#)

[6.6 Prudência diante do caráter provisório e evolutivo da ciência](#)

[7. Elementos Contextuais das Diretrizes Terapêuticas](#)

[7.1 Resultado das Consultas e Audiências Públicas Ambulatoriais e Hospitalares](#)

[7.2 Contexto Político no âmbito da CONITEC](#)

[7.3 Imaturidade científica](#)

[7.4 Kit COVID e realidades da prescrição médica atual](#)

[8. Conclusões e Encaminhamentos](#)

[9. Bibliografia](#)

1. INTRODUÇÃO

A presente Nota Técnica tem o objetivo de apresentar elementos que subsidiaram o processo decisório da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (MS) quanto à aprovação das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19. Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” e das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19” (doravante denominadas respectivamente de Diretrizes Hospitalares e Diretrizes Ambulatoriais ou, em seu conjunto, Diretrizes Terapêuticas).

Também expõe brevemente alguns elementos que subsidiaram o processo decisório relativo aos capítulos 3 e 4 das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19, que abordam o controle da dor, sedação e *delirium* em pacientes sob ventilação mecânica invasiva e a assistência hemodinâmica e medicamentos vasoativos.

Em um cenário de crise sanitária internacional, diante de uma doença até há pouco desconhecida e que ainda traz incertezas quanto a seus processos fisiopatológicos e evolutivos e quanto a possibilidades terapêuticas diversificadas e de fundamentação muitas vezes ainda incipiente, tal decisão mostra-se complexa e requer profunda reflexão envolvendo diversas perspectivas. O processo e os instrumentos administrativos utilizados também possuem grande complexidade, não somente em relação aos conceitos, mas também em relação à sua condução.

Para melhor elucidar o processo decisório, a presente Nota Técnica abordou perspectivas diversas por meio das seguintes seções, além desta Introdução: Considerações Iniciais; Contexto da Pandemia no Brasil e da Formulação das Diretrizes Terapêuticas; Elementos Técnicos e Científicos das Diretrizes Terapêuticas; Elementos Administrativos das Diretrizes Terapêuticas; Elementos Bioéticos das Diretrizes Terapêuticas; Elementos Contextuais das Diretrizes Terapêuticas; e Conclusões e Encaminhamentos.

2. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Esta Nota Técnica considerou as seguintes bases normativas:

- a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, que dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências;
- a Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, que alterou a Lei nº 8.080 de 1990, dispondo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS e definiu que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT);
- o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, que regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa e dá outras providências;
- o Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que dispõe sobre a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde e sobre o processo administrativo para incorporação, exclusão e alteração de tecnologias em saúde pelo Sistema Único de Saúde - SUS, e dá outras providências;
- a Lei nº 12.842, de 10 de julho de 2013, que determina, em seu Art. 7º, que é atribuição exclusiva do Conselho Federal de Medicina – CFM – definir o caráter experimental de procedimentos em Medicina;
- o Decreto nº 8.077, de 14 de agosto de 2013, que regulamenta as condições para o funcionamento de empresas sujeitas ao licenciamento sanitário e o registro, controle e monitoramento, no âmbito da vigilância sanitária, dos produtos de que trata a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976, e dá outras providências;
- o Decreto nº 9.795, de 17 de maio de 2019, que aprova a Estrutura Regimental e o Quadro Demonstrativo dos Cargos em Comissão e das Funções de Confiança do Ministério da Saúde, remaneja cargos em comissão e funções de confiança, transforma funções de confiança e substitui cargos em comissão do Grupo-Direção e Assessoramento Superiores - DAS por Funções Comissionadas do Poder Executivo – FCPE;
- a Portaria nº 2.072 GM/MS, de 5 de agosto de 2019, que designa os membros titulares, primeiro e segundo suplentes, indicados pelos respectivos órgãos e entidades, que irão compor o Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec);
- o Anexo XVI da Portaria de Consolidação GM/MS nº 1, de 2017, pelo qual o Ministro da Saúde aprova o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec);
- a Portaria nº 26/SCTIE/MS, de 2015, que aprova os requisitos para submissão e análise de proposta de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologia em saúde no SUS, por iniciativa do Ministério da Saúde e de Secretarias de Saúde dos Estados, dos Municípios e do Distrito Federal;
- a Portaria nº 27 SCTIE/MS, de 2015, que aprova o fluxo de trabalho para elaboração e atualização dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no âmbito da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – CONITEC;
- o Ofício nº 813/2021/SCTIE/MS, de 2021, que encaminha dúvidas à Diretoria de Integridade e à Consultoria Jurídica com o intuito de garantir a segurança administrativa das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 e de melhor orientar a sua forma de publicação e validação;
- o Parecer nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU, que versa sobre a juridicidade da publicação de Diretrizes Terapêuticas com uso de medicamentos em caráter *off-label* e tece diversas recomendações;
- o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, de 22 de novembro de 2021, que faz menção ao requerimento que consta no processo 25000.068591/2021 86 e lista alguns fatos que fragilizam o processo de elaboração das Diretrizes Brasileiras para o Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19 e sua publicação;

- o Despacho SEI nº 0024040478/SCTIE/MS, de 2021, no qual são elencados esclarecimentos úteis à compreensão do presente cenário, com o intuito de promover o saneamento de eventuais inadequações processuais relacionadas à confecção de Diretrizes para tratamento hospitalar e ambulatorial da COVID-19 no âmbito da CONITEC e de dar os devidos encaminhamentos visando à máxima lisura, impessoalidade e transparência dos atos da administração pública;

- a Audiência Pública nº 2/2021 que versa sobre as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso”, ocorrida em 8 de julho de 2021 e a gravação na íntegra disponível publicamente na *Internet*, em <https://www.youtube.com/watch?v=wo2fNDINk00>

- a Audiência Pública nº 4/2021, que versa sobre as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19”, ocorrida em 28 de dezembro de 2021, e a sua gravação na íntegra disponível publicamente na *Internet*, em <https://www.youtube.com/watch?v=ARlwzqBllrE>.

3. CONTEXTO DA PANDEMIA NO BRASIL E DA FORMULAÇÃO DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

A resposta à pandemia da COVID-19, provocada pelo SARS-CoV-2, ocorre em um contexto repleto de detalhes e complexas interações sociais, sanitárias, administrativas e econômicas. Na presente seção desta Nota Técnica, serão fornecidos subsídios para melhor compreensão do contexto geral da pandemia e da resposta dada no âmbito da CONITEC, que levou à necessidade de processo decisório da presente gestão da SCTIE/MS.

3.1 Avaliação de Tecnologias em Saúde durante a pandemia

Na Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS), analisam-se tanto a eficácia e a segurança quanto a efetividade da tecnologia em saúde, indo assim, além da avaliação que se faz para liberação de registro sanitário (que tem tempo de validade estabelecido, admitindo-se renovações e, a qualquer momento, suspensão), visando à comercialização da respectiva tecnologia. A eficácia diz respeito aos dados de benefícios do uso de uma intervenção obtidos em condições ideais (controladas), como um ensaio clínico randomizado ou uma pesquisa em laboratório. Já a efetividade se refere ao benefício obtido do uso de uma intervenção em condições não controladas, ou seja, no cotidiano, como por exemplo, o uso de medicamentos pelo paciente em casa ou em um serviço de saúde. É importante que o processo de ATS considere um escopo diversificado de fontes de dados, tais como estudos clínicos, econômicos, relatos de pacientes e pareceres de especialistas, assim como pontos de vista de gestores públicos de saúde e da indústria, dentre outros.

As análises empreendidas no contexto da CONITEC são complexas e multifatoriais. Todas as informações disponíveis são consideradas, assim como o ponto de vista das diferentes partes interessadas. Nesse sentido, é analisada uma série de estudos, de modo a contemplar necessariamente a segurança, a eficácia e a efetividade das tecnologias. Vale repetir que a segurança e a eficácia envolvem estudos realizados idealmente em condições controladas, como uma pesquisa em laboratório, os chamados estudos experimentais, que incluem os diversos tipos de ensaio clínico, incluindo o randomizado. A efetividade, por sua vez, é frequentemente dimensionada por meio de estudos observacionais, que acompanham o uso da tecnologia em condições não controladas, no cotidiano do paciente ou em um serviço de saúde, sendo comumente utilizados como evidências de estudos de coorte, caso-controle e transversais. As revisões sistemáticas dos estudos supracitados conferem o mais alto nível da hierarquia de evidência científica, em ambos os cenários.

O enfrentamento da pandemia causada pelo SARS-CoV-2 tem sido um dos maiores desafios da presente geração e, sem dúvida, o maior de todos os desafios em termos sanitários.

Além das medidas preventivas e de reabilitação, as diversas terapias medicamentosas podem ser elementos cruciais para reduzir o sofrimento e a mortalidade causada pela COVID-19 em suas várias formas de apresentação e fases clínicas. O cuidado do paciente deve ser de caráter integral, composto por todos os níveis de atenção à saúde, da prevenção à reabilitação.

Diante da seriedade e do aspecto emergencial da situação vivida em todo o mundo, é necessário o respeito à experiência clínica, um constante esforço em busca das melhores evidências disponíveis e a atenção aos mais altos princípios éticos aplicados em uma relação movida pelo profissionalismo, conforme determina a Medicina Baseada em Evidências e a boa prática clínica em geral (Sackett 2007; Gray 2009; Guyatt 2011).

No âmbito da CONITEC, Diretrizes Terapêuticas medicamentosas, em geral, consistem de um instrumento que integra políticas públicas assistenciais incluindo a utilização de medicamentos no Sistema Único de Saúde (SUS). O caráter dessas Diretrizes Terapêuticas é sempre provisório, ainda mais em tempos de incerteza (do ponto de vista da avaliação de tecnologias em saúde) como o que vive todo o mundo, no qual o cenário científico ainda se encontra em evolução contínua. Diretrizes Terapêuticas também não têm o objetivo de coibir ou forçar a prescrição deste ou daquele medicamento. Ofertam, sim, informações aos profissionais da saúde sobre como prescrever medicamentos para o paciente em um cenário de integralidade assistencial e, no caso da Assistência Farmacêutica, estabelecem normas e fluxogramas para a correta dispensação e uso de medicamentos conforme documentos oficiais, os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT).

A CONITEC, no caso de tecnologias destinadas à assistência farmacêutica no âmbito do SUS, avalia evidências disponíveis conforme o seu grau de confiança estatística e sua qualidade, bem como o impacto econômico para verificar se é justificável incorporar um medicamento no SUS e utilizar o orçamento público no seu custeio. Isso não impede, restringe ou desrespeita a prática profissional autônoma por meio da prescrição de medicamentos não incorporados ou em caráter *off-label*, tampouco desrespeita a autonomia e a vontade do paciente, mas coloca limites racionais na ação do poder público.

Mesmo com a prescrição médica, o SUS só garante o acesso a medicamentos, em suas diversas formas – hospitalar, ambulatorial ou domiciliar –, caso haja incorporação prévia. Cabe lembrar que não há nenhum medicamento incorporado no SUS, até o presente momento, para prevenir ou tratar especificamente casos de COVID-19, a não ser imunizantes (vacinas) com o intuito de prevenir de forma primária a infecção pelo SARS-CoV-2 e de reduzir a possibilidade de evolução para casos graves ou mesmo mortes por essa doença, conforme trabalhos publicados.

Uma recomendação da CONITEC, seja ela favorável ou contrária a uma determinada conduta diagnóstica ou terapêutica, não deve desrespeitar o contexto da relação médico-paciente e tampouco deve ser usada para indevida judicialização em saúde, elementos alheios aos propósitos dessa Comissão de assessoramento. Para se admitir a validação de qualquer tecnologia pela CONITEC, duas exigências são *sine qua non*: ter registro para comercialização no Brasil dado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e não ser considerada experimental pelo Conselho Federal de Medicina (CFM).

Uma recomendação contrária a uma determinada opção terapêutica, uma vez acolhida pela SCTIE/MS, por exemplo, atesta que o SUS não poderá naquele momento incorporar e dispensar gratuitamente aquela formulação terapêutica.

A própria estrutura da ciência possui caráter mutável e evolutivo, e, diante de uma doença potencialmente letal, aguda e ainda pouco conhecida em muitos de seus detalhes, é temerário afirmar certezas que a própria ciência não sustenta e nem pretende abarcar, assim como é temerário suprimir o debate científico sob qualquer pretexto.

O debate deve ser aberto, protegido contra possíveis supressões, e contínuo, promovido em um ambiente no qual hipóteses podem ser sempre verificadas. Nas palavras de Karl Popper:

Como se pode parar o progresso científico e industrial? Por meio do fechamento ou controle de laboratórios de pesquisa, da supressão ou controle de periódicos científicos e outros meios de debate, da supressão de congressos científicos e conferências, da supressão das Universidades e de outros ambientes acadêmicos, da supressão de livros, da supressão da imprensa, da escrita e, ao fim, da fala. Todas essas coisas que podem ser suprimidas (ou controladas) são instituições sociais. A linguagem é uma instituição social sem a qual o progresso é impensável, já que sem ela não pode haver nem ciência e nem uma tradição crescente e progressiva. A escrita é uma instituição social, assim como outras instituições de imprensa e publicação e todos os demais instrumentos institucionais do método científico. O método científico por si somente tem aspectos sociais. A ciência, e mais especificamente o progresso científico, não são resultantes de esforços isolados, mas da livre competição do pensamento. Pois a ciência precisa sempre mais de competição entre hipóteses e sempre mais de testes rigorosos. E as hipóteses em competição precisam de representação pessoal: precisam de advogados, júri e até mesmo de público. Essa representação pessoal deve ser institucionalmente organizada se desejamos que ela funcione. E essas instituições precisam ser sustentadas e protegidas por lei. Em última instância, a ciência depende muito de fatores políticos; de instituições políticas que protejam a liberdade de pensamento: dependem da democracia (Popper, 1961, p.154-155).

A decisão adequada para cada paciente em sua situação concreta deve ser feita em conjunto com o médico, respeitando os limites da ciência e utilizando valores éticos e o bom juízo clínico que se ganha com o tempo de serviço ao próximo. Diretrizes são orientadoras e jamais substituirão a boa conduta assistencial, que deve ser individualizada conforme a necessidade do paciente e de sua família, sempre levando em conta os meios disponíveis e os limites da boa prática clínica.

Nas palavras de Sir William Osler (Prado & Diehl, 2021):

O bom médico trata a doença, o médico excelente trata o paciente que tem a doença.

É mais importante saber que tipo de paciente tem uma doença do que saber que tipo de doença um paciente tem.

A Medicina é uma ciência de incerteza e uma arte de probabilidade.

É preocupante a politização da saúde e de instâncias dedicadas a auxiliar na assistência à saúde do cidadão. É preciso saber o alcance das Diretrizes Terapêuticas aprovadas ou reprovadas no âmbito da CONITEC e respeitar os papéis institucionais do Conselho Federal de Medicina (CFM), da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e do Ministério da Saúde (MS). A presente Nota Técnica irá abordar perspectivas relacionadas a tais preocupações.

Diretrizes Terapêuticas necessitarão sempre de constante revisão e atualização, pelo simples fato de que o conhecimento sobre a Covid-19 e seus tratamentos evolui diariamente. Também se deve ter a prudência diante da busca constante por evidências de qualidade e maior grau de confiança, jamais desperdiçando a oportunidade de salvar uma vida e fazendo o melhor que se tem ao alcance.

Também se faz necessária a constante discussão da metodologia e do conteúdo das Diretrizes em consonância com as áreas técnicas do Ministério da Saúde, com o objetivo de alinhar eventuais orientações com as necessidades do SUS.

Nos casos em pauta, a metodologia utilizada foi o *GRADE-Adolopment*, que utiliza diretrizes já adotadas em outros países, com o uso complementar do *GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)* para avaliar trabalhos científicos novos, ainda não analisados pelas diretrizes que serviram de base para o trabalho do Grupo Elaborador.

A abordagem GRADE é um sistema para classificar a qualidade de um corpo de evidências em revisões sistemáticas e outras sínteses de evidências, como avaliações de tecnologia em saúde e diretrizes e recomendações de classificação na área de saúde. O GRADE oferece um processo transparente e estruturado para desenvolver e apresentar resumos de evidências e para realizar as etapas envolvidas no desenvolvimento de recomendações. Ele pode ser usado para desenvolver diretrizes de prática clínica e outras recomendações de cuidados de saúde (por exemplo, em saúde pública, políticas e sistemas de saúde e decisões de cobertura) (Schünemann, 2013).

Mesmo com reconhecida qualidade metodológica e aplicabilidade para diferentes necessidades de avaliação de tecnologias em saúde, o GRADE possui inevitável elemento de subjetividade (Schünemann, 2013) ao necessitar do juízo do Grupo Elaborador em diversas decisões durante o processo, embora a prática e o treino possam reduzir a chance de erros e inconsistências nas análises (Mustafa, 2013).

Ao longo desta Nota Técnica, aspectos específicos dessa metodologia serão abordados para melhor compreensão do processo. Diante dessas informações e do presente contexto, a gestão da SCTIE/MS foi instada, conforme ordenado pelas normativas que regulamentam a CONITEC, a manifestar-se quanto à aprovação ou não aprovação das Diretrizes Terapêuticas.

3.2 Do uso de evidências científicas

Existem diversas evidências sobre os potenciais benefícios clínicos das tecnologias mencionadas, mesmo que não tenham atendido ao critério metodológico do instrumento utilizado para esta versão das Diretrizes. Há também acalorado debate nos meios assistenciais, acadêmicos e científicos, que ainda não esgotaram a sondagem das reais possibilidades de cada tecnologia ou os pontos de dúvida remanescentes, como se observa em publicações e questionamentos recentes (Smith, 2021).

Pontos de incerteza e discordância são elementos intrínsecos à atividade científica e não há que se falar em Diretrizes Terapêuticas definitivas ou Protocolos definitivos, pois, mesmo no caso de doenças já muito bem conhecidas e com terapias de uso consagrado, as Diretrizes Terapêuticas e os Protocolos Clínicos necessitam de revisão e atualização periódicas, previstas nas normativas do Ministério da Saúde (inciso XII do art. 19 do Anexo XVI da Portaria de Consolidação nº 1 GM/MS, de 2017).

Nas palavras de Sir Austin Bradford Hill, um dos precursores da Medicina Baseada em Evidências,

Todo trabalho científico é incompleto – seja ele observacional ou experimental. Todo trabalho científico é sujeito a ser prejudicado ou modificado pelo avanço do conhecimento. Isso não nos confere a liberdade para ignorar o conhecimento que já possuímos, ou para protelar a ação que parece ser necessária em determinado momento (Hill, 1965).

O Governo Brasileiro envida esforços constantes que resultaram e continuam resultando em fatos concretos no enfrentamento da atual crise de saúde pública internacional, buscando e adquirindo insumos dos mais diversos tipos em resposta às demandas de gestores estaduais e municipais. Também investe em pesquisas e no monitoramento das evidências à procura de respostas para dar à sociedade, mobilizando equipes na constante busca por evidências. Essas Diretrizes denotam esforços que vêm sendo adotados de forma contínua, contando com a participação de diversos especialistas convidados para atuarem junto à equipe ministerial, e constituem iniciativa que se adiciona às demais.

Embora a existência de bons ensaios clínicos randomizados reunidos em revisões sistemáticas com meta-análises que contêm todos os parâmetros de excelência para alcançar o cenário tão ambicionados para que seja oferecida a devida segurança nas decisões clínicas e governamentais seja o cenário ideal a ser buscado (partindo-se do pressuposto de que tais evidências já foram produzidas), o valor de estudos observacionais ou demais evidências de qualidade que não seja a máxima não é e nem deve ser ignorado na prática médica, inclusive porque os dados de vida real, que são os dessa prática, podem modificar aqueles dos ensaios clínicos que atestaram a segurança. Tampouco deve ser ignorada a possibilidade de prescrição em caráter *off-label* pelo médico assistente e o respeito à autonomia do profissional, conforme defendido pelo CFM em seus diversos posicionamentos, elementos lembrados às Audiências Públicas sobre as Diretrizes Hospitalares e as Diretrizes Ambulatoriais.

Nas diversas recomendações publicadas de forma cotidiana por associações especializadas em todo o mundo, a utilização de diferentes níveis de evidência científica é elemento sempre presente. Isso não significa relativizar o valor das evidências de máxima qualidade, mas significa, sim, utilizar o que há de melhor e mais útil em termos de evidências, prezando a oportunidade de fazer um bem ao paciente mesmo em um cenário de instabilidade.

Mesmo em momentos não emergenciais, a maior parte das evidências utilizadas na prática clínica não alcança o nível máximo de qualidade científica. Um estudo da revista *Evidence-Based Medicine*, por exemplo, demonstra que, na Atenção Primária à Saúde, apenas 18% das recomendações foram baseadas em estudos consistentes de alta qualidade e baseados na experiência do paciente. Cerca de metade das recomendações derivaram de opiniões de especialistas ou cuidados usuais, isto é, de menor nível de qualidade científica (Ebell, 2017).

No *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, um estudo demonstrou que, de 2.930 recomendações do *American College of Cardiology*, somente 248 (8,5%) alcançavam o nível máximo de qualidade. No caso da *European Society of Cardiology*, de 3.399 recomendações, somente 484 (14,2%) eram de máxima qualidade científica. Finalmente, a proporção de recomendações com embasamento da mais alta qualidade científica não vem crescendo em relação aos anos anteriores (Fanaroff, 2019).

Considerando a área de Infectologia, um texto publicado no *Archives of Internal Medicine* demonstra que mais da metade das recomendações baseia-se em evidência do Nível III, isto é, nível inferior de qualidade científica. Entre as 4.218 recomendações encontradas na *Infectious Disease Society of America*, somente 14% pertenciam ao Nível I (Lee, 2011).

Diante desse cenário, há que se pensar em não perder oportunidades de salvar vidas e em trabalhar com as melhores evidências disponíveis que nos apontam claramente a possibilidade de benefício terapêutico, desde que verificada a segurança sob o princípio da não-maleficência, como têm feito diversos autores que publicam sobre segurança de medicamentos já comercializados e reposicionados para uso contra a COVID-19 (Bakhshaliyev, 2020; Sogut, 2020; Mohana, 2021; Lofgren, 2020; Gasparetti, 2020; Prodrornos, 2020; Guzzo, 2002; Navarro, 2020; Oscanoa, 2020, Konwar, 2021).

A meta-análise, que consiste em uma forma de reunir diferentes estudos e combinar seus resultados para aumentar o número amostral e permitir uma análise de maior poder estatístico, tem sido até mesmo denominada como evidência de “padrão-platina”, por combinar muitas vezes as evidências de padrão-ouro, advindas de ensaios clínicos randomizados. Mesmo que houvesse ensaios clínicos suficientes para formular grandes meta-análises, típicas de um cenário científico bem desenvolvido e que podem levar mais de 24 meses para serem adequadamente produzidas (Higgins, 2019, p. xxv), há um elemento inescapável de subjetividade intrínseco ao esforço de se realizar tais análises, que dependem em grande parte de decisões subjetivas tomadas pelo Grupo Elaborador em diversas etapas do processo. Para orientações adequadas à população, elementos diversos como a consideração cautelosa dos critérios de Austin Bradford Hill e a própria meta-análise, poderiam compor os instrumentos de orientação e informação, (Stegenga, 2011), como é ressaltado ao longo desta Nota Técnica. Tal recomendação de maior complexidade da reflexão cabe especialmente em um cenário no qual os ensaios clínicos randomizados ainda são pequenos e pouco representativos da realidade assistencial.

Por fim, recomenda-se não incorrer em vieses cognitivos ao se analisarem os diversos posicionamentos adotados entre especialistas ao longo do tempo. Cada posicionamento possui um contexto histórico e uma carga de conhecimentos específica e em constante evolução. As Diretrizes em pauta refletiram o estado do conhecimento no momento de sua formulação conforme a perspectiva do Grupo Elaborador convidado e de suas referências, e assim devem ser compreendidas *a posteriori*.

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

A possibilidade de uso de medicamentos *off-label* manifestou-se de forma difusa em todo o mundo durante o enfrentamento à COVID-19.

As Diretrizes Hospitalares em questão apontam, por exemplo, a possibilidade de benefício terapêutico do uso do tocilizumabe em casos de COVID-19 em pacientes sob ventilação não-invasiva ou com cateter de oxigênio nasal, embora não recomendem formalmente sua adoção por ter caráter de uso *off-label*.

- É clinicamente indicada a utilização do tocilizumabe em pacientes hospitalizados com COVID-19 em uso de ventilação não-invasiva ou cânula nasal de alto fluxo. Contudo, não é possível recomendar o seu uso no momento (junho/2021), pois não há aprovação em bula para essa indicação e há incertezas no acesso ao medicamento devido à indisponibilidade para suprir a demanda potencial (sem recomendação, certeza da evidência moderada).

- Sugerimos não utilizar tocilizumabe em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

A seguir foram realizadas algumas considerações gerais e para implementação a respeito do uso de tocilizumabe pelo paciente hospitalizado com COVID-19:

- . No momento, se houver disponibilidade de tocilizumabe, devem ser priorizados os pacientes que possuem maior potencial de benefício com seu uso. Seguir julgamento clínico, priorizando-se pacientes que apresentem deterioração clínica recente, com início de VNI ou CNAF nas últimas 24hs e risco de progressão para ventilação mecânica (VM). O tocilizumabe deve ser utilizado, preferencialmente, em pacientes com aumento de marcadores inflamatórios, tais como: proteína C reativa, ferritina e desidrogenase láctica;
- . Apesar de estudos mostrarem que há benefício nos pacientes em uso de oxigênio em baixo fluxo, esse grupo não deve ser priorizado. Esses pacientes devem ser monitorados e, havendo deterioração clínica com necessidade de VNI ou CNAF, passam a ser grupo prioritário para o seu uso;
- . Até o presente momento, os estudos não mostraram benefício explícito para pacientes em VM;
- . Deve-se atentar para a presença de infecções latentes como tuberculose e parasitoses, nas quais o uso de tocilizumabe pode promover reativação, em especial no paciente grave, já em uso de corticosteroide;
- . O tocilizumabe não deve ser utilizado em pacientes com presença ou suspeita de infecções bacterianas associadas. Deve-se utilizar com cautela em pacientes imunossuprimidos. O medicamento não deve ser utilizado em pacientes com neutropenia (<500 células/mm³), plaquetopenia (<50.000 células/mm³) ou transaminases cinco vezes acima do limite da normalidade;
- . O uso do tocilizumabe deve ser preferencial em hospitais que já possuem experiência com o seu uso e com manejo de seus potenciais eventos adversos;
- . O tocilizumabe deverá ser utilizado na dose de 8 mg/kg, em dose única, IV, respeitando a dose máxima de 800 mg. Não deve ser utilizada uma segunda dose de tocilizumabe enquanto o suprimento desse medicamento não estiver estabilizado;
- . Caso seja utilizado, deverá sempre ser acompanhado de corticosteroides, sendo o regime recomendado dexametasona 6 mg IV ou VO;
- . Apesar das evidências apresentadas, a indicação desse imunomodulador em pacientes com COVID-19 não é prevista em bula, não tendo sido avaliada pela ANVISA e, até o momento, a detentora do registro não solicitou sua ampliação de uso. Nesse sentido, a própria fabricante do produto alertou para um excesso de demanda que pode prejudicar os pacientes para os quais o medicamento tem indicação estabelecida, principalmente artrite reumatoide grave, devido à potencial falta de estoque do medicamento em consequência da prescrição em casos de COVID-19.

No caso do tocilizumabe, seu uso, por exemplo, é registrado pela ANVISA para o tratamento de Artrite Reumatoide, e esse medicamento foi recomendado pela CONITEC e incorporado para tal indicação. Assim, apontar possível benefício com parâmetros de indicação clínica em relatório preparatório para o processo decisório do Secretário da SCTIE/MS não estabelece nenhuma obrigatoriedade por parte do SUS em fornecer o tocilizumabe para casos de COVID-19, já que não houve incorporação até o presente momento dessa terapia farmacêutica para essa indicação, mas há claro pronunciamento a favor de seu uso *off-label* nas Diretrizes Hospitalares.

Desde a publicação da Lei nº 12.401, de 28 de abril de 2011, dispozo sobre incorporações tecnológicas no SUS, não é da competência do Ministério da Saúde se pronunciar sobre tratamentos em caráter *off-label* por meio de recomendações no âmbito de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas.

Na Lei nº 12.401/2011, observam-se as seguintes disposições:

Art. 19-M. A assistência terapêutica integral a que se refere a alínea d do inciso I do art. 6º consiste em:

I - dispensação de medicamentos e produtos de interesse para a saúde, cuja prescrição esteja em conformidade com as diretrizes terapêuticas definidas em protocolo clínico para a doença ou o agravo à saúde a ser tratado ou, na falta do protocolo, em conformidade com o disposto no art. 19-P;

A dispensação de medicamentos deve, portanto, ser feita em conformidade com os PCDT assim definidos:

II - protocolo clínico e diretriz terapêutica: documento que estabelece critérios para o diagnóstico da doença ou do agravo à saúde; o tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, quando couber; as posologias recomendadas; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos, a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Ainda em conformidade com a Lei, os PCDT têm sua função assim determinada:

Art. 19-O. Os protocolos clínicos e as diretrizes terapêuticas deverão estabelecer os medicamentos ou produtos necessários nas diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que tratam, bem como aqueles indicados em casos de perda de eficácia e de surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha.

Parágrafo único. Em qualquer caso, os medicamentos ou produtos de que trata o caput deste artigo serão aqueles avaliados quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para as diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde de que trata o protocolo.

Na falta de um protocolo específico, assim determina a Lei:

Art. 19-P. Na falta de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, a dispensação será realizada:

I - com base nas relações de medicamentos instituídas pelo gestor federal do SUS, observadas as competências estabelecidas nesta Lei, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite;

II - no âmbito de cada Estado e do Distrito Federal, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores estaduais do SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Bipartite;

III - no âmbito de cada Município, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores municipais do SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada no Conselho Municipal de Saúde.

Portanto, resta como atribuição do Ministério da Saúde a possível incorporação, exclusão ou alteração de medicamentos e a consequente constituição ou alteração de PCDT:

Art. 19-Q. A incorporação, a exclusão ou a alteração pelo SUS de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou a alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, são atribuições do Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS.

No caso de medicamentos em uso *off-label*, a ANVISA assim se pronuncia:

(...) Quando um medicamento é aprovado para uma determinada indicação isso não implica que esta seja a única possível, e que o medicamento só possa ser usado para ela. (...)

Uma vez comercializado o medicamento, enquanto as novas indicações não são aprovadas, seja porque as evidências para tal ainda não estão completas, ou porque a agência reguladora ainda as está avaliando, é possível que um médico já queira prescrever o medicamento para um seu paciente que tenha uma delas. Podem também ocorrer situações de um médico querer tratar pacientes que tenham uma certa condição que, por analogia com outra semelhante, ou por base fisiopatológica, ele acredite possam vir a se beneficiar de um determinado medicamento não aprovado para ela.

Quando o medicamento é empregado nas situações descritas acima está caracterizado o uso *off label* do medicamento, ou seja, o uso não aprovado, que não consta da bula. O uso *off label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado. Há casos mesmo em que esta indicação nunca será aprovada por uma agência reguladora, como em doenças raras cujo tratamento medicamentoso só é respaldado por séries de casos. Tais indicações possivelmente nunca constarão da bula do medicamento porque jamais serão estudadas por ensaios clínicos.

(...) A classificação de uma indicação como *off-label* pode, pois, variar temporalmente e de lugar para lugar. O uso *off-label* é, por definição, não autorizado por uma agência reguladora, mas isso não implica que seja incorreto.

Postura semelhante é adotada pelo CFM, em seu Parecer 02/2016:

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 de *off-label*.

Referido Parecer denota de forma clara o posicionamento do CFM, nesse sentido, vejamos:

O uso *off-label* de um medicamento é feito por conta e risco do médico que o prescreve, e pode eventualmente vir a caracterizar um erro médico, mas em grande parte das vezes trata-se de uso essencialmente correto, apenas ainda não aprovado.

(...)

Utilizando linguagem objetiva, as prescrições na área não são proibidas porque se lida com produtos consagrados e de utilização reconhecida, contudo fora dos parâmetros previstos em bula ou em protocolos clínicos. No caso, o médico responde por eventuais insucessos, e, nessa circunstância, o sistema CRM/CFM será chamado a julgar, fazendo-o à luz de cada caso.

(...)

CONCLUSÃO Os procedimentos médicos *off-label* são aqueles em que se utilizam materiais ou fármacos fora das indicações em bula ou protocolos e correm por conta de cada médico que o prescreve ou executa. Ao CRM/CFM compete julgar os insucessos sob a ótica do risco a que o médico submeteu seu paciente.

Percebe-se, portanto, que há um alinhamento em relação ao entendimento da ANVISA e do CFM ao aceitarem, em princípio, a prescrição de tratamentos *off-label*, mas ressaltando de forma bastante clara que os médicos prescritores devem assumir a responsabilidade pela utilização de medicamentos fora das indicações da bula.

Contudo, medicamentos com registro sanitário e dispensação fora da bula compõem uma das realidades presentes no SUS. Diversas são as recomendações de caráter *off-label* oficialmente dispostas em Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), estabelecidas previamente à norma publicada na forma de Lei.

Nos PCDT, o uso *off-label* é aquele em que se prescreve um medicamento fora da bula nas seguintes situações: para outra doença, em dose diferente, em faixa etária diferente, por outra via de administração ou em formulação terapêutica alternativa. No SUS, de 99 PCDT publicados, até fevereiro de 2021, 73 continham pelo menos uma forma de medicamento em uso *off-label*, já previstos desde antes do Decreto que regulamenta a CONITEC.

Os diversos medicamentos utilizados para o tratamento da COVID-19 têm sido de regra prescritos sem registro específico em bula: dipirona, ibuprofeno, dexametasona, metilprednisolona, tocilizumabe, hidroxicloroquina, soro de convalescente, ivermectina, nitazoxanida, anticoagulantes, budesonida inalatória, imunoglobulina, fluvoxamina etc.

Em termos éticos, o uso *off-label* é reconhecido de forma inequívoca no âmbito internacional por meio da Declaração de Helsinque da Associação Médica Mundial em seu parágrafo 32 e é citado em material do Conselho Federal de Medicina (Ofício nº 848.2021 e Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020).

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

Seu uso prevê a possibilidade de terapias sem plena evidência científica de grau máximo e sem o registro em bula, desde que determinado pelo médico responsável e em comum acordo com o paciente, e desde que sejam explicitados todos os riscos envolvidos e não haja terapia específica disponível para o resultado almejado.

Quanto mais rara ou desconhecida uma doença e mais crítico ou agudo é o momento vivido em termos de saúde pública, maior a probabilidade de se constatar o uso *off-label* de diversas tecnologias (Boos, 2003).

Da perspectiva técnica, o uso *off-label* atende à Medicina Baseada em Evidências (MBE), ainda mais em tempos tão críticos que evidenciam uma situação emergencial de caráter global. Desta forma, é compreensível a menção de potenciais efeitos benéficos do uso *off-label* de medicamentos na literatura especializada, mormente em condições hospitalares, vez que aos hospitais compete padronizar e adquirir os medicamentos comercializados que adotam em suas condutas institucionais.

3.4 Da necessidade de não perder a oportunidade de salvar vidas

Do ponto de vista bioético e humanístico, não se pode perder a oportunidade de fazer a diferença na vida de pacientes e de suas famílias utilizando todos os recursos que mostrarem um nível aceitável de segurança junto a uma expectativa de bem para o paciente.

É lembrado nas Diretrizes Terapêuticas que o entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu “significativamente ao longo dos últimos 12 meses, fruto de esforços colaborativos de diversos países e grupos de pesquisa, que vêm desenvolvendo estudos clínicos randomizados avaliando potenciais candidatos ao tratamento da COVID-19”. Sabe-se o valor dessas colaborações e espera-se contar com os contínuos esforços da comunidade científica nas mais diversas frentes de pesquisa. O trabalho feito nessas Diretrizes, assim como ocorre com as demais, deverá ser periodicamente revisto e atualizado.

Caberá, portanto, *a posteriori* uma contínua análise de cada evidência disponível, de sua metodologia e de suas conclusões, com a devida parcimônia exigida pela boa e correta aplicação da metodologia científica, sempre crítica e em busca da correção de erros cometidos por meio de refutações, como ensina Karl Popper (2013):

(...) não podem existir enunciados definitivos em ciência – não pode haver, em Ciência, enunciado insuscetível de teste e, conseqüentemente, enunciado que não admita, em princípio, refutação pelo falseamento de algumas das conclusões que dele possam ser deduzidas.

O documento originalmente produzido, por decisão metodológica e escolha de seus autores, procurou o alinhamento com organizações e sociedades internacionais como a Organização Mundial da Saúde, o *National Health Service* do Reino Unido, o *National Institutes of Health* dos Estados Unidos e a *Infectious Diseases Societies of America*. O esforço de busca pelo consenso na ciência é constante e deve caminhar ao lado de um permanente monitoramento do horizonte tecnológico. As instituições citadas devem ser acompanhadas e observadas, sem excluir outras instituições e países que têm demonstrado ações com maior ou menor grau de efetividade.

Conscientes do cenário em constante mutação, ressalta-se também o valor das consultas públicas e audiências públicas como instrumentos adicionais de transparência e dinamicidade da ação do Ministério da Saúde em um cenário de incertezas e de rápida evolução científica e tecnológica.

Ademais, evidências mais recentes deverão ser oportunamente analisadas com o objetivo de melhor disponibilizar informações ao cidadão, como os trabalhos de Ranjbar (2021), Pinzón (2021) e Ko (2021), por exemplo, que apontam na direção de benefícios do uso da metilprednisolona em relação à dexametasona em pacientes hospitalizados.

Outros exemplos incluem os trabalhos que focam a anticoagulação, como o que foi publicado no *The New England Journal of Medicine*, que demonstra melhor efetividade de doses mais elevadas, em vez de profiláticas, em pacientes graves não críticos (Lawler, 2021; Spyropoulos, 2021).

Diante do inegociável valor da vida e da importância de se aproveitar cada oportunidade de beneficiar o paciente acometido por COVID-19 ou qualquer outra doença, o princípio bioético da beneficência, amparado por evidências que demonstram impacto positivo, mesmo que ainda não sejam de nível máximo de qualidade, assume grande importância. Se publicações levadas a futuras consultas públicas ou audiências não se adequarem para publicação por razões metodológicas que limitam o escopo das Diretrizes sob análise, serão úteis, com certeza, nas discussões posteriores que se fazem desde já necessárias. Em mente, deve sempre estar presente o imperativo bioético de promover o maior bem possível ao paciente e a negociável defesa da vida humana (Pellegrino, 2018; Beauchamp & Childress, 2019).

Conclui-se que o presente instrumento – Diretrizes Terapêuticas – pode não ser o mais adequado para promoção do bem do paciente para um cenário científico ainda em desenvolvimento e repleto de incertezas. Contudo, indubitavelmente, não deve haver qualquer impeditivo de que sejam publicados orientações, manuais, artigos acadêmicos, notas informativas e demais instrumentos de rápida elaboração e difusão, mais compatíveis com o propósito de beneficiar o paciente com as mais recentes evidências científicas em comento.

3.5 Histórico das Diretrizes Terapêuticas para COVID-19 no âmbito da CONITEC

Apresenta-se um cronograma resumido de atividades e fatos ocorridos durante o desenvolvimento das Diretrizes Terapêuticas com o intuito de melhor compreensão do processo e de suas intercorrências.

23 de março de 2021 - O novo Ministro de Estado da Saúde tomou posse do cargo e solicitou ao professor Carlos Carvalho que coordenasse um grupo para elaboração das Diretrizes Terapêuticas (SEI nº 0020458484, Processo 25000.068591/2021-86).

26 de março de 2021 - A diretoria do DGITIS/SCTIE/MS, responsável por secretariar a CONITEC, participou de reunião com o professor Carlos Carvalho para dar celeridade ao processo (SEI nº 0020458484 Processo 25000.068591/2021-86).

1º de abril de 2021 - Em reunião com a Diretora do DGITIS e a Chefe de Gabinete da SCTIE, o Ministro de Estado da Saúde solicitou avaliação pela CONITEC das vacinas relativas à COVID-19 e da ECMO (sigla inglesa para “oxigenação por membrana extracorpórea”) para caso de infecção respiratória aguda. Também reiterou o pedido de formulação das Diretrizes Terapêuticas da COVID-19, conforme previamente anunciara.

10 de maio de 2021 – Solicitação do Ministro de Estado da Saúde formalizada para confecção de protocolo clínico para o tratamento da COVID-19 à SCTIE (0020458507):

Encaminhe-se à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, para conhecimento e adoção das providências pertinentes, Memória de Reunião (0020418731) sobre as ações da CONITEC, datada de 1 de abril de 2021, que trata pedido de avaliação pela CONITEC sobre as vacinas registradas para COVID e ECMO para infecção respiratória aguda, bem como solicita elaboração de protocolo clínico para o tratamento da Covid-19.

12 de maio de 2021 – Envio de despacho da SCTIE ao DGITIS formalizando o pedido do Ministro de Estado da Saúde.

13 de maio de 2021 - Os membros do Plenário da Conitec presentes à sua 5ª Reunião Extraordinária, realizada nos dias 12 e 13 de maio de 2021, deliberaram para que o tema das Diretrizes Hospitalares fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à publicação, incluindo o Capítulo 1 – sobre uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica – e o Capítulo 2, sobre tratamento medicamentoso (hospitalar).

18 de maio a 27 de maio de 2021 – Foi realizada a Consulta Pública nº 37/2021, sobre as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19. Foram recebidas 63 contribuições, sendo 59 (93,6%) dadas por pessoa física e 4 por pessoa jurídica (6,4%). A maioria das contribuições foram dadas por pessoas ou instituições das regiões sudeste (38%) e nordeste do País (37%).

9 e 10 de junho de 2021 – Os membros do Plenário da Conitec presentes à sua 98ª Reunião Ordinária deliberaram, por unanimidade, recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, apresentadas no Relatório de Recomendação nº 638. Foi assinado o Registro de Deliberação no 633/2021.

17 de junho de 2021 – Envio de decisão final sobre aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso (SEI nº 0021141219)

Aos 10 (dez) dias do mês de junho de 2021, reuniu-se a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – Conitec, regulamentada pelo Decreto no 7.646, de 21 de dezembro de 2011, e os membros presentes deliberaram por unanimidade recomendar a aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso. Trata-se de demanda oriunda do Gabinete do Ministro de Estado da Saúde, autuada sob o NUP 25000.068591/2021-86.

Ante o exposto, e conforme dispõem os artigos 20, 21, 22 e 23, do Decreto no 7.646/2011, a Secretaria-Executiva da Conitec encaminha o Relatório de Recomendação da Conitec para decisão final do Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde sobre a matéria ou eventual solicitação de realização de audiência pública.

30 de junho de 2021 – Solicitação de audiência pública sobre as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19, pelo Secretário da SCTIE/MS, conforme orientação do Ministro de Estado da Saúde:

1. O enfrentamento à pandemia causada pelo SARS-COV-2 tem sido um dos grandes desafios de nossa geração e, sem dúvida, o maior de todos os desafios presentes em termos sanitários.
2. Ao lado de medidas preventivas, imunização e reabilitação, as diversas formas de terapia farmacológica são, sem dúvida, elementos cruciais para reduzir o sofrimento e a mortalidade causada pela doença em suas várias formas de apresentação e fases clínicas.
3. Diante da seriedade da situação vivida em todo o mundo, é necessário um constante esforço em busca das melhores evidências disponíveis e dos mais altos princípios éticos aplicados em uma relação movida pelo profissionalismo, conforme dita a Medicina Baseada em Evidências e a boa prática clínica em geral (SACKETT, 2007; GRAY, 2009; GUYATT, 2011).
4. Nas reuniões realizadas nos dias 12 e 13 de maio de 2021, o plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) deliberou em favor do relatório destinado a compor as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, doravante denominadas de “Diretrizes”, com recomendação preliminar favorável à publicação. De 18 a 27 de maio, as Diretrizes foram colocadas em Consulta Pública para coletar colaborações da sociedade, visando à transparência e à participação democrática em documento de tão grande relevância.
5. Foram recebidas 63 contribuições, sendo 59 (93,6%) realizadas por pessoa física e 4 por pessoa jurídica (6,4%).
6. Em tempo, agradecemos em nome do Ministério da Saúde à participação de representantes das associações mencionadas a seguir, que prontamente responderam ao convite feito pelo Ministro da Saúde, Dr. Marcelo Queiroga, para colaborar ao lado de outros convidados na elaboração inicial das Diretrizes: Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMEDE); Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB); Associação Médica Brasileira (AMB); Sociedade Brasileira de Angiologia e Cirurgia Vascular (SBACV); Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI); Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT); Sociedade Brasileira de Reumatologia (SBR).
7. Com o intuito de colaborar à reflexão necessária em termos éticos e científicos e, conforme expressado publicamente pelo Ministro da Saúde, Dr. Marcelo Queiroga, solicito Audiência Pública, dada a importância e o impacto da pandemia sobre a vida de todos os brasileiros e a necessidade identificada de agregar uma análise ampla do cenário científico atual de forma transparente e participativa.
8. Compreende-se também que a Diretriz necessitará de constante atualização, visto que o grau de conhecimento acerca do SARS-CoV-2 aumenta com celeridade. Recomenda-se desde já a manutenção de um grupo de trabalho ampliado para fornecer novas edições desta e de outras Diretrizes.
9. Encaminha-se ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), aos cuidados da Secretaria-Executiva da Conitec, para providências, à urgência que o caso requer, com base nos termos do Art. 19-R, § 1º, Inciso IV, da Lei no 8.080/1990, do Art. 21, do Decreto no 7.646/2011 e do Art. 40, da Portaria GM/MS no 2.009/2012.

1º de julho de 2021 – Em reunião da CONITEC, há recomendação preliminar das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 3: Sedação durante a ventilação mecânica; e das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 4: Hemodinâmica e drogas vasoativas.

06 de julho a 15 de julho de 2021 – Consulta Pública sobre as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 3: Sedação durante a ventilação mecânica, e das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 4: Hemodinâmica e drogas vasoativas.

08 de julho de 2021 – realização da Audiência Pública nº 02/2021 (*Internet*, <https://www.youtube.com/watch?v=wo2fNDINk00>). SEI nº 0021595918.

A Audiência Pública no 02/2021, referente às Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso, teve início às 14 horas do dia 08 de julho de 2021. A audiência pública foi transmitida pelo canal da Conitec no YouTube e, durante a transmissão, o número máximo de visualizações simultâneas foi de 82 pessoas.

16 de julho de 2021 – Encaminhamento do “Relatório de Recomendação nº 638 – Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” pelo DGITIS para a SCTIE (SEI nº 0021706622, contendo a compilação das contribuições trazidas durante a Audiência Pública SCTIE/MS nº 2/2021, realizada em 08 de julho de 2021, para decisão final ou solicitação de manifestação, em regime de prioridade, do Plenário da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre as sugestões e contribuições apresentadas, nos termos do parágrafo único do art. 21 do Decreto nº 7.646/2011.

27 de julho de 2021 – Encaminhamento do “Relatório de Recomendação nº 638 – Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” pela SCTIE à Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES), para que fossem agregadas eventuais informações julgadas pertinentes (SEI nº 0021853637).

05 de agosto de 2021 – Recomendação final das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 3: Sedação durante a ventilação mecânica – e das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 4: Hemodinâmica e drogas vasoativas. Recomendação preliminar das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 5: Disfunção renal” e das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento do Paciente com complicações pós COVID-19”.

10 de agosto a 19 de agosto de 2021 – Consulta Pública das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 5: Disfunção renal” e das “Diretrizes Brasileiras para Tratamento do Paciente com complicações pós COVID-19”.

13 de agosto de 2021 – Manifestação da SAES quanto ao “Relatório de Recomendação nº 638 – Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 – Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” à SCTIE (SEI nº 0021859275), com apontamento de potenciais fragilidades no processo.

14 de outubro de 2021 – A Diretora do DGITIS/SCTIE/MS encaminha ao Secretário da SCTIE/MS, por meio do OFÍCIO nº 158/2021/DGITIS/SCTIE/MS, uma solicitação de providências para a apuração de vazamento de documentos para a imprensa, conforme abaixo descrito (SEI nº 00232211509):

Para a 102ª Reunião Ordinária, ocorrida nos dias 06 e 07.10.2021, foi encaminhado por e-mail (0023225027) aos membros, atendendo a Pauta da reunião, o Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19 (0023225330). Decerto que todos os relatórios técnicos e demais documentos enviados são preparatórios, ou seja, estão em análise e só devem ser publicados no término dos trabalhos, por meio de divulgação oficial desse Ministério da Saúde, quando de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU). Ademais, nos termos do Decreto nº 7.646/2011, os membros do Plenário devem manter confidencialidade dos assuntos tratados no âmbito da Conitec.

Ocorre que, durante a última reunião da Comissão, houve o vazamento para a imprensa do Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, o que causou muito transtorno e impacto na condução dos trabalhos da Conitec e do próprio Ministério da Saúde. Tal situação pode ser comprovada através dos seguintes links:

Leia a íntegra do documento da Conitec sobre remédios contra Covid que irritou Bolsonaro (metropoles.com);

Relatório de comitê do SUS recomenda não usar 'kit Covid' para pacientes que não estão internados - Jornal O Globo.

Em algumas matérias é possível visualizar o relatório de recomendação na íntegra, o que jamais poderia ter ocorrido, uma vez que, como explicado acima, tais relatórios só são publicados quando publicados no DOU, ao final das atividades, bem como, cabe aos envolvidos a prestação da devida confidencialidade, conforme disposto no ordenamento jurídico vigente.

Diante de todo o exposto, este DGITIS/SCTIE/MS solicita o encaminhamento dos presentes autos à Diretoria de Integridade (DINTEG), para conhecimento dos fatos narrados e solicitação de providências relacionadas a apuração interna do vazamento de documento oficial, bem como aos demais órgãos que entender necessário. A fim de colaborar com a apuração, este Departamento se coloca a disposição para dirimir quaisquer dúvidas e prestar quaisquer esclarecimentos.

15 de outubro de 2021 – O Secretário da SCTIE/MS envia à Diretoria de Integridade do Ministério da Saúde (DINTEG/MS) a solicitação de providências para a apuração do vazamento de documentos para a imprensa (SEI nº 0023267289).

20 de outubro de 2021 – A Diretora do DGITIS/MS informa que novamente houve vazamento de informações (SEI nº 0023378688):

Com vistas ao regular encaminhamento das ações relacionadas à Conitec, fora convocada para o dia 21.10.2021 a 6ª Reunião Extraordinária da Conitec, tendo como um dos pontos de pauta a Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19.

Ocorre que, uma vez mais, houve vazamento para a imprensa do Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, antes da reunião do Plenário da Comissão e publicação da decisão final no Diário Oficial da União, conforme se observa em Novo relatório para Conitec mantém rejeição a remédios do kit covid - 20/10/2021 - UOL Notícias.

Sendo assim, encaminham-se os presentes autos para conhecimento das informações prestadas e encaminhamento a Diretoria de Integridade (DINTEG) a fim de atualizar as informações dispostas no Ofício nº 158/2021/DGITIS/SCTIE/MS (SEI nº 00232211509) e adoção das devidas providências.

21 de outubro de 2021 - Os membros do Plenário da Conitec presentes à sua 6ª Reunião Extraordinária, deliberaram para que o tema das Diretrizes Ambulatoriais fosse submetido à consulta pública.

22 de outubro de 2021 - O Secretário da SCTIE/MS envia novo despacho à DINTEG/MS para análise e providências cabíveis para a apuração do vazamento de documentos para a imprensa (SEI nº 0023384743).

05 de novembro de 2021 – Em despacho, a DINTEG/MS tece observações acerca dos repetidos vazamentos de informações à imprensa, entre elas (SEI nº 0023582581):

Nesse mesmo sentido, é relevante ponderar se a divulgação antecipada causou prejuízo à atividade desenvolvida pela Comissão, por exemplo, o direcionamento na decisão da CONITEC.

Mesmo com esses elementos, verifica-se a dificuldade de indicar a quais agentes poderia ser atribuída a responsabilidade pela divulgação indevida do documento em questão, bem como de definir quais seriam as possíveis medidas passíveis de serem aplicadas em âmbito administrativo.

08 de novembro de 2021 – Emissão do PARECER nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU à SCTIE/MS, sobre consulta acerca da juridicidade de publicação de Diretrizes Terapêuticas com uso *off-label* de medicamentos (SEI nº 0024042720). Entre outras informações, dispõe-se que:

b) da leitura do art. 19-O da Lei nº 8.080, de 1990, é possível extrair que a constituição de diretrizes terapêuticas no âmbito do SUS possuiria limitação de utilização apenas de medicamentos previamente incorporados especificamente para a respectiva doença ou agravo à saúde, mediante avaliação quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. Quanto às incorporações realizadas antes do advento da Lei nº 12.401, de 2011, tem-se que continuaram válidas após esse marco normativo, considerando que não foi estipulada regra de transição e tendo em conta o que dispõe o art. 6º do Decreto-lei nº 4.657, de 4 de setembro de 1942 (LINDB), que resguarda a validade de ato já consumado segundo a lei vigente ao tempo em que se efetuou;

12 de novembro de 2021 – Por meio do Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS, o membro do plenário da CONITEC e Diretor do DEGTS/SGTES/MS solicita à Diretora do DGITIS/SCTIE acesso ao material que subsidiou a produção das Diretrizes Ambulatoriais (SEI nº 0023795427).

16 de novembro de 2021 – A Chefe de Gabinete-substituta da SCTIE/MS encaminha o Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS ao DGITIS/SCTIE.

16 de novembro a 25 de novembro de 2021 – Período de vigência da Consulta Pública sobre as Diretrizes Ambulatoriais.

18 de novembro de 2021 – Despacho nº 04002/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU à SCTIE/MS com a aprovação do Parecer nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU (SEI nº 0024042720).

22 de novembro de 2021 – Envio de requerimento por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS à SCTIE/MS (SEI nº 0023925621 e SEI nº 0023926367, NUP 25000.068591/2021-86), requerendo diversas providências a serem tomadas diante de potenciais fragilidades do processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas em comento.

26 de novembro de 2021 – Envio de despacho da SCTIE/MS ao DGITIS/SCTIE (SEI nº 0024040478) com encaminhamentos para promover integridade ao processo de elaboração das Diretrizes Ambulatoriais, deixando ao encargo da Comissão de Ética Pública da Presidência da República eventual juízo acerca dos fatos descritos.

29 de novembro de 2021 – Por meio das mensagens de e-mail 0024073120, 0024087107, 0024087169, 0024087231, 0024089412, o DGITIS/SCTIE encaminha os documentos supracitados (SEI nº 0024040478, SEI nº 0024042720, SEI nº 0023925621, SEI nº 0024042837 e SEI nº 0023926367) para membros do Grupo Elaborador, do Plenário da CONITEC e da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT. Embora tenha sido alertado pelo DGITIS o caráter sigiloso do processo em tramitação, houve rápido vazamento de documentos para a imprensa.

02 de dezembro de 2021 – Despacho da SCTIE/MS ao DGITIS/SCTIE e ao Gabinete do Ministro de Estado da Saúde para ciência do encaminhamento à Comissão de Ética Pública da Presidência da República dos documentos relacionados às Diretrizes Ambulatoriais, no contexto do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS e do despacho da SCTIE ao DGITIS (SEI nº 0024119580).

06 de dezembro de 2021 – Por meio do Ofício nº 241/2021/DEGTS/SGTES/MS, reitera-se o pedido de acesso ao material que subsidiou a produção das Diretrizes Ambulatoriais à Diretora do DGITIS/SCTIE (SEI nº 0024208344).

06 de dezembro de 2021 – Por meio de despacho da Diretora do DGITIS/SCTIE, o acesso ao material que subsidiou a produção das Diretrizes Ambulatoriais (atas, vídeos e transcrições) é negado (SEI nº 0024152692).

11 de dezembro de 2021 – Despacho do Secretário da SCTIE/MS dando conhecimento ao DEGTS/SGTES/MS acerca da negativa do DGITIS/SCTIE.

17 de dezembro de 2021 – Publicação, no Diário Oficial da União, do aviso de Audiência Pública nº 4/2021, da SCTIE/MS, a fim de possibilitar à sociedade, de forma transparente e democrática, o direito à manifestação sobre a proposta de aprovação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19;

28 de dezembro de 2021 – realização da Audiência Pública nº 04/2021, disponível na Internet em <https://www.youtube.com/watch?v=AR1wzqBllrE>, sobre o relatório em http://conitec.gov.br/images/Audiencias_Publicas/20211216_Diretrizes_para_tratamento_medicamentoso_ambulatorial_do_paciente.pdf.

4. ELEMENTOS TÉCNICOS E CIENTÍFICOS DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

4.1 Uso de evidências de vida real e estudos observacionais

O Grupo Elaborador, para tecer seus pareceres nas Diretrizes Terapêuticas de caráter farmacêutico, coletou informações de outras diretrizes, restritas a ensaios clínicos randomizados, uma escolha muitas vezes adotada em contextos normais:

Os critérios de inclusão foram: ensaios clínicos randomizados (ECR) publicados, independente de tamanho da amostra, local e data de publicação, e *preprints* e comunicações de imprensa de ECRs. Revisões sistemáticas e metanálises foram consideradas apenas para a identificação de estudos originais.

O grupo elaborador realizou síntese de evidência utilizando metanálise de efeitos aleatórios, combinando os resultados em risco relativo (RR) ou diferença de médias (DM), com seus respectivos intervalos de confiança (IC) de 95% (Brasil, 2020, p.50).

Para a análise de cada ensaio clínico adicional escolhido para fundamentar o parecer, adotou-se o GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que classifica as evidências obtidas em diferentes níveis. Embora o GRADE inclua a possibilidade de analisar ensaios clínicos abertos, pesquisas quase-experimentais, estudos observacionais e até mesmo séries e relatos de casos (Guyatt, 2008; Fletcher, 2021, p. 238; Schönemann, 2013), o Grupo Elaborador preferiu restringir as opções de inclusão de trabalhos.

Se o máximo rigor possível deve ser esperado em tempos de normalidade e condições já bem conhecidas ao se tratar de processos de incorporação ou exclusão de tecnologias em saúde no SUS, há condições específicas que podem necessitar de ampla discussão acerca de critérios de seleção das fontes de dados científicos disponíveis.

Estudos observacionais podem ser utilizados como dados de vida real para instruir decisões profissionais ou até mesmo governamentais em condições como tratamentos para doenças raras, neoplasias malignas ou situações emergenciais.

Conforme o *Framework for FDA's Real-World Evidence Program*, estudos observacionais são:

(...) desenhos de estudos clínicos não intervencionistas que não são considerados ensaios clínicos. O FDA considera um estudo observacional retrospectivo aquele em que o estudo identifica a população e determina a exposição / tratamento a partir de dados históricos (ou seja, dados gerados antes do início do estudo). As variáveis e resultados de interesse são determinados no momento em que o estudo é desenhado. Em um estudo observacional prospectivo, a população de interesse é identificada no início do estudo e os dados de exposição / tratamento e resultados são coletados desse ponto em diante. O começo do estudo é definido como o momento em que o protocolo de pesquisa para a questão específica do estudo é iniciado. Os estudos clínicos observacionais podem ser outra forma de gerar evidências de vida real (*Real World Evidence*) que sejam relevante para as determinações de eficácia. Portanto, o Programa RWE também considerará a avaliação de estudos clínicos observacionais usando dados de vida real (*Real World Data*) para apoiar as determinações da eficácia do produto (U.S. Food and Drug Administration, 2018).

Tais estudos também podem ser utilizados para aprimorar a eficiência de ensaios clínicos randomizados e monitorar medicamentos após a sua comercialização ou incorporação em sistemas de saúde. O próprio *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) utiliza dados de vida real ao analisar a incorporação de medicamentos quando se considera o uso de controles como algo antiético ou o efeito benéfico esperado é grande.

Durante a pandemia, com milhares de mortes diárias em todo o mundo por causa de uma doença aguda desconhecida e potencialmente letal, obteve-se uma série de evidências científicas, incluindo ensaios clínicos e estudos observacionais de diferentes graus de qualidade, além de uma constante e rápida evolução dos achados e das publicações.

Esperar o surgimento de evidências de máxima qualidade diante da perspectiva de se tratar compassivamente um paciente cuja vida está sob ameaça, ignorando as melhores evidências já disponíveis e os demais elementos que integram a Medicina Baseada em Evidências, pode não ser compatível com o esforço ético de salvar vidas.

As Diretrizes incluíram ensaios clínicos de diferentes qualidades metodológicas e grupos heterogêneos de pacientes e esquemas terapêuticos, como se espera diante de uma situação de crise e emergência. Contudo, observa-se que diversos estudos disponíveis sobre efetividade, eficácia, segurança e efetividade foram excluídos da análise.

Estranha-se o fato de que em uma emergência internacional de saúde pública, sejam exigidas evidências com rigor muito acima da grande maioria das evidências normalmente presentes em diretrizes diversas de associações de especialistas em todo o mundo para doenças já conhecidas e estudadas há décadas. A colaboração ao raciocínio terapêutico advinda de estudos observacionais é bem descrita e utilizada em diversas situações com resultados relevantes para a prática médica, sabendo-se que estudos observacionais bem planejados e executados podem não superestimar a magnitude dos efeitos observados por ensaios clínicos randomizados (Benson, 2000; Concato, 2000; Anglemeyer, 2014).

Diante desses fatos, compreende-se a prudência do CFM em reconhecer a possibilidade do uso *off-label* de medicamentos (Conselho Federal de Medicina, 2020), diante das evidências ainda em evolução e da ameaça iminente à vida de milhares de pessoas.

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

Um exemplo prático se observou durante a Audiência Pública Nº 2 de 2021, sobre as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 - Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso”, em 08 de julho de 2021, na qual se obteve a seguinte intervenção (*Internet*, <https://www.youtube.com/watch?v=wo2fNDiNk00>):

A primeira oradora, Sra. Maracy Andrade, é secretária adjunta de enfrentamento à Covid-19 no estado do Amapá. A Sra. Maracy saudou a todos, agradeceu a oportunidade de participação e apresentou as boas práticas relacionadas ao tratamento medicamentoso dos pacientes com Covid-19 no estado do Amapá. Ressaltou que a análise situacional da Covid-19 nos anos de 2020/2021 no Amapá indica diminuição da morbimortalidade, em virtude das ações de políticas públicas adotadas no estado. Sobre os anticoagulantes, heparina e enoxaparina, informou que eles têm sido utilizados no estado, enquanto a fondaparinux tem sido utilizada em alguns casos na rede privada de saúde, dado o seu alto custo. Informou que o Amapá utiliza anticoagulantes em uso profilático e em dose intermediária, em pacientes com fatores de risco para trombose, o que não foi recomendado pelas Diretrizes por ausência de estudos. Em relação à colchicina, afirmou que o estado está de acordo com a necessidade de revisão da recomendação sobre esse medicamento nas Diretrizes à luz de novas evidências, pois já estão utilizando em pacientes hospitalizados, na fase inflamatória da Covid-19. Sobre os corticosteróides, ressaltou a importância de revisar as doses recomendadas, considerando o uso em maiores doses de dexametasona e metilprednisolona. Ainda, relatou que no estado são utilizadas doses maiores, à critério médico, e não condicionadas ao uso suplementar de oxigênio, diferente do recomendado nas Diretrizes. Em relação à ivermectina, afirmou que aguardam as evidências sobre o seu uso que podem, inclusive, alterar as recomendações e que, no Amapá, incentiva-se o seu uso em casos leves e moderados, inclusive, de forma profilática, à critério médico. Sobre o rendesivir, relatou que concorda com a recomendação de uso à critério médico. Sobre o tocilizumabe, afirmou que o medicamento é utilizado no estado do Amapá em algumas situações, embora ainda não tenha aprovação em bula para Covid-19. Apontou que os exames procalcitonina e hemograma deveriam constar nas Diretrizes como preditivo de infecção bacteriana. Concordou que os antimicrobianos não devem ser utilizados em pacientes sem suspeita de infecção bacteriana, apenas quando há um potencial foco de infecção. Por fim, reforçou que o alinhamento das condutas das várias autoridades sanitárias é importante para o sucesso no enfrentamento da Covid-19.

A gestora trouxe importantes dados de experiência clínica não sistematizados a contento da metodologia adotada pelo Grupo Elaborador, mas que em um contexto tão grave, não devem ser ignorados. Evidências científicas já mostram, por exemplo, melhores resultados em doses maiores ou por maior tempo de anticoagulantes (Spyropoulos, 2021; Lawler, 2021; Ramacciotti, 2021) e corticoesteróides (Ranjbar, 2021; Pinzón, 2021; Ko, 2021) em pacientes internados. A ausência de tais dados, não abordados diretamente nas Diretrizes Hospitalares, podem induzir à perda desnecessária de vidas, induzindo médicos e equipes de saúde a fixarem suas condutas em um modelo já desatualizado.

Também não foram incluídas conclusões relevantes sobre segurança (efeitos adversos ou efeitos colaterais) publicadas em diversos trabalhos científicos já disponíveis, dos quais podem ser citados a título de exemplos e longe de serem exaustivos os seguintes: Bakhshaliyev, 2020; Sogut, 2020; Mohana, 2021; Lofgren, 2020; Gasparetti, 2020; Prodomos, 2020; Navarro, 2020; Oscanoa, 2020; Konwar.

Tais informações negligenciadas no cenário da pandemia aportariam preciosas informações para o raciocínio clínico.

É importante que efeitos adversos sejam abordados de forma a evitar relatórios unilaterais da evidência. No mínimo, a revisão deverá destacar a extensão na qual efeitos adversos foram avaliados em qualquer estudo incluído. Algumas vezes, dados sobre efeitos adversos serão obtidos de forma melhor em estudos não-randomizados ou estudos de pesquisas qualitativas (Higgins, 2019, p. 14).

Considerando-se as limitações metodológicas de determinados estudos analisados e recomendações adotadas pelo Grupo Elaborador, conclui-se que eventuais Diretrizes Terapêuticas destinadas à assistência farmacêutica específica em casos de COVID-19 devem passar por discussão metodológica mais aprofundada e sistêmica, sem ignorar elementos técnicos e bioéticos que podem colaborar no esforço sempre presente de salvar vidas. As Diretrizes Terapêuticas aqui em comento podem, por não abarcar melhor a complexidade do real cenário observado na prática, induzir a perdas de preciosas oportunidades de salvar vidas, como já foi ressaltado.

Foram excluídas, portanto, uma série de evidências de vida real como cotidianamente se utilizam em recomendações das mais diversas especialidades médicas, assim como não constam nas análises feitas algumas evidências advindas de Ensaio Clínico Randomizados mais recentes. Conclui-se não ser oportuna a metodologia adotada pelo Grupo Elaborador nem adequada a exclusão metodológica de uma série de tipos de evidências científicas em momento de emergência de saúde pública.

4.2 Imprecisão da Pergunta PICO com relação à História Natural da Doença

Uma definição essencial desde o início dos trabalhos é o formato da pergunta PICO, que detalha informações acerca do paciente, da intervenção, do comparador e do desfecho.

Assim como acontece em qualquer pesquisa, a primeira é mais importante decisão ao preparar uma revisão sistemática é determinar seu foco. Isso é feito melhor se há claro enquadramento das perguntas que importam para pessoas responsáveis pela tomada de decisões na saúde em geral e na assistência. Tais decisões normalmente deverão levar em consideração tanto os benefícios quanto os malefícios das intervenções. Boas perguntas de revisão levam tempo para serem desenvolvidas e requerem engajamento não somente com pessoas da área em estudo, mas com um amplo grupo de *stakeholders* (Higgins, 2019, p. 13).

O tratamento medicamentoso da COVID-19 deve ocorrer conforme a história natural da doença, que possui uma fase inicial de replicação viral, uma fase pulmonar inflamatória e uma fase inflamatória sistêmica que pode evoluir com morte ou sequelas em alguns casos. Ademais, há pacientes de diferentes grupos de risco, que podem necessitar de diferentes condutas terapêuticas.

Foram solicitadas Diretrizes Terapêuticas hospitalares e ambulatoriais. Contudo, tratamentos ambulatoriais podem ser prescritos para pacientes em estágios mais tardios da doença e tratamentos hospitalares podem ser necessários em pacientes ainda em momentos iniciais da doença, porém com manifestações mais graves.

Diante do cenário descrito, é de importância crítica a formulação da pergunta PICO, como é conhecida entre os que estudam Medicina Baseada em Evidências (MBE) e trabalham com Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS). Dos elementos da pergunta PICO, as mais críticas costumam ser justamente aquelas que se referem à população alvo e à intervenção-alvo de estudo (Schünemann, 2013).

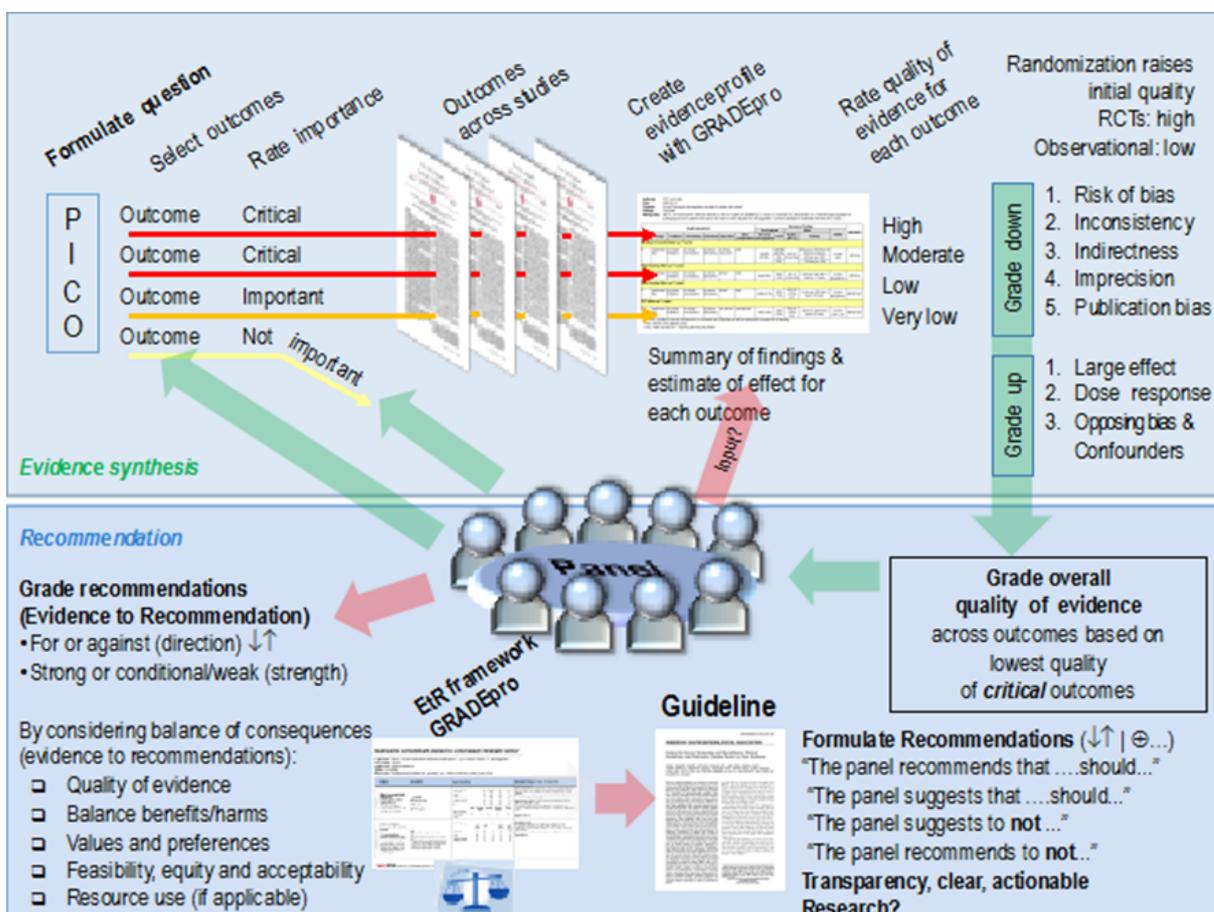


Figura extraída do GRADE Handbook, de Schünemann (2013).

Essas definições possuem caráter tão crítico justamente por ter o potencial de modificar recomendações, com base nas características da população-alvo de estudo e da intervenção propriamente dita.

As recomendações, no entanto, podem diferir entre os subgrupos de pacientes com risco basal diferente de um resultado, apesar de haver um único risco relativo que se aplica a todos eles. Por exemplo, o caso da terapia com varfarina, associado tanto a inconveniência quanto a um risco maior de sangramento grave, é muito mais forte em pacientes com fibrilação atrial com risco substancial vs. risco mínimo de acidente vascular cerebral. Assim, os painéis de diretrizes devem frequentemente definir questões separadas (e produzir resumos de evidências separados) para pacientes de alto e baixo risco e pacientes nos quais a qualidade das evidências difere (Schünemann, 2013).

O requerimento enviado à SCTIE/MS (Processo SEI nº 25000.068591/2021 - 86) expõe potenciais fragilidades, incluindo a possibilidade de formulação inadequada da pergunta PICO:

2) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA A ELEIÇÃO DE ESTUDOS PRIMÁRIOS E DIRETRIZES CLÍNICAS PRÉVIAS;

- A exemplo da hidroxicloroquina/cloroquina primeira e mais estudada opção houve omissão de estudos sobre segurança dos tratamentos (experimentais e observacionais), por exemplo Oscanoa et al. (2021) e Konwar (2021);
- Interpretação incorreta dos próprios dados apresentados nas diretrizes, pois os estudos controlados e randomizados demonstram claramente a segurança do tratamento, por ausência de diferenças de eventos graves entre os grupos de comparação;
- Imprecisão no manejo e análise de estudos primários quanto às diferentes fases da doença (profilaxia/pré exposição/ambulatorial, viral/precoce/ambulatorial e inflamatória/respiratória/hospitalar);
- Aplicação inadequada da pergunta PICO, o que motivou a inclusão de estudos e diretrizes que consideraram pacientes em fases diferentes da viral (ambulatorial), a exemplo de Sivapalan *et al.*, (2020).

3) CRITÉRIOS PARA ESCOLHA DE DIRETRIZES;

- Inadequação da pergunta PICO, que deveria prever estudos de avaliação de tratamento medicamentoso, isoladamente ou em associação, de acordo com a fase da doença para a qual as estratégias são propostas. Assim, por se tratar de "Diretrizes Ambulatoriais", é necessária a inclusão somente de estudos dirigidos para profilaxia/pré exposição e abordagem pós exposição/precoce/viral;
- É necessário dar clareza sobre estudos ou diretrizes em que os tratamentos medicamentosos são referidos por seus autores como sendo de fases precoces (almejando a viral), mas que de fato foram oferecidos já em fases tardias da doença, resultando em provável subestimação dos reais efeitos benéficos de determinadas intervenções, conforme os exemplos dispostos no Quadro 1.

Quadro 1 - Estudos e peculiaridades em relação à fase viral da COVID-19		
Estudo		Descrição do momento de oferta do tratamento, segundo os autores.
Amaravadi 2021		≤4 dias desde os primeiros sintomas de COVID-19 e testagem.
Skipper 2020		Misto (Não hospitalizados confirmados por PCR e suspeitos com exposição de alto risco / com até 4 dias de início dos sintomas).
Boulware 2020		Profilático (assintomáticos com exposição de alto risco a contatos positivos para COVID-19).
Mitjà 2020		Precoce (não hospitalizados positivos para SARS-CoV-2 com menos de 5 dias de sintomas) / e tempo mediano do início dos sintomas até a randomização (3 dias).
Mitjà 2021		Profilático (contatos assintomáticos de positivos para COVID-19,
Omrani 2020		Precoce (não hospitalizados/ sintomas leves ou assintomáticos positivos).
Rajasingham 2020		Profilático (exposição contínua de profissionais da saúde a positivos para SARS-CoV-2).
Reis 2020		Precoce (adultos sintomáticos positivos para SARS-CoV-2, com até 7 dias de sintomas) - randomização com 5 dias de sintomas.
Johnston 2021		Precoce (positivos para SARS-CoV-2 com início mediano de tratamento de 5.9 dias.
Schwartz 2021		Precoce (positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR dentro dos 4 últimos dias prévios à entrada no estudo, e início dos sintomas nos últimos 12 dias prévios à entrada no estudo.
Rodrigues 2021		2-5 dias, do início dos sintomas até o arrolamento no estudo.

Conclui-se que a metodologia adotada não corresponde à formulação de uma linha de cuidado de caráter mais integral e centrada na história natural da doença, o que pode comprometer as conclusões alcançadas sob diversas perspectivas, e que os estudos podem refletir pacientes em diferentes momentos de evolução da doença, com diferentes possibilidades de resposta frente às diversas terapias medicamentosas prescritas no cenário assistencial.

4.3 Heterogeneidade dos estudos disponíveis e incerteza do cenário científico

Os estudos utilizados apresentam elevado nível de heterogeneidade, inserindo em uma análise científica uma possibilidade considerável de vieses e fatores de confusão de difícil quantificação. As diferenças observadas por vezes impactam em características que variam conforme a história natural da doença, comprometendo as conclusões que porventura possam ser afirmadas pelo Grupo Elaborador, como expressado na seção anterior.

No Requerimento enviado à SCTIE/MS por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS (NUP 25000.068591/2021-86), encontra-se o Quadro 1, que lista elementos de imprecisão, provavelmente derivados de uma pergunta PICO inespecífica, como descrito na seção anterior, nos trabalhos sobre a hidroxicloroquina.

Quadro 1 - Estudos e peculiaridades em relação à fase viral da COVID-19	
Estudo	Descrição do momento de oferta do tratamento, segundo os autores.
Amaravadi 2021	≤4 dias desde os primeiros sintomas de COVID-19 e testagem.
Skipper 2020	Misto (Não hospitalizados confirmados por PCR e suspeitos com exposição de alto risco / com até 4 dias de início dos sintomas).
Boulware 2020	Profilático (assintomáticos com exposição de alto risco a contatos positivos para COVID-19).
Mitjà 2020	Precoce (não hospitalizados positivos para SARS-CoV-2 com menos de 5 dias de sintomas) / e tempo mediano do início dos sintomas até a randomização (3 dias).
Mitjà 2021	Profilático (contatos assintomáticos de positivos para COVID-19,
Omrani 2020	Precoce (não hospitalizados / sintomas leves ou assintomáticos positivos).
Rajasingham 2020	Profilático (exposição contínua de profissionais da saúde a positivos para SARS-CoV-2).
Reis 2020	Precoce (adultos sintomáticos positivos para SARS-CoV-2, com até 7 dias de sintomas) - randomização com 5 dias de sintomas.
Johnston 2021	Precoce (positivos para SARS-CoV-2 com início mediano de tratamento de 5,9 dias.
Schwartz 2021	Precoce (positivos para SARS-CoV-2 por RT-PCR dentro dos 4 últimos dias prévios à entrada no estudo, e início dos sintomas nos últimos 12 dias prévios à entrada no estudo.
Rodrigues 2021	2-5 dias, do início dos sintomas até o arrolamento no estudo.

Acrescenta-se a este fato a real dificuldade de se encontrar trabalhos científicos de qualidade suficiente para dar base a uma decisão de âmbito governamental, em um cenário científico muitas vezes incipiente ou incompleto.

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

Desfechos (resultados) e meios metodológicos diferentes quanto ao desenho de estudo podem ser inseridos em uma mesma análise por meio do modelo de efeitos aleatórios (Fletcher, 2021, p.227-228), mas o que se conclui da presente análise é a impossibilidade de afirmar com certeza qual o real efeito de determinados medicamentos em condições específicas da doença conforme sua história natural.

Conclui-se que, como produto acadêmico, esta e outras formas de análise são possíveis, gerando o debate e a constante procura por novas formas de se utilizar evidências em prol do paciente, mas para a instituição de Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS que afirmam a favor ou contra uma determinada tecnologia, provavelmente não se adotou a forma metodológica mais adequada.

4.4 Definição atípica das recomendações contrárias

Os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, no anexo contendo a AVALIAÇÃO TÉCNICA SOBRE O RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO REFERENTE À CONSULTA PÚBLICA nº 90, publicada no Diário Oficial da União de 12 de novembro de 2021, apontam a omissão em incluir estudos com mais dados sobre a segurança de determinadas tecnologias avaliadas, interpretação inadequada de estudos incluídos, elaboração inadequada das perguntas PICO – que tentam nortear o processo de revisão sistemática –, seleção aparentemente arbitrária ou enviesada de diretrizes para direcionar o trabalho do Grupo Elaborador, grande heterogeneidade entre os estudos incluídos, omissão de diretrizes discordantes das conclusões do Grupo Elaborador e imposição de conclusões previamente estabelecidas a membros do grupo que discordaram da forma metodológica e da avaliação realizada.

2) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO PARA A ELEIÇÃO DE ESTUDOS PRIMÁRIOS E DIRETRIZES CLÍNICAS PRÉVIAS;

- . A exemplo da hidroxiquina/cloroquina primeira e mais estudada opção houve omissão de estudos sobre segurança dos tratamentos (experimentais e observacionais), por exemplo Oscanoa *et al.* (2021) e Konwar (2021);
- . Interpretação incorreta dos próprios dados apresentados nas diretrizes, pois os estudos controlados e randomizados demonstram claramente a segurança do tratamento, por ausência de diferenças de eventos graves entre os grupos de comparação;
- . Imprecisão no manejo e análise de estudos primários quanto às diferentes fases da doença (profilaxia/pré exposição/ambulatorial, viral/precoce/ambulatorial e inflamatória/respiratória/hospitalar);
- . Aplicação inadequada da pergunta PICO, o que motivou a inclusão de estudos e diretrizes que consideraram pacientes em fases diferentes da viral (ambulatorial), a exemplo de Sivapalan *et al.*, (2020).

A título de exemplo, será analisada a recomendação sobre cloroquina/hidroxiquina, por ter gerado bastante discussão durante a 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC e por ter tido a identificação em plenário de um erro de inserção de dados no gráfico de floresta. O Grupo Elaborador emitiu o seguinte parecer no Relatório de Recomendação (Brasil, 2021):

- Recomendamos não utilizar hidroxiquina/cloroquina, isolada ou em associação com azitromicina, em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial (recomendação forte, certeza da evidência moderada).

Considerações gerais a respeito do uso de cloroquina/hidroxiquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial:

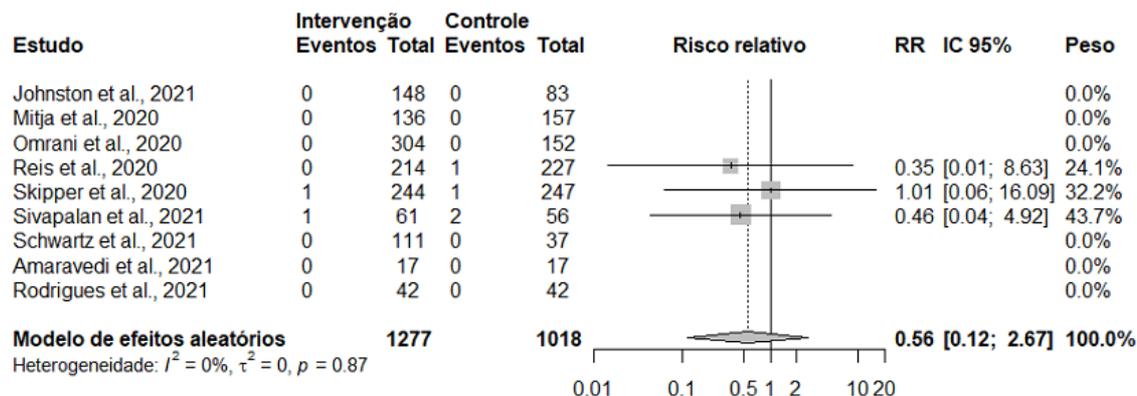
- . A cloroquina e a hidroxiquina não devem ser utilizadas, independentemente da via de administração (oral, inalatória ou outras);
- . Pacientes em uso de cloroquina ou hidroxiquina devido a outras condições de saúde (ex. doenças reumatológicas, malária) devem manter o seu uso.

Como razões para a recomendação contrária, o Grupo Elaborador informa (Brasil, 2021, p.101):

O painel de recomendações considerou que as evidências não apresentam benefício com o uso de hidroxiquina ou cloroquina em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, sendo observado aumento de eventos adversos. O medicamento não foi recomendado por nenhuma das diretrizes identificadas.

No Gráfico de Floresta (*Forest Plot*) sobre mortalidade, são apresentados os seguintes dados:

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

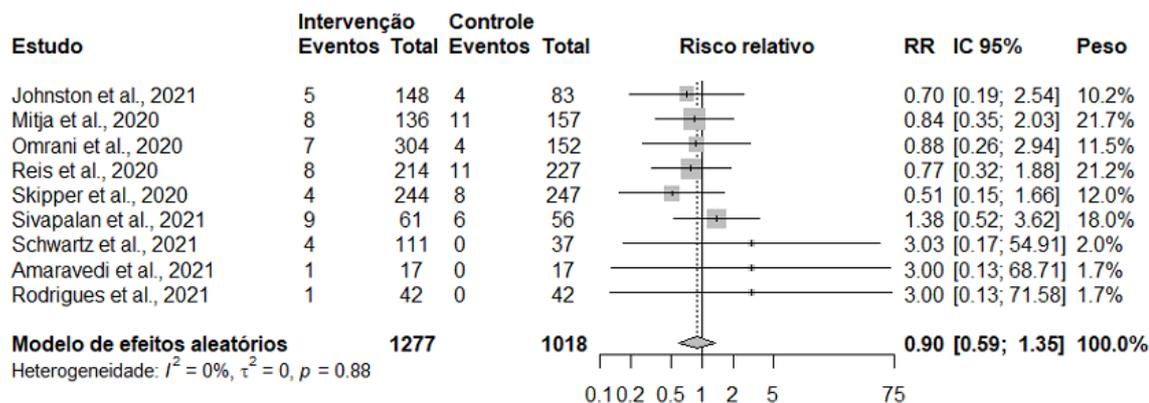


O número de desfechos observados (morte) foi mínimo, o que, de fato, gera grande incerteza sobre os dados informados e não permite uma conclusão adequada, mesmo que o sumário de evidências utilizando o modelo de efeitos aleatórios apresente tendência a menor número de mortes (Risco Relativo de 0,56 com intervalo de confiança 95% de 0,12 a 2,67), sem significância estatística. Considerando a maior dificuldade em alcançar poder amostral em situação de tratamento da COVID-19 em fase inicial (“tratamento precoce”) – o que resulta em necessidade de maiores números amostrais e de desfechos observados –, não há possibilidade de tirar conclusões com segurança diante dos dados apresentados.

No gráfico de floresta sobre hospitalização, a situação é semelhante e, portanto, inconclusiva:

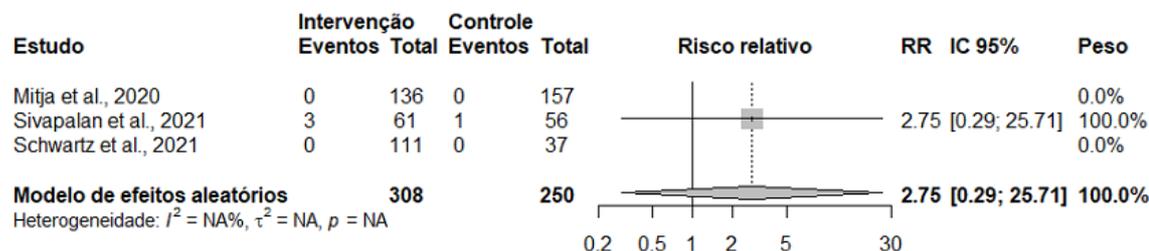
b) Hospitalização

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



Tal incerteza permanece ao se avaliar ventilação mecânica, de forma talvez ainda mais precária, pois somente um estudo oferece desfechos observados em um número irrisório (4 desfechos):

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



O estudo de Sivapalan (2021), em específico, apresentou alguns pontos de duvidade em sua metodologia conforme descrito na publicação feita no *European Respiratory Journal*. Foram incluídos pacientes com teste de PCR positivo e com até dois dias de internação hospitalar, sem informação exata sobre a quantidade máxima de dias desde o início dos sintomas admitida, mas com a mediana de 8 dias desde o início dos sintomas. A maioria dos pacientes estava sob oxigenioterapia e apresentava imagem radiológica de acometimento pulmonar pela doença, isto é, estavam em fases mais avançadas da COVID-19. Ademais, diversos pacientes também utilizaram dexametasona e rendesevir. Entende-se que o uso desse estudo para compor o gráfico de floresta, indicando

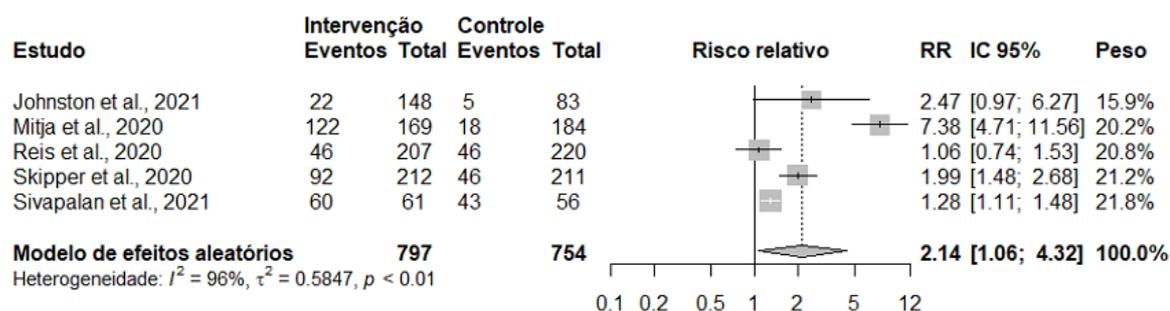
tendência ao aumento de pacientes em ventilação mecânica por uso de hidroxiquina, mesmo sem significância estatística, é equivocado e contraditório com a proposta de Diretrizes Ambulatoriais.

O Grupo Elaborador foi questionado por meio da Consulta Pública, mas realizou análises de sensibilidade sem o estudo e manteve as mesmas conclusões:

O estudo de Sivapalan *et al.* (2021) realizou a seleção dos pacientes com diagnóstico de covid-19 confirmado em ambiente hospitalar, entre pacientes que foram admitidos em departamentos de emergência e ficaram no hospital por menos de 48h, sem realizar o tratamento da covid-19 em ambiente hospitalar. Assim, estaria de acordo com o escopo das presentes Diretrizes. Adicionalmente, foi realizada uma análise de sensibilidade para verificar o efeito da inclusão ou exclusão do referido estudo nos resultados das metanálises de hidroxiquina (disponível no item "7. Aspectos levantados pelo plenário da Conitec (apreciação inicial)" deste documento). Após realização das análises de sensibilidade, os resultados foram apresentados novamente para os painelistas, que deliberaram sobre a recomendação e julgaram que, mesmo com o ajuste dos dados e retirada do estudo em questão, a síntese das evidências corroborou com os achados discutidos anteriormente. Sendo assim, não foram realizadas alterações no texto das Diretrizes (Brasil, 2021, p.16).

Ao analisar os eventos adversos, foi observada maior prevalência no grupo tratamento, considerando tanto a hidroxiquina quanto a associação de hidroxiquina com azitromicina em uma leitura única.

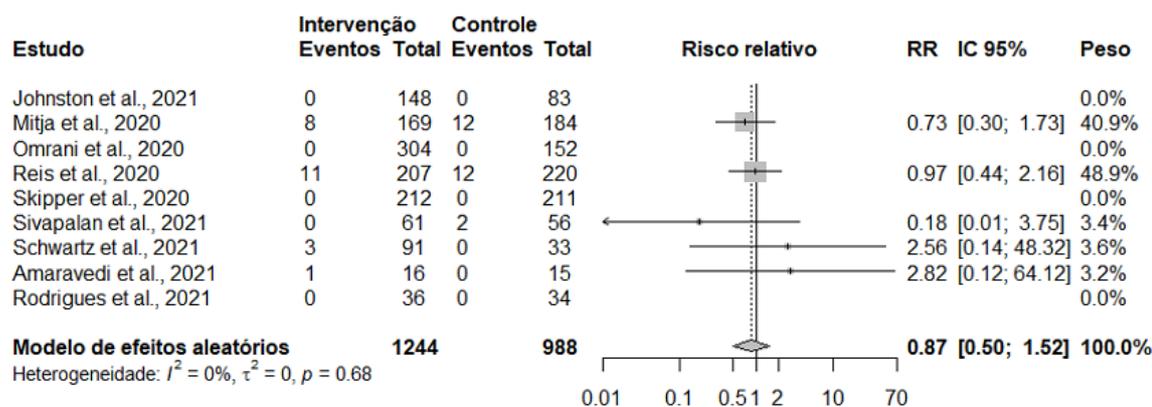
Figura 19. Metanálise avaliando o desfecho eventos adversos em pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, em tratamento ambulatorial, que fizeram uso de hidroxiquina, em associação ou não à azitromicina, em comparação a placebo.



Contudo, cabem algumas observações úteis à reflexão. No trabalho de Mitjà (2020), por exemplo, foram contabilizados 122 relatos de eventos adversos no grupo de tratamento com hidroxiquina em relação a 18 relatos de efeitos adversos no grupo controle, nenhum entre eles foi considerado grave. Exemplos incluem diarreia, dor abdominal, gosto metálico na boca, cefaleia e sonolência. Dos 20 efeitos adversos graves relatados, nenhum foi atribuído ao tratamento realizado e 12 estavam no grupo controle.

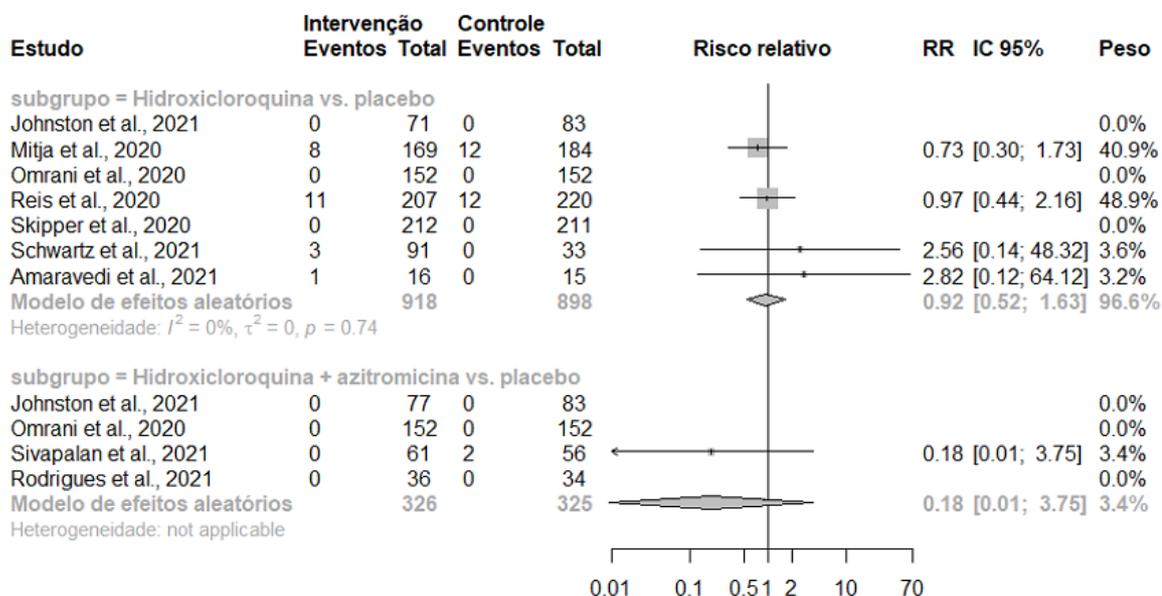
Em relação aos efeitos adversos graves, foi elaborado o seguinte gráfico de floresta:

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



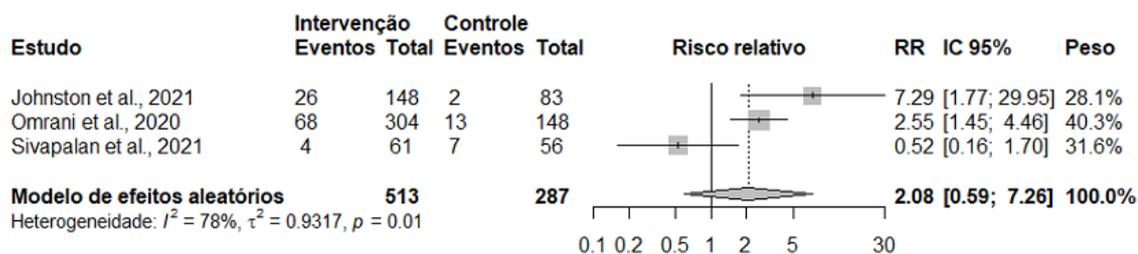
Mesmo combinando as formas de intervenção, o número de eventos (desfechos observados) foi muito pequeno para uma conclusão segura. Quando separadas as formas de intervenção, o sumário de evidências para cada uma permaneceu inconclusivo:

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



Ao analisar em específico o alargamento do intervalo QT, ao eletrocardiograma, obteve-se o seguinte gráfico de floresta:

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



O estudo de Sivapalan (2021) já foi comentado anteriormente.

Quanto ao estudo de Johnston (2021), a mediana de dias de início dos sintomas foi superior a 5. A terapia administrada de hidroxicloroquina durou 10 dias, com 800 mg no primeiro dia e 400 mg diários. Dos pacientes identificados com aumento de intervalo QT acima de 60 milissegundos, 2 apresentaram aumento acima de 500 milissegundos e tiveram a terapia suspensa, mas não apresentaram sintomas. Os autores consideraram tal efeito adverso raro e a terapia, segura.

O estudo de Omrani (2020) utilizou como desfecho a presença do vírus no sexto dia de tratamento. Quanto à aferição do intervalo QT, foi utilizado o parâmetro inicial de 30 milissegundos (com significância estatística) e, após algumas adaptações, o parâmetro de 60 milissegundos (sem significância estatística).

Na tabela para tomada de decisão, o Grupo Elaborador apresenta os julgamentos feitos pelos painelistas (Brasil, 2021, p.12).

Tabela 24. Processo de tomada de decisão referente ao uso de hidroxiclороquina isolada ou em associação à azitromicina no tratamento ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19.

Item da EtD	Julgamento dos painelistas	Justificativa
Benefícios	Sem relevância clínica	HCQ/CQ ou HCQ/CQ + AZ provavelmente não reduzem mortalidade, hospitalização ou tempo até a resolução dos sintomas em pacientes com covid-19, em tratamento ambulatorial.
Riscos	De pequeno a moderado	Houve mais eventos adversos dentre os pacientes que fizeram uso de hidroxiclороquina. Os eventos mais comuns foram diarreia, náusea e vômitos. O risco de cardiotoxicidade e arritmias é incerto.
Balanco dos riscos e benefícios	Favorece o comparador	Sem benefício clínico e com possibilidade de risco.
Certeza da evidência	Moderada	Para os desfechos hospitalização e tempo para resolução dos sintomas.
Custos	Pequeno a moderado	Os custos de HCQ/CQ e HCQ/CQ + AZ por paciente são relativamente baixos. No entanto, é necessário atentar para o uso de recursos ineficazes, considerando que isso pode estar desviando recursos de outras intervenções mais exitosas. Hidroxiclороquina 500 mg: média Banco de Preços em Saúde (BPS) = R\$1,83 por comprimido. Azitromicina 500 mg: média BPS = R\$1,57 por comprimido. A estimativa do custo do tratamento, de acordo com a posologia dos estudos avaliados, é de R\$26,00 por paciente.
Viabilidade de implementação	Sim	Pode ser factível realizar a implementação.
Outras considerações	-	Não foram reportadas outras considerações.

Fonte: elaboração própria.

Considerando o baixo poder estatístico dos ensaios clínicos reunidos, a conclusão de que “provavelmente não reduzem mortalidade, hospitalização ou tempo de resolução dos sintomas” não se encontra bem amparada a ponto de gerar uma forte recomendação contrária. Tampouco entende-se que as diferenças metodológicas e as diferenças dos grupos de pacientes encontradas nos diferentes estudos possam permitir que se considere um moderado grau de certeza para tal recomendação contrária. A afirmação peremptória de ausência de benefício clínico parece, portanto, temerária, precoce e pouco fundamentada, ainda mais ao se considerar a necessidade de grandes amostragens para que se garanta poder estatístico adequado a uma análise de pacientes em tratamento ambulatorial e, de regra, em estágios iniciais da doença.

Quanto às análises de efeitos adversos, o Grupo Elaborador se beneficiaria com maior quantidade de informações se tivesse ampliado o número de estudos abarcados em sua análise, como já citado em outro trecho da presente Nota Técnica.

De todo o exposto, questiona-se o porquê de não terem sido incluídos estudos de outros tipos, como observacionais ou quase-experimentais. Compreende-se perfeitamente que, para instituir Diretrizes Terapêuticas destinadas à dispensação de fármacos pelo SUS, o rigor deva de fato ser elevado, mas, para servir de orientação geral a toda a classe médica, tal recorte pode ter prejudicado a análise como um todo e, de fato, enviesado a conclusão.

Conclui-se que o cenário científico ainda se encontra em evolução, e que as recomendações emitidas pelo Grupo Elaborador podem ensejar questionamentos quanto à sua fundamentação e a certeza e correção das conclusões alcançadas.

4.5 Paralelos inadequados com a estratégia utilizada no Choosing Wisely

Em discussões ocorridas durante as reuniões do plenário, foi questionada a presença de recomendações contrárias a determinadas tecnologias e a forma pela qual foram feitas, pouco usual aos propósitos estabelecidos das Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS. Citou-se a iniciativa conhecida pelo nome de *Choosing Wisely* como um exemplo de que recomendações explícitas contrárias poderiam ser feitas.

Ressalta-se que a comparação é indevida quanto aos propósitos, quanto à metodologia e quanto ao agente eficaz quando se trata de Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS.

A iniciativa *Choosing Wisely* destina-se a promover a comunicação entre médicos e pacientes, informando-os para a obtenção de cuidados médicos amparados por evidências, livres de riscos inadequados, realmente necessários e que não repliquem testes e tratamentos já realizados. Foi iniciada por especialistas integrantes de associações médicas que desejavam analisar criticamente testes e terapias comumente procedidas em suas áreas. Foram criados materiais para educação em saúde destinada aos pacientes, com o intuito de evitar atos desnecessários. Na página eletrônica da própria iniciativa, ressalta-se que:

As recomendações do *Choosing Wisely* não devem ser utilizadas para estabelecer decisões de cobertura ou exclusão (de procedimentos ou terapias). Em vez disso, pretendem estimular a conversa sobre o que é um tratamento apropriado e necessário. Como a situação de cada paciente é única, provedores e pacientes devem usar as recomendações como diretrizes para determinar um plano de tratamento apropriado em conjunto (*Internet*, <https://www.choosingwisely.org/our-mission/>).

De regra, são tecidas recomendações com base em diversas metodologias de pesquisa, como ensaios clínicos randomizados, diretrizes e coortes – prospectivas ou retrospectivas –, e análises econômicas e profissionais no âmbito da relação terapêutica, incluindo critérios como: grau de uso exagerado; magnitude de dano ao indivíduo; possibilidade de superar barreiras de médicos, pacientes e sistemas em reduzir o uso inadequado; oportunidade de alavancar mudanças em programas existentes e esforços de política em saúde; e potencial de poupar recursos (Reed, 2015).

Embora a iniciativa *Choosing Wisely*, do *Institute for Clinical and Economic Review*, tenha mérito para estimular o debate entre médicos e pacientes, agregar informações a processos decisórios diversos e instruir orientações no âmbito da relação médico-paciente, não se reconhece o mesmo como parâmetro metodológico para a situação em análise, isto é, a formulação de Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS.

De regra, tais recomendações são destinadas a práticas comuns que necessitam de uma reavaliação quanto à sua pertinência técnica, econômica e ética. As Diretrizes em análise destinam-se a tecer possíveis recomendações de medicamentos novos ou existentes para o uso dito reposicionado, em um contexto de pandemia de uma doença aguda, letal e relativamente pouco conhecida e em um cenário científico incipiente ainda repleto de incertezas, dúvidas e limitações.

As Diretrizes Terapêuticas são elaboradas por uma comissão multidisciplinar destinada a assessorar um processo decisório governamental quanto à recomendação de uso, cobertura ou oferta pública de medicamentos e procedimentos (incorporação tecnológica no SUS) ou sua exclusão. São propósitos que diferem explicitamente da proposta da iniciativa *Choosing Wisely*. Ademais, os critérios metodológicos das Diretrizes Terapêuticas, de regra, diferem do que se observa de forma geral nas recomendações expedidas pela iniciativa *Choosing Wisely*.

Conclui-se que, embora haja distante analogia entre os trabalhos relacionados às Diretrizes Terapêuticas em análise e a iniciativa *Choosing Wisely*, não há base suficiente para comparações pretensamente destinadas a validar o material produzido em caráter de assessoramento à SCTIE/MS.

4.6 Significância clínica, estatística e epidemiológica

O Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS infere que certos conceitos da Medicina Baseada em Evidências não foram utilizados de forma adequada, como ocorrido com o uso inadequado do conceito de significância estatística e não reconhecimento de elementos de causalidade conforme os critérios de Austin Bradford Hill (Fletcher, 2014, p. 204-218).

A insistência em analisar, de maneira equivocada, a síntese das evidências, produzindo recomendações divergentes que ignoram os postulados da causalidade de Hill (1965), principalmente valorizando o intervalo de confiança e o valor de P para interpretar os resultados das metanálises, que são valores secundários, e deixando de levar em consideração aspectos como direção do efeito, força de associação, relevância epidemiológica, convergência entre os estudos e plausibilidade biológica;

Nas palavras do próprio Sir Austin Bradford Hill, um dos precursores do uso de evidências científicas e da estatística na prática clínica,

Muitas vezes eu suspeito que desperdiçamos uma grande quantidade de tempo, nos agarramos à sombra e perdemos a substância, enfraquecemos nossa capacidade de interpretar dados e de decidir de forma razoável qualquer que seja o valor de P . E muitas vezes nós deduzimos que “não há diferença” por não haver “diferença significativa” (Hill, 1965).

Ainda sobre o valor de P , denotando significância estatística, consta no *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*:

Em particular, valores de P menores do que 0,05 são normalmente reportados como “estatisticamente significativos”, e interpretados como pequenos o suficiente para justificar a rejeição da hipótese nula. No entanto, o parâmetro de 0,05 é um valor arbitrário que foi largamente utilizado em pesquisas na medicina e na psicologia (...). Revisores não devem descrever os resultados como “estatisticamente significativos”, “não significativos estatisticamente” ou “não significativos”, ou indevidamente se apoiarem em limiares para valores de P , mas sim, relatar o intervalo de confiança junto ao valor exato de P (Higgins, 2019, p. 410).

Ainda em conformidade com o manual da *Cochrane*, “autores normalmente confundem a falta de evidência de efeito com a falta de efeito” (Higgins, 2019, p. 410). Logo, afirmar ausência de significância estatística no efeito encontrado em certas tecnologias não permite inferir que não há efeito, sendo, de fato, a tendência do efeito (direção do efeito) um elemento importante na interpretação da informação, assim como a força de associação, a relevância epidemiológica, a convergência entre os estudos e a plausibilidade biológica.

Por fim, analisando o contexto da pandemia, observa-se que ocorreu um curioso viés de publicação invertido, com publicação de resultados deletérios para algumas tecnologias por meio de artigos fraudulentos e posteriormente retratados – como o de Mehra, pelo *Lancet* – ou em artigos com doses elevadas e potencialmente tóxicas – como publicado no *JAMA* por Borba e colaboradores (2020). Além disso, outra inversão observada foi a publicação de trabalhos com amostras insuficientes para a adequada verificação estatística – ensaios *underpowered* –, que poderia configurar uma curiosa forma de *p-Hacking* (Hitzig & Stegens, 2020), isto é, manipulação do poder estatístico de forma a não encontrar resultado significativo. Muitas das metanálises das Diretrizes Ambulatoriais, por exemplo, claramente concluem sobre números muito reduzidos de amostras e desfechos, o que inviabiliza certas conclusões inseridas no documento.

Há de se lembrar de que para uma incorporação tecnológica, níveis de significância estatística colaboram com a rigorosa fundamentação científica. Contudo, ao se analisar uma tecnologia com o objetivo de emitir parecer científico ou dirimir dúvidas assistenciais ou acadêmicas, uma análise mais global pode ser realizada, embora não seja da competência da CONITEC emitir pareceres em âmbito alheio às suas atribuições.

4.7 Poder estatístico em situações de prevenção secundária e terciária

Quando se aborda um tratamento ambulatorial da COVID-19, de forma diferente do que ocorre no caso do tratamento hospitalar em casos já mais avançados e graves, o paciente encontra-se oligossintomático e com prognóstico imediato ainda indefinido. Muitos desses pacientes tratados ambulatorialmente evoluiriam sem desenvolver estágios inflamatórios mais graves da doença de forma independente do tratamento. Esse fato gera uma necessidade de trabalhos com amostras maiores do que o normalmente feito para pesquisas sobre terapias em que todos os pacientes realmente precisam de um tratamento por já se encontrarem em plena manifestação da doença tratável.

Se, por um lado, tais pesquisas na fase inicial da doença necessitam de mais pacientes para compor a amostra e são de execução muitas vezes mais complexa e demorada, guardam grande importância por acontecerem em etapa na qual o organismo do paciente ainda está menos comprometido pela doença, o que, em tese, melhora suas chances.

Algumas tecnologias não demonstraram alto poder estatístico conforme os trabalhos reunidos nas Diretrizes Terapêuticas ambulatoriais. Essa ausência de poder estatístico não autoriza a afirmativa categórica de que não há eficácia ou efetividade, principalmente com poder estatístico tão reduzido.

4.8 Possível viés de seleção das Diretrizes Terapêuticas

O Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS também acusa o uso de diretrizes antigas com possíveis erros metodológicos e potencial viés de seleção:

A utilização de Diretrizes Nacionais, tais como as Diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira – AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia – SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: “Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia” (por sinal equivocadamente referidas, no documento em pauta, como 11. Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.), que se encontram desatualizadas, conforme é possível constatar no próprio site da entidade, cuja última atualização é datada de Maio/2020 (ao contrário do que está escrito no Relatório de Recomendação), é de autoria de um dos “coordenadores” das atividades do Grupo Elaborador das Diretrizes para Tratamento Ambulatorial da CONITEC. Além de se tratar de uma Diretriz desatualizada, contém erros metodológicos sistemáticos e graves, sendo o mais relevante a utilização de estudos que não cumprem os critérios de inclusão das diretrizes propostas no Relatório de Recomendação apresentado;

A utilização de Diretrizes internacionais sem a estrita observância dos critérios de inclusão, em especial com estudos que avaliam a temporalidade do teste da intervenção, quer seja, com pacientes na fase inicial da doença, para tratamento ambulatorial (pré e pós exposição, fase viral, profilaxia, tratamento inicial, etc.);

Quanto às Diretrizes utilizadas para compor as recomendações das Diretrizes Terapêuticas, são apontados os seguintes elementos de potenciais fragilidades pelo Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS:

. Descrição dos problemas detectados em relação às diretrizes utilizadas ou citadas.

Certamente, o problema mais nítido das Diretrizes, objeto da presente consulta pública, foi a ausência de independência no julgamento dos níveis de evidência e respectivos graus de recomendação, por parte de seus membros. Nesse sentido, também foi possível detectar algo similar nas demais diretrizes existentes, tendo sido as mais disseminadas produzidas de modo centralizado pela Magic Evidence Ecosystem Foundation (MAGIC).

Tais diretrizes foram concebidas de modo claramente acrítico, o que perverte a natureza crítica do método científico, bem como de qualquer empenho que se faça na produção de diretrizes clínicas (Schünemann et al., 2017). Ademais, seguem alguns exemplos de críticas específicas de algumas diretrizes que, em reforço ao que já foi dito, ocorreram por ausência de um processo explícito e sistematizado de manifestações de críticas às diretrizes prévias utilizadas como base para a presente (ausência de transparência no processo), ilustradas no Quadro 2.

Quadro 2 Críticas específicas às Diretrizes clínicas prévias e à forma que foram utilizadas nas Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid 19.

Diretrizes Citadas - Diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT: "Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID 19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia" (referência 11, das Diretrizes).

Problema Detectado - A referência (nº 11) não corresponde à citação apontada, que se refere às diretrizes metodológicas do Ministério da Saúde: Brasil. Ministério da Saúde. Diretrizes metodológicas: elaboração de diretrizes clínicas. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.

A elaboração foi liderada por um dos coordenadores do Grupo Elaborador, configurando evidente conflito de interesse. As referidas diretrizes foram publicadas em Junho/2020, com as perguntas PICO totalmente divergentes do objeto de estudo das DIRETRIZES AMBULATORIAIS. Todas as consultas foram feitas utilizando trabalhos que incluíam pacientes em fases diversas da doença.

Diretrizes desatualizadas, sendo sua última atualização datada de Maio/2020, ao contrário do que está disposto no relatório. Não foram considerados os 08 ECR atuais para a confecção destas diretrizes. P.Ex.: Pergunta PICO 1: Cloroquina e/ou hidroxicloroquina comparadas ao tratamento convencional em paciente com infecção por COVID 19: Todos os estudos incluídos referem-se a tratamento tardio. Pergunta PICO 2: Hidroxicloroquina/cloroquina associada à azitromicina comparada a não utilizar em paciente com infecção por COVID 19: Os estudos selecionados não atendem aos critérios de inclusão para as diretrizes postas à consulta pública pela CONITEC.

Diretrizes Citadas - Associação Médica Brasileira – AMB: "Diretrizes COVID 19" (Referência 12, das Diretrizes).

Problema Detectado - As diretrizes não consideram as direções de efeito, a força da associação, tampouco a relevância epidemiológica dos achados, concentrando toda a decisão em valores de significância estatística e intervalos de confiança, que não são itens mandatórios no processo de refutação de uma hipótese, conforme os postulados de Hill (1965).

As estimativas foram expressas em diferenças de risco, o que constitui uma forma de minimizar o entendimento dos reais efeitos dos tratamentos obtidos até o momento (gerador de confusão para o leitor), por parte do paciente, gestores e profissionais da assistência à saúde.

Tais Diretrizes também não consideraram que as eventuais ausências de evidências de Nível IA não constituem evidências de ausência de efeito, tendo sido equivocadamente incisiva em refutar potenciais efeitos benéficos de certas opções terapêuticas para o propósito desejado.

Foi constatado, em algumas análises, a utilização duplicada de um estudo para a realização de uma mesma meta-análise.

Diretrizes Citadas - European Respiratory Society living guideline – ERS: "Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID 19): a European Respiratory Society living guideline" (Referência 14).

Problema Detectado - Diretriz que norteou suas recomendações baseando-se em estudos que não atendem aos critérios de inclusão (estágio não viral ou tardio da COVID 19).

Diretrizes Citadas - National Institute for Health and Care Excellence – NICE (Referência 16).

Problema Detectado - É uma Rapid Guideline, que avaliou uma fração das intervenções propostas pelo Grupo elaborador. Não avaliou, por exemplo, cloroquina, ivermectina, colchicina e anticorpos monoclonais.

Diretrizes Citadas - A Position Paper of the German Society for Applied Allergology (AeDA) and the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO) (Referência 19).

Problema Detectado - Tal publicação diz respeito apenas a uma tecnologia em questão (budesonida). Portanto, não pode ser referida como Diretrizes Clínicas.

Ademais, são feitas as seguintes observações adicionais por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS:

. No desenvolvimento dos trabalhos realizados pelo Grupo Elaborador, não foi garantido, de modo sistemático e estruturado, espaço para que os pesquisadores pudessem questionar aspectos técnicos e metodológicos das diretrizes selecionadas, uma vez que há clara e justificável divergência de um número de representantes de sociedades civis, pesquisadores e instituições do Brasil e do mundo, em relação às recomendações propostas pela maioria das Diretrizes utilizadas – a exemplo da manifestação do Procurador Geral do Estado do Nebraska/EUA (Peterson, 2021), CFM (2020) – de acordo com o preconizado pelos itens 3.3 e 3.4 do GRADE ADOPMENT (Schünemann et al., 2017), conforme segue:

"As for adoption, adaptation involves identifying the pertinent health care questions, searching for existing guidelines that addressed those questions, critically appraising them, and deciding whether to accept or modify all or selected recommendations. This decision also requires considering whether recommendations are credible, up to date, acceptable, applicable, and feasible to implement given the cultural and organizational context."

Conclui-se que o processo de seleção das Diretrizes pode ter sofrido viés, fragilizando as conclusões alcançadas.

4.9 Utilização do GRADE-Adolpment em cenários de incertezas

A metodologia adotada para a elaboração do capítulo 2 das Diretrizes Hospitalares (tratamento medicamentoso) e para a elaboração das Diretrizes Ambulatoriais foi o *Grade Adolpment* (Schunemann, 2017), baseado em consensos previamente estabelecidos por especialistas que utilizaram métodos padronizados, como o próprio *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE).

Com o uso do *Grade Adolpment*, a produção de diretrizes ocorre por adoção, adaptação e, conforme a necessidade, por meio de nova elaboração de recomendações, a depender da disponibilidade de trabalhos publicados, para a tomada de decisão (Schunemann 2017).

A metodologia adotada não dispensa, como observado, o cuidadoso acompanhamento do horizonte tecnológico e das novas publicações. Conforme já foi dito, o método a ser adotado deve ser alvo de constante discussão, visando sempre à melhor forma para a utilização das evidências disponíveis, de forma responsável, em prol do paciente.

No caso das Diretrizes Ambulatoriais, não foram analisadas tecnologias relacionadas, por exemplo, a inibidores seletivos da receptação de serotonina (Reis, 2021) (fluoxetina ou fluvoxamina) ou antiandrógenos, que têm sido pesquisados por seus efeitos potencialmente benéficos aos pacientes. Também não foram incluídas Diretrizes que discordam das recomendações feitas e que estão implementadas em países com menor taxa de mortalidade pela doença, tais como a China e a Índia (fato apontado à 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC, em 21 de outubro de 2021, disponível na *Internet*, <https://www.youtube.com/watch?v=vUAtGcyS4bE>).

Em relação às Diretrizes Hospitalares, manifestou-se a SAES/MS da seguinte forma, apontando fragilidades no processo por meio de despacho datado de 13 de agosto de 2021 (SEI Nº 0021859275):

- a) As Diretrizes em pauta são recomendações extraídas de diretrizes diversas, sem que se tenham adotado revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, não se podendo garantir que possam efetivamente orientar os serviços e os profissionais da saúde brasileiros;
- b) O "Método de Elaboração de Diretrizes Rápidas" adotado não deixa claro porque foram selecionadas as diretrizes que servem de base ao documento em pauta, o que pode gerar dúvida quanto a viés de seleção;
- (...)
- g) Ademais, não se pode justificar qualquer incorporação ou inclusão nessa Tabela, dado o dinamismo não só das alternativas medicamentosas, mas também da variabilidade de suas evidências (por exemplo, da colchicina – que ao longo da elaboração e avaliação das Diretrizes Brasileira, saiu de um grau baixo para moderado – e do rendesivir, de moderado para baixo);

Tais manifestações foram respondidas pelo DGITIS/SCTIE em 20 de agosto de 2021, fornecendo esclarecimentos (SEI nº 00223029707).

Sobre a metodologia GRADE-*Adolopment*, foram prestados os seguintes esclarecimentos:

A elaboração do Capítulo 2 das referidas Diretrizes ocorreu a partir da adoção e/ou adaptação de recomendações constantes em diretrizes nacionais e internacionais existentes, acompanhada do desenvolvimento de buscas adicionais por estudos primários e novas recomendações sempre que necessário. Este método é utilizado e reconhecido em nível nacional e internacional, sendo intitulado internacionalmente como Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) *Adolopment* (Schunemann, 2017).

Esse método é uma iniciativa de pesquisadores de diferentes países que criaram uma metodologia que combina as vantagens de adotar, adaptar ou desenvolver recomendações a partir de diretrizes já elaboradas e atualizadas por meio da ferramenta GRADE. De forma breve, a adoção de uma diretriz consiste em implementar as recomendações em um novo cenário exatamente como foram propostas, ou seja, sem alterações ou contextualização, e a adaptação de diretrizes é definida como a abordagem sistemática para endosso ou modificação de diretrizes produzidas em um determinado cenário para aplicação em um contexto diferente, como alternativa ao desenvolvimento de uma nova diretriz ou, ainda, como primeiro passo no processo de implementação, preservando o princípio baseado em evidências. Alternativamente, é possível desenvolver recomendações novas com base nas evidências disponíveis e nas particularidades de cada contexto (Fervers, 2011; Guidelines International Network, 2011).

Essa metodologia pode ser especialmente útil em situações de emergência em saúde pública, quando as evidências científicas são escassas e as necessidades em saúde exigem respostas rápidas, como o caso da Covid-19. Diversas sociedades médicas e instituições vêm utilizando essa metodologia, fazendo uso de diretrizes existentes e com qualidade metodológica para elaborar recomendações para seu contexto (Brotons, 2013; Okely, 2017; Coronado-Zarco, 2021; Tavender, 2021; Neumann, 2021; Arayssi, 2018). Cabe destacar que diretrizes clínicas elaboradas pelo Ministério da Saúde brasileiro também já utilizaram essa metodologia previamente.

Utilizando o GRADE-*Adolopment*, durante o processo de elaboração do Capítulo 2, foram revisadas as tecnologias avaliadas em oito diretrizes internacionais para o tratamento hospitalar da Covid-19, identificadas através da plataforma e-COVID RecMap; além desses documentos, duas diretrizes de sociedades médicas também foram consideradas para intervenções específicas. As dez diretrizes utilizadas são:

- Organização Mundial da Saúde - OMS: "Therapeutics and COVID-19 – living guideline" (março de 2021);
- Australian National COVID-19 Clinical Evidence Taskforce: "Caring for people with COVID-19 - Supporting Australia's healthcare professionals with continually updated, evidence-based clinical guidelines" (abril de 2021);
- Infectious Diseases Society of America – IDSA: "Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19" (abril de 2021);
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIB, Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI e Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia – SBPT: "Diretrizes para o tratamento farmacológico da COVID-19. Consenso da Associação de Medicina Intensiva Brasileira, da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia" (maio de 2020);
- National Institute for Health and Care Excellence – NICE: "COVID-19 rapid guideline: managing COVID-19" (março de 2021);
- National Institutes of Health – NIH: "COVID-19 Treatment Guidelines" (abril de 2021);
- Society of Critical Care Medicine/Surviving Sepsis Campaign – SCCM/SCC: "Surviving Sepsis Campaign Guidelines on the Management of Adults With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in the ICU: First Update" (março de 2021);
- European Respiratory Society living guideline – ERS: "Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline" (abril de 2021);
- American Society of Hematology – ASH: "ASH Guidelines on Use of Anticoagulation in Patients with COVID-19" (outubro de 2020);
- European League Against Rheumatism – EULAR: "EULAR points to consider on pathophysiology and use of immunomodulatory therapies in COVID-19" (janeiro de 2021).

Utilizando este método, foram selecionados os medicamentos avaliados por, pelo menos, 50% das diretrizes, acrescidas de questões sobre intervenções de interesse no contexto nacional devido à alta variabilidade na prática médica. Foram avaliadas as seguintes tecnologias: corticosteroides, anticoagulantes, antimicrobianos, tocilizumabe, cloroquina e hidroxicloroquina, azitromicina, casirivimabe associada ao imdevimabe, rendesivir, plasma convalescente, ivermectina, colchicina e lopinavir + ritonavir.

Para o desenvolvimento das recomendações, foi considerada a evidência para benefícios e riscos, qualidade da evidência, custos e utilização de recursos, viabilidade de implementação e aspectos relacionados à equidade, aos valores e preferências dos pacientes e à aceitabilidade. Para a avaliação da qualidade da evidência e a graduação da força das recomendações, foram adotadas as avaliações das evidências de acordo com o GRADE realizado pelas demais diretrizes, sendo sempre optado pelo documento mais recente que adequadamente respondia à questão de interesse.

Após o levantamento do perfil de evidências, um painel de especialistas, sob coordenação do DGITIS/SCTIE/MS, discutiu os achados e elaborou as recomendações a partir de consenso. O painel de especialistas incluiu profissionais de diferentes especialidades médicas e filiados a hospitais de excelência e Sociedades/Associações médicas.

Esclarece-se que as diretrizes apontadas pela resposta do DGITIS/SCTIE aos questionamentos da SAES/MS, a título de exemplo de aplicação do *GRADE-Adolopment*, são relacionadas à prevenção de doença cardiovascular na atenção primária à saúde, atividades físicas e movimentação dos 0 aos 5 anos de idade, osteoporose, traumas cranianos leves a moderados em crianças, tromboembolismo venoso e artrite reumatoide; condições bem conhecidas e estudadas, ao contrário da COVID-19, uma doença aguda, letal e de surgimento recente e com diretrizes ainda incertas e instáveis em grande parte.

Também não se explicou o porquê de exatamente serem escolhidas as duas associações brasileiras e as oito associações internacionais, mesmo que se tenha explicitado que estavam estas oito incluídas no e-COVID RecMap.

Sobre o ambiente científico instável, responde o DGITIS/SCTIE (SEI nº 0022302977):

Em relação ao dinamismo e variabilidade de evidências das tecnologias incluídas nas Diretrizes, é importante entender que isso é reflexo da situação de emergência em saúde pública ocasionada pelo COVID-19. As evidências disponíveis para eficácia, efetividade e segurança das tecnologias surgem diariamente, alterando sua força e certeza. A fim de superar essa limitação, foi proposta a atualização do documento conforme surgimento de novas evidências.

Esclarece-se que, em virtude da elaboração das Diretrizes Brasileiras, não foi avaliada a incorporação no SUS de nenhuma tecnologia. Em relação à possível necessidade de alterações na Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS, ressalta-se que esta Área Técnica solicitou informações à SAES em 11 de maio de 2021, por e-mail, mas que não foi localizada resposta ao questionamento.

Adicionalmente, o formato do documento (Diretrizes Brasileiras) não possui caráter normativo, sendo um norteador das melhores práticas a serem seguidas por profissionais de saúde e gestores.

Por fim, é importante destacar que as tecnologias citadas (rendesivir e colchicina) não foram recomendadas pelas Diretrizes Brasileiras.

Mesmo que Diretrizes Terapêuticas não possuam caráter normativo, ambicionam nortear, conforme o DGITIS/SCTIE, as melhores práticas a serem seguidas por profissionais da saúde e gestores do SUS. Também há concordância em compreender o cenário como dinâmico e variável, como apontado pela SAES/MS. Observa-se que há diretrizes referenciadas como base de análise que foram publicadas em maio de 2020 e outubro de 2020, em cenários ainda mais instáveis, incertos e incipientes em termos científicos.

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

4.10 Impossibilidade de auditar material e processo decisório do Grupo Elaborador

Em 12 de novembro de 2021, foi encaminhado o Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS (SEI nº 0023795427) à Diretoria do DGITIS/SCTIE com a solicitação de atas, vídeos e transcrições das reuniões do Grupo Elaborador e da Subcomissão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas da CONITEC para a devida avaliação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19. O pedido foi reiterado por meio do Ofício nº 241/2021/DEGTS/SGTES/MS (0024208344), em 6 de dezembro:

Tendo em vista que o Ofício 226 (0023795427) foi encaminhado no dia 12 de novembro de 2021, por aplicação analógica da Lei nº 9.784/1999, em seu art. 24, a requisição deveria haver sido atendida em cinco dias, prorrogáveis por igual período. Ademais, considerando a complexidade e fragilidade do processo em tela, a não apresentação com antecedência da documentação requisitada compromete a transparência e a qualidade técnica da análise e discussão da matéria, já que era de suma importância que a documentação pudesse ser estudada previamente à realização da reunião de avaliação final do relatório em comento, que está prevista para ocorrer no dia 07 de dezembro, isto é, amanhã.

Em resposta, foi enviado despacho no dia 06 de dezembro de 2021 pelo DGITIS/SCTIE ao DEGTS/SGTES/MS (Processo SEI 25000.167288/2021-65):

Cabe ressaltar que os vídeos das reuniões, sejam do GE ou da Subcomissão, são registros do conteúdo técnico discutido e não são publicados e nem disponibilizados para os participantes, servindo apenas para eventual consulta.

Sendo assim, a disponibilização de tais materiais atentaria à preservação da privacidade, opiniões e posicionamentos de cada indivíduo nas reuniões, vez que os participantes não autorizaram expressamente a divulgação dos vídeos.

O material do qual resultou o trabalho desses dois grupos técnicos foi consubstanciado em formato de relatório técnico, conforme previsão legal e nos moldes das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. O tema está em avaliação pela Conitec, instância à qual cabe aprovar ou rejeitar, fundamentadamente.

Diante de todo o exposto, fundamentando-se na proteção do direito de privacidade e imagem estendidos aos profissionais voluntários que atuaram na construção do referido documento, entende-se pelo indeferimento do pleito.

As metodologias de avaliação de tecnologias em saúde são calcadas em recursos que visam a aumentar o grau de certeza nas decisões e análises. Contudo, inevitavelmente, dependem em certo grau da subjetividade dos metodologistas e especialistas que realizam a avaliação propriamente dita (Fletcher, 2021, p. 237; Guyatt, 2008). Com o intuito de sanar eventuais dúvidas quanto à correção da aplicação do método, há previsão de que o material que subsidia a formulação das Diretrizes seja auditável e tenha o fiel registro das discussões, concordâncias e discordâncias que porventura tenham ocorrido durante as reuniões de trabalho.

As decisões na CONITEC usam o trabalho realizado tanto pelo Grupo Elaborador convidado quanto pela Subcomissão como pressuposto para a avaliação. Compreende-se a pertinência do pedido realizado por um dos membros do plenário da CONITEC quando se observa que fragilidades de análise e erro foram apontados e confirmados publicamente durante a 6ª Reunião Extraordinária dessa Comissão, ocorrida em 21 de outubro de 2021, como se observa na gravação da reunião disponibilizada na *Internet*, aproximadamente a partir de 3 horas e 51 minutos (<https://www.youtube.com/watch?v=vUATGcyS4bE>).

Compreende-se que agentes públicos devem agir dentro das prerrogativas éticas do cargo e que a solicitação formalizada não foi justificada para que houvesse divulgação indevida do material ao público.

A oportunidade de auditar os materiais produzidos pelo Grupo Elaborador e pela Subcomissão que preparou os relatórios não foi dada pelo DGITIS/SCTIE a membro titular do Plenário, agente público empossado em cargo comissionado e um dos responsáveis pelo processo decisório.

Em resposta, foi encaminhado à DINTEG/MS e à SCTIE/MS o Ofício nº 243/2021/DEGTS/SGTES/MS (SEI Nº 0024412810):

Trata-se do Despacho DGITIS/SCTIE/MS (0024152692), dessa procedência, por meio do qual indeferiu-se o acesso ao membro da CONITEC ora signatário às atas, vídeos e transcrições de reuniões, fundamentando-se na proteção do direito de privacidade e imagem estendidos aos profissionais voluntários que atuaram na construção do relatório técnico em questão.

De arranque, cabe inicialmente observar que o Plenário da CONITEC, conforme art. 8º do Regimento Interno da CONITEC, é composto por 13 membros, sendo um deles a Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES), que tem como titular o ora solicitante de acesso às atividades executadas pelas subcomissões técnicas, que está vendo seu direito ser violado.

Incumbe analisar o direito à privacidade e imagem de profissional voluntário em reuniões no âmbito da Administração Pública Federal para elaboração de documento técnico. Ora, os vídeos e atas de reuniões a que se pretende ter acesso não diz respeito à intimidade ou vida privada dos profissionais ali envolvidos, mas sim de seus posicionamentos técnicos sobre determinados temas científicos de alto interesse público, uma vez que fazem parte do procedimento legal de aprovação do PCDT voltada ao tratamento das infecções por covid-19 no SUS, o que claramente impactará milhões de brasileiros. Tãmanha é a relevância pública e social do tema que o mesmo foi conduzido a audiência pública, a fim de que a população se manifestasse a respeito.

Dispõe o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), em seu art. 3º, § 1º que a regra é a de que os atos da CONITEC serão públicos, ressalvados os protegidos por sigilo, nos termos da lei.

Desse modo, imperioso questionar que fundamentação legal escusaria a regra de publicidade na qual teria se amparado a DGITIS/SCTIE/MS para determinar o indeferimento de acesso aos atos da CONITEC (atas e vídeos de reuniões).

Ademais, conforme art. 13, parágrafo único, do referido Regimento, "As atividades executadas pelas subcomissões técnicas serão enviadas ao Plenário com trâmite pela Secretaria-Executiva".

Inclusive o próprio Despacho do DGITIS/SCTIE/MS (0024152692) informa que os vídeos são registros de conteúdo técnico, ou seja, não se trata de conteúdo particular e ainda, que servem apenas para "eventual consulta". Ora, como será feita a eventual consulta se o material não for disponibilizado para tal? O que se requer é, exatamente, realizar a consulta dos mesmos!

No que tange à ausência de apresentação das atas das reuniões, destaca-se o descumprimento ao art. 34 do Regimento Interno da CONITEC, tendo-se em conta que todas as reuniões do Plenário deverão ser registradas em atas.

Cabe ainda avaliar o equívoco do indeferimento do pleito à luz da Lei de Acesso à Informação, que dispõe já em seu art. 1º, parágrafo único, inciso I, que os "órgãos públicos integrantes da administração direta dos Poderes Executivo, Legislativo, incluindo as Cortes de Contas, e Judiciário e do Ministério Público" subordinam-se ao regime da LAI.

Nesse sentido, a LAI deverá ser observada para os fins de conceder ou não o acesso às atas, reuniões e vídeos solicitados por meio do Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS (0023795427) e reiterados por meio do Ofício nº 241/2021/DEGTS/SGTES/MS (0024208344).

Importante destacar que para os efeitos da LAI, considera-se como informação sigilosa "aquela submetida temporariamente à restrição de acesso público em razão de sua imprescindibilidade para a segurança da sociedade e do Estado", art. 4º, inciso III. Tendo em vista que a divulgação das informações constantes das atas, reuniões e vídeos solicitados não afetarão a segurança da sociedade e do Estado, haja vista tratar-se de informações técnicas para elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - os quais serão, por sua própria natureza, publicados - não assiste razão tratar quaisquer informações do processo administrativos como sigilosas.

A delimitação de segurança da sociedade ou do Estado, consta taxativamente dos incisos do art. 23 da LAI, e o acesso solicitado por meio dos supramencionados Ofícios não infringe nenhum dos incisos, não sendo razoável a negativa de acesso exarada no Despacho DGITIS/SCTIE/MS (0024152692).

Imperioso frisar que, qualquer cidadão interessado poderá apresentar pedido de acesso a informações, conforme disposto no art. 10 da LAI. Ocorre que, no presente caso, trata-se de um membro titular da própria CONITEC, que também participou das aludidas reuniões, e deve ser compreendido como autoridade pública que necessita do acesso, visando qualificar seu juízo sobre a matéria técnica, a metodologia e o processo adotados para a elaboração de relatórios e conclusões.

Ora, se agente público com evidente interesse na matéria não puder ter acesso ao objeto do pleito, deverá ainda ser observado o disposto no art. 28 da LAI, para que a negativa contenha o assunto sobre o qual versa a informação, o fundamento da classificação de sigilo, a indicação do prazo de sigilo, bem como a identificação da autoridade que a classificou.

Ainda, para respeitar o art. 7º, § 4º da LAI, a negativa de acesso às informações sem fundamentação sujeitará o responsável às medidas disciplinares, nos termos do art. 32 da referida Lei.

Assim, retornem-se os autos à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, para análise e manifestação, com cópia para a Diretoria de Integridade - DINTEG deste Ministério, para ciência e tomada de providências que julgar cabíveis.

A impossibilidade de auditar adequadamente o processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas em comento, conforme princípio elementar da administração pública, mesmo após a identificação de erro durante a 6ª Reunião Extraordinária do plenário da CONITEC, potencialmente fragiliza a segurança administrativa do instrumento.

Informações adicionais estão presentes no item 5.11 desta Nota Técnica, que trata de questões gerais de transparência na formulação das Diretrizes Terapêuticas.

Conclui-se, portanto, que não há nível de certeza adequado à administração pública para o devido endosso das Diretrizes Terapêuticas, uma vez que o material em tese auditável permaneceu indisponível para análise de membro do plenário que o demandou.

4.11 Ausência de linha de cuidado com orientações mais claras

No Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, informa-se que houve violação do Art. 26, §6º, do Regimento Interno da CONITEC, o que resulta em uma exposição que não satisfaz ao propósito de Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS por não apresentar o devido algoritmo de diagnóstico e

tratamento, desviando do objetivo de orientar o profissional da saúde para promover uma análise específica de tecnologias conforme metodologia adotada pelo grupo elaborador.

Determina o Art. 26 do Regimento Interno da CONITEC (Portaria no 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012) que:

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

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

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

Compulsados os Autos, observa-se que não há apresentação de algoritmos de diagnóstico e tratamento da Covid 19, com ou sem tecnologias em saúde a serem incluídas ou excluídas, tratando-se apenas de não recomendações de medicamentos postos isoladamente, sem referência, exceto no item 12 (cloroquina/hidroxicloroquina, isolada ou em associação com azitromicina), a seu uso combinado ou não entre si ou com outros não mencionados. Com isso, o documento sob análise não atinge o objetivo posto de "nortear, dentro do contexto nacional, a assistência ambulatorial a pacientes com covid 19... e nortear, dentro do contexto nacional, a assistência ambulatorial a pacientes com covid 19, sinalizando as incertezas existentes nesse tópico, em especial sobre a ineficácia ou ausência de benefício documentado da maioria dos medicamentos avaliados.

Tal carência prejudica fundamentalmente a análise técnica das tecnologias a serem incluídas nas Diretrizes em tela pelo que se reitera o requerimento de sobrestamento da tramitação do presente processo, visando a garantir a promoção dos ajustes devidos em conformidade com a legislação vigente.

Nesse sentido, apresentar recomendações isoladas de tecnologias sem o devido contexto assistencial e o estabelecimento de fluxos de atendimento pactuados junto às áreas técnicas específicas do Ministério da Saúde, de fato, não atende ao modelo desejado para orientação ao profissional dedicado à assistência ao paciente. O Grupo Elaborador defende que as Diretrizes Terapêuticas se prestariam a um fim diverso, visando economizar recursos que deveriam ser priorizados em ações cientificamente bem comprovadas, e utilizam o modelo da iniciativa *Choosing Wisely*. Tais elementos foram discutidos na seção 4.15.

Diante de cenários que demonstram a possibilidade de impactar positivamente o prognóstico do paciente com uma rápida consulta ainda nos primeiros dias (Fazio, 2021), o constante monitoramento e a devida terapêutica conforme o médico assistente determina em conjunto com o paciente exercendo sua autonomia, publicar Diretrizes Terapêuticas que falham em estabelecer um fluxo de atendimento, diagnóstico e monitoramento da saúde do paciente não condiz com prática adequada às necessidades do presente momento. Negligenciar a oportunidade de propor uma ação assistencial adequada respeitando a autonomia profissional para expedir somente recomendações contrárias como se não houvesse importância em assistir o quanto antes ao paciente é atitude que potencialmente pode levar à perda da oportunidade de salvar vidas.

Quanto ao uso da metodologia GRADE no contexto das Diretrizes Terapêuticas produzidas, manifestam-se alguns dos representantes do Ministério da Saúde por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS:

. Distorção de princípios inerentes ao GRADE, para a confecção de diretrizes, tais como:

. A finalidade de uma diretriz não é oferecer recomendações dicotômicas (invariavelmente recomendar ou não recomendar), mas de guiar a tomada de decisão, a partir de premissas estudadas previamente;

Conclui-se que o modelo adotado na edição das Diretrizes Terapêuticas falhou em apresentar orientações nos moldes adequados, possuindo o Ministério da Saúde outros instrumentos administrativos e de orientação que têm apresentado fluxogramas de atendimento e linhas de cuidado aos profissionais da saúde, produzidos nas demais Secretarias do Ministério da Saúde com o intuito de capacitar recursos humanos no enfrentamento à COVID-19.

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

Ao preparar uma revisão sistemática, costuma-se prezar os elementos contidos no acrônimo FINER.

O critério FINER tem sido proposto como referência de abrangência dos elementos que devem ser abordados quando se desenvolve perguntas de pesquisa. Esses elementos demandam perguntas que sejam factíveis (F), interessantes (I), novas (N), éticas (E) e relevantes (R) (Cummings et al., 2007). Todos esses critérios levantam questões importantes para consideração desde o início de uma revisão e deveriam estar em mente no momento da formulação das questões de pesquisa (Higgins, 2019, p. 14).

O cenário assistencial nacional e internacional tem utilizado diversas combinações de medicamentos não abarcados nas Diretrizes Terapêuticas. É compreensível que ensaios clínicos cobrindo essas opções com o devido poder estatístico possam não estar disponíveis ou que ainda demorem muito para serem adequadamente realizados, comprometendo a factibilidade da revisão.

Afirmar a utilidade ou a não utilidade de monoterapia ou de combinações simples não gera informação que possa ser aplicada ao contexto assistencial, e a possível publicação de Diretrizes Terapêuticas que nada propõem de positivo para o paciente em termos de diagnóstico, monitoramento e terapias possíveis em um momento de emergência internacional de saúde pública, como ocorre com as Diretrizes Ambulatoriais, por exemplo, levanta sérios questionamentos éticos e administrativos.

Essa forma de conduzir uma intervenção terapêutica medicamentosa em caso de pacientes com COVID-19, associando diversos fármacos, como muitas vezes se observa no cenário assistencial internacional, não é recente. Em janeiro de 2021, diversos autores já propunham combinações de fármacos em fluxogramas de atendimento médico ao paciente para tratamento desde o início dessa doença (McCullough, 2021).

A possibilidade de empregar combinações diversas de fármacos concretizou-se, por exemplo, no tratamento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida, causada pelo HIV. No contexto atual da pandemia, ainda há estudos que sondam as diversas possibilidades de combinações existentes (Zhao, 2021).

Conclui-se que as recomendações em abstrato feitas nas Diretrizes não respondem às dúvidas presentes na vida real, em esquemas de maior complexidade. Afirmar isso não significa dizer que algo muito diferente poderia ser feito, mesmo porque ainda não há trabalhos com a qualidade, quantidade e diversidade suficiente para obter as melhores conclusões acerca das várias possibilidades de tratamento hoje em uso.

4.13 Exclusão de tecnologias promissoras

O cenário atual tem reafirmado certa esperança na associação de fármacos, inclusive aqueles de uso dito reposicionado, como a fluvoxamina, ou ainda não registrados e reposicionados, como a proxalutamida (Cadejani, 2021).

A título de exemplo, o protocolo clínico de recomendações para o tratamento medicamentoso da COVID-19 do Hospital John's Hopkins, uma das instituições de maior renome internacional na área da medicina e da pesquisa, atualizado em 16 de novembro de 2021, preconiza a possibilidade de utilizar fluvoxamina no paciente ambulatorial até 7 dias do início dos sintomas.

Recentemente, após o resultado favorável em um ensaio clínico do grupo TOGETHER (Reis, 2022), o pesquisador Edward Mills, professor de ciências da saúde na Universidade McMaster do Canadá, expressou que o futuro do tratamento da COVID-19 pode estar justamente nessas combinações terapêuticas:

Estamos partindo para a combinação de medicamentos, e eu acredito que é onde estará o futuro do tratamento para COVID-19. No próximo ano, devemos aprender sobre a eficácia de diversas combinações, incluindo a fluvoxamina ou fluoxetina com um esteroide inalatório, assim como fluvoxamina mais o agente de ação antiviral direta molnupiravir (Arnold, 2020).

O próprio cenário científico atual não permitiu a avaliação rigorosa das mais diversas formas de combinações terapêuticas utilizadas na assistência ao paciente com COVID-19, seja no Brasil, seja em outros países, além de não ter avaliado o uso isolado de algumas terapias promissoras.

Conclui-se que a metodologia utilizada não permitiu uma análise ampla da complexidade de opções terapêuticas da COVID-19 em uso e em estudo.

4.14 Busca de novas formas de lidar com o cenário

Embora tenha sido citado que as Diretrizes Terapêuticas tenham utilizado uma metodologia já reconhecida internacionalmente (*GRADE-Adolopment*), os exemplos dados de sua utilização não dizem respeito ao acompanhamento das evidências para tratamento da COVID-19.

Algumas metodologias que também são utilizadas incluem, por exemplo, o que se chama de *Living Guidelines*, que inclui o acompanhamento em tempo real e a classificação das evidências com progressiva evolução das recomendações.

Menciona-se tal aspecto como possibilidade de futuro acompanhamento das evidências e como exemplo de adaptações metodológicas necessárias para cenários inéditos.

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

Não houve prévia manifestação acerca da demanda pelas áreas específicas da Atenção Primária à Saúde (SAPS) e da Atenção Especializada à Saúde (SAES). Manifestaram-se os membros da CONITEC que subscreveram o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS da seguinte forma:

Estabelece o Artigo 41 do Regimento Interno da CONITEC (Portaria nº 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012):

Art. 41. Quando se tratar de constituição ou alteração de PCDT, o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos deverá submeter o pedido à manifestação do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Tendo em vista que a matéria em comento versa sobre as diretrizes técnicas a serem seguidas pelos profissionais da saúde no SUS, é imperioso que o pedido (Requerimento) tivesse sido direcionado, previamente, à Secretaria de Atenção Primária à Saúde - SAPS e à Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES, haja vista que sua aprovação ou reprovação afetará substancialmente as atividades de tais pastas.

Conforme registrado em ata de reunião anexada ao processo SEI 25000.068591/2021-86, em reunião ocorrida no dia 1º de abril de 2021, no Gabinete do Ministro, foi solicitado diretamente à Diretora do DGITIS/SCTIE a elaboração de protocolo clínico para o tratamento da COVID-19 sob a coordenação do Professor Dr. Carlos Carvalho, conforme já anunciara o Ministro de Estado da Saúde. A Diretora do DGITIS/SCTIE informou que iniciara as reuniões com o referido professor no dia 26 de março, para o planejamento da elaboração do documento.

Em 10 de maio de 2021, foi formalizado o pedido de formulação de protocolo clínico para o tratamento da COVID-19 por meio de despacho do Ministro de Estado da Saúde ao Secretário SCTIE/MS que, no mesmo dia, encaminhou a demanda ao DGITIS/SCTIE por meio de despacho (SEI nº 0020471418 do Processo SEI nº 25000.068591/2021-86), nos seguintes termos:

Encaminham-se os documentos em referência ao Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde (DGITIS), para análise e providências, à brevidade que o caso requer, com oportuno retorno a este Gabinete para avaliação e medidas decorrentes.

Após o término da formulação das Diretrizes Hospitalares, o processo foi encaminhado à SAES/MS no dia 27 de julho de 2021, para manifestação (SEI nº 0021853637).

A SAES manifestou-se elencando alguns pontos de questionamento (SEI nº 0021859275), respondidos pela Coordenação de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (SEI nº 0022302977).

Ademais, ao ser questionado sobre a possibilidade de manifestar-se e dar anuência, inclusive, à publicação dos capítulos 3 e 4 das Diretrizes Hospitalares, o Secretário da SAES/MS assim se manifestou (SEI nº 0024498980):

1. Trata-se de Despacho encaminhado pelo GAB/SCTIE esta Secretaria de Atenção Especializada à Saúde - SAES solicitando análise e providências quanto à publicação de Portaria Conjunta acerca dos Capítulos 3 e 4 das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19.

2. Neste sentido, tendo em vista que esta Secretaria não revisou, editou nem mesmo participou da elaboração dessas Diretrizes, RESTITUA-SE à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE/MS, informando entender que, agora, não caberia uma análise e adoção de providências por parte desta Secretaria sugerindo, assim, que os trâmites sigam na forma proposta inicialmente, com Portaria elaborada, assinada e publicada exclusivamente por essa SCTIE.

3. Cito, a título de exemplificação, a publicação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19 – Capítulo 1: Uso de oxigênio, intubação orotraqueal e ventilação mecânica, disponível no sítio: 20210629_Diretrizes-Covid-19_Capitulo1.pdf (conitec.gov.br, da Portaria SCTIE/MS nº 33, de 28 de junho de 2021 (0021366132), editadas, somente, por essa SCTIE.

Uma articulação com a SAES/MS é fundamental diante da existência de um Plano de Ação da Assistência Farmacêutica na ESPIN, elaborado pelo Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE) em colaboração com a própria SAES/MS e em constante revisão e evolução, incluindo a aquisição e a manutenção de estoque estratégico de medicamentos para sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular (SEI nº 0022899704). Tal Plano de Ação foi feito com base em ações estratégicas preparadas e conduzidas em esforço conjunto com diversas áreas técnicas do Ministério da Saúde, CONASS e CONASEMS.

Compreendia-se que a participação da SAES/MS fora assegurada nos demais capítulos das Diretrizes Hospitalares, embora houvesse questionamento específico ao capítulo 2, de tratamento medicamentoso. Diante desse fato que veio ao conhecimento da SCTIE/MS por meio do despacho acima transcrito, diante de outras fragilidades apontadas na presente Nota Técnica e diante das normas da própria CONITEC, conclui-se não haver segurança administrativa suficiente para prosseguir com a publicação dos capítulos 3 e 4 das referidas Diretrizes Hospitalares, que podem permanecer com caráter informativo sem maiores prejuízos. Uma instrução formalizada por meio de Diretrizes Terapêuticas tem potencial impacto sobre o Sistema Único de Saúde que deve ser estudado com a inclusão das áreas técnicas responsáveis.

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

Por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, de 22 de novembro de 2021, cinco representantes do Ministério da Saúde na CONITEC manifestaram preocupação com o fato de Diretrizes abordarem diretamente o uso *off-label* de medicamentos:

A minuta de Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid 19 de que tratam os presentes autos (NUP 25000.068591/2021 86) reporta-se à avaliação de 11 tecnologias, dispostas em 10 itens (do 6 ao 15), para tratamento ambulatorial de pacientes com Covid 19, sendo 10 delas não autorizadas para a finalidade em comento pelo órgão competente, qual seja, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, conforme a Lei nº 9.782/1999, não podendo ser, portanto, objeto de deliberação deste Colegiado, uma vez que o Art. 2º, Parágrafo Único, Inciso I da Portaria nº 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012, Regimento Interno da CONITEC, determina que:

“Art. 2º A CONITEC tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME).

Parágrafo único. O assessoramento de que trata o caput consiste na produção de relatório que levará em consideração, no mínimo, os seguintes elementos:

I as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo relatado, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso, de preferência comparadas à melhor tecnologia disponível no SUS e complementadas por revisão da literatura na perspectiva do SUS;”

Nesse sentido, estabelece a Lei nº 9.782/1999 que compete à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA a regulamentação sobre o uso de medicamentos, ou sua proibição, em âmbito nacional. Senão vejamos:

“Art. 2º Compete à União no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária:

III normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde;

(...)

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Art. 7º Compete à Agência proceder à implementação e à execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2º desta Lei, devendo:

(...)

IX conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação;

(...)

XV proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde; (...)"

Demais disso, os anticorpos monoclonais, medicamentos também prestigiados nos relatórios oferecidos pela CONITEC, também têm sua análise prejudicada em virtude de não terem sido recomendados pelo colegiado dessa Comissão, o que deveria ser mencionado no texto em pauta.

Note-se ainda que a Lei no 12.842/2013 determina, em seu art. 7a, que é atribuição exclusiva do Conselho Federal de Medicina - CFM definir o caráter experimental de procedimentos em Medicina, "autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos".

Manifesta-se a Consultoria Jurídica deste Ministério da Saúde da seguinte forma, por meio do PARECER Nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU, no que se relaciona à questão de uso *off-label* de medicamentos pela CONITEC e seus instrumentos administrativos:

b) da leitura do art. 19-O da Lei no 8.080, de 1990, é possível extrair que a constituição de diretrizes terapêuticas no âmbito do SUS possuiria limitação de utilização apenas de medicamentos previamente incorporados especificamente para a respectiva doença ou agravo à saúde, mediante avaliação quanto à sua eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade. Quanto às incorporações realizadas antes do advento da Lei no 12.401, de 2011, tem-se que continuaram válidas após esse marco normativo, considerando que não foi estipulada regra de transição e tendo em conta o que dispõe o art. 6º do Decreto-lei no 4.657, de 4 de setembro de 1942 (LINDB), que resguarda a validade de ato já consumado segundo a lei vigente ao tempo em que se efetuou;

(...)

As tecnologias/intervenções selecionadas para avaliação, bem como a metodologia utilizada para tal, conforme disposto no Relatório de Recomendação apresentado, bem como no vídeo de gravação da 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC, cuja proposta partiu do Grupo Elaborador para avaliação de 11 tecnologias para a composição das Diretrizes, sendo que a maior parte delas não está com seu uso previsto em bula, algo que foge da competência da CONITEC, uma vez que esta deve avaliar somente a utilização de tecnologias com seu uso aprovado pela ANVISA, nos termos do Art. 2º, I, da Portaria no 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012, que aprova o Regimento Interno da CONITEC;

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

Apesar de tal precedente, conclui-se que estabelecer regramento para medicamentos em caráter *off-label* ou previamente não incorporados no SUS é ação com alto risco jurídico e administrativo no âmbito de Diretrizes Terapêuticas.

O Grupo Elaborador manifesta-se a respeito dessa questão no Relatório de Recomendação (Brasil, 2021, p.156), vejamos:

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

4.17 Assimetria no rigor científico dedicado a diferentes tecnologias

Infer-se que a exigência com tecnologias como a hidroxicroloquina sofreu avaliação mais rigorosa do que aquela feita com tecnologias diferentes, como exposto no Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS:

O nível de exigência com estudos de elevado grau de evidência científica (Ensaio Clínico Randomizados) é divergente entre as Diretrizes, com tendência a baixo rigor metodológico para intervenções potencialmente arriscadas (tais como Prona em paciente sob IOT e VNI em paciente com SRAG), em que não foram encontrados sequer estudos observacionais de boa qualidade, em contrapartida ao elevado rigor com intervenções de segurança demonstrada na própria literatura científica disponível (p. ex. Hidroxicroloquina), conforme demonstrado por Oscanoa (2021) e Konwar (2021);

No anexo denominado de AVALIAÇÃO TÉCNICA SOBRE O RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO REFERENTE À CONSULTA PÚBLICA No 90, PUBLICADA NO DOU DE 12/11/2021, os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS apresentam informações com o intuito de demonstrar assimetrias de julgamento ou inadequações da análise realizada pelo Grupo Elaborador:

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

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

* OPAS (2021)

** Treze estudos controlados e randomizados com direções de efeito favoráveis à hidroxicroloquina, com efeito médio de redução de risco relativo de 26% nas hospitalizações (Figura 1), altamente promissor para o uso discricionário e prosseguimento dos estudos.

*** Dezoito ensaios não finalizados, dos quais, oito ainda em fase de recrutamento, nove ainda não finalizaram o seguimento e um finalizado, mas ainda em fase insuficiente para a avaliação de segurança, mas recomendado para "combate à pandemia", citando-se ISRCTN12348322, ISRCTN16270186, ISRCTN87123098, ISRCTN27841311, ISRCTN55371988, ISRCTN69254139, ISRCTN37254291, ISRCTN14722499, ISRCTN51232965, ISRCTN15317247, ISRCTN61884303, ISRCTN82411169, ISRCTN17072692, ISRCTN90906759, ISRCTN15281137. No entanto, recomendado (Brasil 2021a).

**** Sem qualquer estudo controlado e randomizado ou referência bibliográfica nas Diretrizes da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB 2021), bem como nas Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19 Capítulo 1 (Brasil, 2021b).

***** Apenas um estudo controlado e controlado e randomizado financiado pela indústria, mas, ainda assim, obteve a "não recomendação condicional" (proposta no Relatório em apreciação).

Para ilustrar mais explicitamente a referida desproporção de julgamentos entre diferentes tecnologias, citamos abaixo o contexto que motivou, por exemplo, o uso da ventilação não invasiva para pacientes com COVID 19, citado em Brasil (2021):

A elaboração destas Diretrizes foi realizada a partir de consenso de especialistas, que apesar de não seguir um processo de revisão formal das evidências disponíveis, se baseia no conhecimento coletivo de profissionais de várias especialidades com ampla experiência clínica e científica. Tal estratégia metodológica é amplamente utilizada por sociedades médicas e organizações internacionais em situações de emergências em saúde pública, quando as evidências científicas são escassas e as necessidades em saúde exigem respostas rápidas. Além disso, todas as discussões e recomendações realizadas foram embasadas por evidências científicas diretas e indiretas, bem como por diretrizes nacionais e internacionais sobre o cuidado crítico dos pacientes com covid 19. Dadas as particularidades encontradas nos diferentes cenários brasileiros, também foram consideradas alternativas terapêuticas conforme a estrutura dos serviços de saúde e nível de gravidade dos pacientes.

Vejam agora as evidências relacionadas à hidroxicloroquina, por ter sido a primeira a tecnologia, e com maior produção de ensaios clínicos controlados e randomizados, bem como estudos observacionais. Nela, temos 13 ensaios clínicos controlados e randomizados com direções de efeito predominantemente favoráveis aos grupos tratados, com redução de risco relativo médio de 26% nas hospitalizações (RR 0.74; IC95% 0.52 - 1.05; $p = 0.09$) e heterogeneidade nula entre os estudos ($I^2 = 0\%$), conforme demonstrado na Figura 1. Ademais, a sua segurança tem sido exaustivamente demonstrada, inclusive em revisões sistemáticas com metanálise que combinaram ambos os tipos de estudos, observacionais e experimentais, sendo um Oscanoa *et al.* (2021), com um total de mais de 9 mil participantes, e Konwar *et al.* (2021), com mais de 35 mil participantes, lembrando que no processo de avaliação de segurança de tecnologias em saúde é fundamental a inclusão de estudos observacionais (Vandenbroucke, 2004).

Por fim, é válido ressaltar que mais de 95% de todas as perguntas clínicas que motivam se fazer revisões sistemáticas são permeadas por substanciais incertezas, das quais, quase 50% são constituídas pela mais absoluta incerteza (El Dib, 2007).

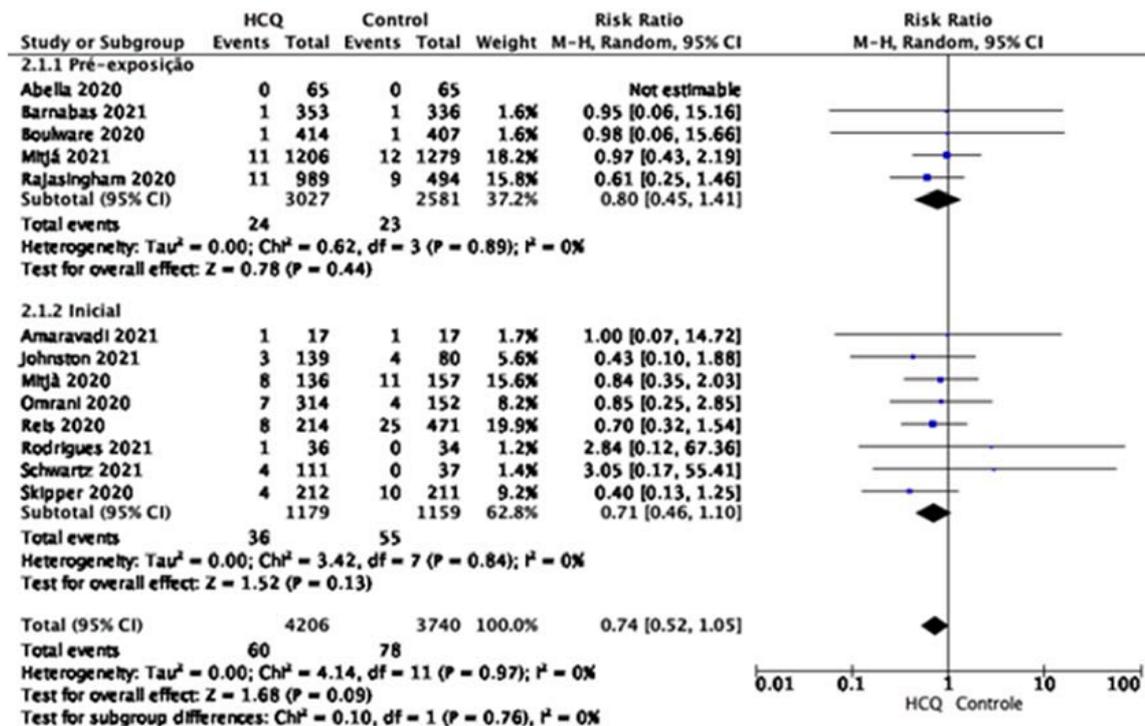
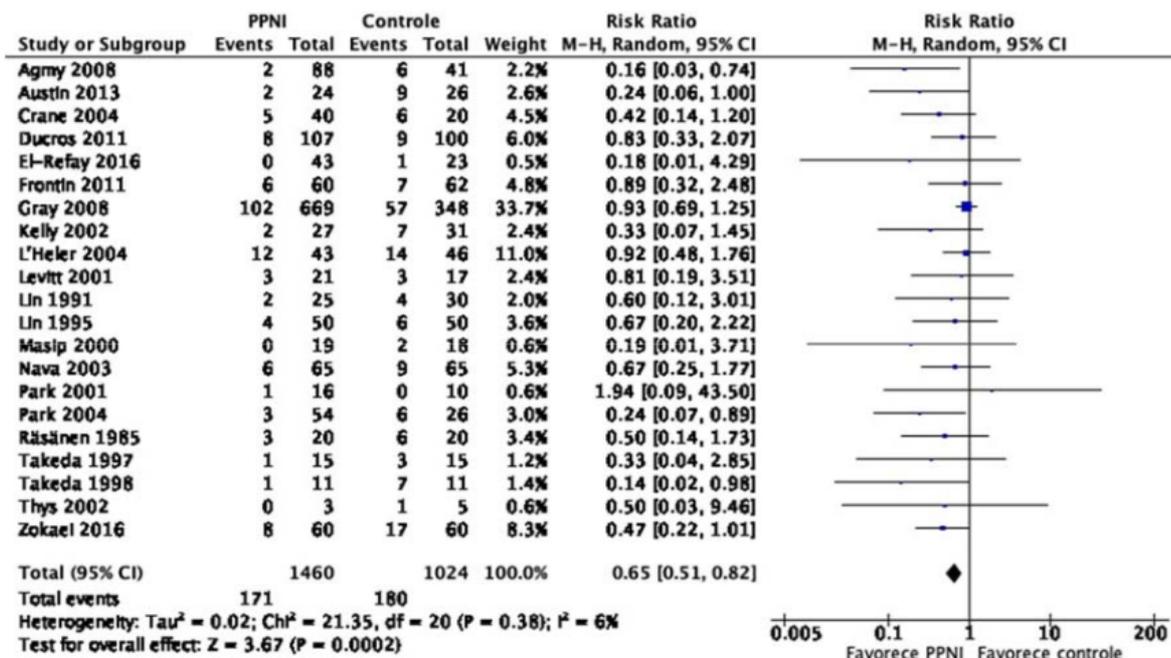


Figura 1 - Meta-análise de estudos controlados e randomizados sobre hidroxicloroquina, isolada ou combinada, para pacientes em fase presumivelmente viral.

Nota-se também que, além do rigor assimétrico entre tecnologias avaliadas nas diferentes partes das Diretrizes destinadas ao enfrentamento da COVID-19, há uma concepção falsa de que a ausência de evidências do tipo 1A seria equivalente à ausência de evidências clínicas em amplo senso. Tal critério, erroneamente produzido durante a pandemia e erroneamente reproduzido por agentes diversos, não é compatível com a realidade, mesmo em tempos normais, fora de situações de emergência de saúde pública, como já apontado na presente Nota Técnica quando se demonstra que a maioria das recomendações internacionalmente produzidas pelas diversas sociedades de especialidades médicas não alcança o nível máximo de evidência.

No requerimento encaminhado por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS:

. Ausência de evidência nível 1A é algo absolutamente distinto de evidência de ausência de efeito (suposta comprovação de que certas tecnologias não funcionam), tendo como consequência a anulação do natural e necessário caminho científico (mais estudos são necessários, principalmente se considerarmos a direção do efeito e a necessidade de ajustar o intervalo de confiança das metanálises já existentes, com a utilização de tecnologias reconhecidamente seguras). Assim, as evidências científicas são criadas paulatinamente, a exemplo daquela do uso de pressão positiva para pacientes com edema pulmonar cardiogênico, na qual o cenário é virtualmente idêntico ao que vem ocorrendo em relação à hidroxicloroquina (a de maior número de estudos randomizados), em seu uso profilático ou inicial em casos de COVID 19 (Figura 2).



Fonte: Berbenetz et al. (2019).

Na Figura 2, acima, é possível observar que todos os estudos, exceto três, resultaram em valores estimados ausentes de significância estatística, conforme observado pelos intervalos de confiança (linhas horizontais) que cruzam a linha da hipótese nula. Ademais, os tamanhos de efeito variaram substancialmente, mas suas direções todas em favor do tratamento (um dos quais resultou em direção de efeito contrária), de modo absolutamente similar ao que vem ocorrendo com a hidroxicloroquina.

Conclui-se que há assimetria de critérios conforme a tecnologia avaliada, além de concepções metodológicas que não são compatíveis com a pretensão de estabelecer orientações de caráter geral.

5. ELEMENTOS ADMINISTRATIVOS DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

5.1 Atribuições da CONITEC

O requerimento enviado à SCTIE/MS por meio do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS também questiona a inclusão nas Diretrizes Terapêuticas de medicamentos não registrados para COVID-19 nas Diretrizes Terapêuticas por meio da descrição das competências da CONITEC e, portanto, do Ministério da Saúde,

A minuta de Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid 19 de que tratam os presentes autos (NUP 25000.068591/2021 86) reporta-se à avaliação de 11 tecnologias, dispostas em 10 itens (do 6 ao 15), para tratamento ambulatorial de pacientes com Covid 19, sendo 10 delas não autorizadas para a finalidade em comento pelo órgão competente, qual seja, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, conforme a Lei nº 9.782/1999, não podendo ser, portanto, objeto de deliberação deste Colegiado, uma vez que o Art. 2º, Parágrafo Único, Inciso I da Portaria nº 2.009/GM/MS, de 13 de setembro de 2012, Regimento Interno da CONITEC, determina que:

“Art. 2º A CONITEC tem por objetivo assessorar o Ministério da Saúde nas atribuições relativas à incorporação, exclusão ou alteração pelo Sistema Único de Saúde (SUS) de tecnologias em saúde, na constituição ou na alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos (RENAME).

Parágrafo único. O assessoramento de que trata o caput consiste na produção de relatório que levará em consideração, no mínimo, os seguintes elementos:

I as evidências científicas sobre a eficácia, a acurácia, a efetividade e a segurança do medicamento, produto ou procedimento objeto do processo relatado, acatadas pelo órgão competente para o registro ou a autorização de uso, de preferência comparadas à melhor tecnologia disponível no SUS e complementadas por revisão da literatura na perspectiva do SUS.”

Não há impedimento para que haja publicação de orientações nas quais constem informações sobre possibilidades de tratamentos com o objetivo de promover segurança no seu uso. Contudo, o que se questiona é o uso de Diretrizes Terapêuticas com o objetivo aqui exposto.

Conclui-se que, de acordo com as atribuições da CONITEC e objetivos e características típicas de Diretrizes Terapêuticas, o resultado do trabalho do Grupo Elaborador pode não ser o mais adequado às pretensões iniciais.

5.2 Atribuições do CFM

Para compreensão do contexto no qual as Diretrizes Terapêuticas foram formuladas, deve-se resgatar o histórico de atuação do CFM no âmbito de suas atribuições e em situação de inexistência de soluções científicas bem estabelecidas até então.

A Lei nº 12.842/2013 determina, em seu art. 7º, que é atribuição exclusiva do Conselho Federal de Medicina – CFM – definir o caráter experimental de procedimentos em Medicina, “autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos”. Diversas orientações foram publicadas pelo CFM e por Conselhos Regionais de Medicina com o objetivo de orientar quanto ao possível uso *off-label* de medicamentos.

No Processo-Consulta CFM nº 8/2020 – Parecer CFM nº 4/2020, de 16 de abril de 2020, a autarquia informa sobre a possibilidade de considerar o uso de cloroquina e hidroxicloroquina, em condições excepcionais, para o tratamento da COVID-19.

Em 18 de maio de 2020, o Conselho Regional de Medicina do Rio Grande do Norte, por meio de documento intitulado RECOMENDAÇÕES CREMERN Nº 04/2020, dispõe sobre proposta de atendimento médico para os pacientes acometidos da COVID-19.

Em 15 de julho de 2020, o Conselho Regional de Medicina do Estado do Sergipe, por meio da ORIENTAÇÃO CREMESE Nº 01/2020, também dispõe sobre o manejo ambulatorial da COVID-19, orientando acerca de medicamentos em caráter *off-label* destinados ao tratamento farmacológico da doença.

Por meio do Ofício Nº 5367/2020 – CFM/GABIN, em 22 de dezembro de 2020, informa-se que associações de especialidades médicas podem publicar protocolos terapêuticos sem caráter impositivo algum, e o fazem no âmbito de suas especialidades a mero título de recomendação. Também não cabe ao CFM analisar tais protocolos clínicos.

Em 3 de fevereiro de 2021, por meio da RESOLUÇÃO CRM-DF Nº 486/2021, o Conselho Regional de Medicina do Distrito Federal resolve:

Art. 1º É garantida a autonomia do médico para prescrever tratamento da COVID-19 de acordo com avaliação clínica do paciente.

§ 1º. O médico poderá adotar protocolos de instituições públicas e privadas ou protocolos oficiais do Ministério da Saúde, a seu critério, desde que o paciente ou seu representante legal assine termo de consentimento informado, após esclarecê-lo sobre procedimento a ser realizado.

§ 2º. O médico tem autonomia para utilizar medicações que entender adequadas para o caso clínico e fase da COVID-19 em que se encontra o paciente, devendo esclarecer ao paciente ou ao seu representante legal sobre a conduta a ser adotada, e que não há conclusões em definitivo da ciência sobre tratamentos para COVID-19.

Art. 2º. É vedada qualquer tipo de ameaça, coação, discriminação ou assédio moral entre colegas médicos ou por parte de superior hierárquico médico em decorrência de conduta clínica adotada, por médico, frente ao tipo de abordagem do paciente com COVID-19.

Parágrafo único: A autonomia do médico e do paciente deve ser resguardada em todas as instituições de saúde pelo Diretor Técnico Médico, em consonância com a Resolução CFM no 2.147/2016.

Art. 3º. Esta Resolução entrará em vigor na data de sua publicação.

Em 25 de março de 2021, manifestou-se o Conselho Federal de Medicina por meio da “NOTA DO CFM AOS MÉDICOS E À POPULAÇÃO. Reflexões sobre o enfrentamento da pandemia de covid 19” nos seguintes termos:

Com o aumento do número de contaminações e óbitos decorrentes da pandemia de covid 19 que, de forma avassaladora, tem gerado profunda crise assistencial e epidemiológica ao redor do mundo, inclusive no Brasil, o Conselho Federal de Medicina (CFM) vem a público alertar governantes, tomadores de decisões, médicos e outros profissionais da saúde, e população que:

- 1) O momento atual é grave e exige, acima de tudo, união de esforços de todos os setores da sociedade brasileira, em torno de um objetivo: a superação da pandemia, buscando-se a redução substancial no total de contaminações, internações e mortes, o que depende de alocação de recursos, aperfeiçoamento da infraestrutura e logística na rede de saúde, suporte aos médicos e demais membros das equipes, campanhas de esclarecimento e vacinação rápida e escalonada dos grupos de risco priorizados pelo Ministério da Saúde. Não atuar de modo planejado para a solução desses e outros problemas trará consequências trágicas para a Nação;
- 2) A politização em torno da pandemia deve ser evitada a todo custo sob pena de comprometer ainda mais as iniciativas que visam a prevenção e o tratamento dos casos de covid 19, retirando do centro das atenções temas que são prioritários no estágio atual: ampliação da oferta de leitos de internação e UTI, manutenção dos estoques de insumos e medicamentos, e compra e distribuição de vacinas para toda a população no menor espaço de tempo. O debate público deve priorizar as medidas que vão evitar sequelas e salvar vidas;
- 3) O Conselho Federal de Medicina é uma autarquia federal de direito público que tem como principal competência garantir a população boas condições de assistência em saúde, e não um órgão corporativo da categoria médica. É a instituição reguladora da medicina no Brasil, e suas resoluções devem obrigatoriamente que ser cumpridas por todos os médicos brasileiros. O CFM é a instituição que tem a competência legal de autorizar qual o tratamento que pode ou não ser feito no País;
- 4) As autonomias do médico e do paciente devem ser respeitadas, conforme previsto na Constituição Federal e na Declaração Universal dos Direitos do Homem, permitindo-lhes definir em comum acordo e de forma esclarecida suas escolhas terapêuticas no enfrentamento da covid 19, conforme previsto no Parecer CFM no 4/2020. O fundamento da posição do CFM reside no respeito à autonomia do médico assistente em tratar seu paciente; assim como à autonomia do paciente em optar ou não pelo tratamento proposto;
- 5) O médico é o profissional que tem capacitação técnica para definir a terapêutica que julgar mais adequada a seus pacientes, essa autonomia deve ser respeitada, mas não isenta o profissional de suas responsabilidades, conforme prevê o Código de Ética Médica.
- 6) O entendimento do CFM está baseado em suas prerrogativas legais de zelar pelo exercício competente e ético da medicina, bem como de definir o que são e não são tratamentos válidos ou experimentais no Brasil, autorizando ou vedando a sua prática pelos médicos, conforme determina o artigo 7º da Lei no 12.842/2013, que outorga essa missão exclusivamente ao CFM;
- 7) O reconhecimento da importância da defesa da autonomia profissional por parte das sociedades de especialidades médicas e outras entidades de classe, conforme estabelecido no Parecer CFM no 4/2020, demonstra a percepção de que a atuação do Conselho Federal de Medicina no contexto da pandemia tem se pautado unicamente pela observação de critérios técnicos, científicos e éticos;
- 8) Eventos adversos envolvendo pacientes tratados com medicamentos off label para a covid 19 devem ser estudados com rigor científico, em busca de elementos que possam indicar com a maior segurança possível se os problemas relatados têm ligação direta, ou não, com o uso dessas substâncias e em que grau, ajudando a esclarecer as dúvidas que pairam ao redor dessa doença;
- 9) Diante do cenário atual de recrudescimento da pandemia é fundamental que o brasileiro, no seu cotidiano, respeite as medidas de restrição de mobilidade urbana impostas na sua cidade, bem como adote medidas de proteção individual como o uso de máscaras, a higienização frequente das mãos, o distanciamento social, bem como cumpra as regras de isolamento em caso de suspeita da doença, visando proteger os grupos vulneráveis. Tais medidas não farmacológicas são reconhecidas como altamente eficazes para reduzir a transmissão do vírus enquanto a vacinação contra a covid 19 avança. De forma complementar, a população deve buscar avaliação médica logo no início de sintomas relacionados à covid 19. Para o CFM, observar essas regras protege a sua vida, de sua família e daqueles que você ama!
- 10) Em nome dos mais de 530 mil médicos brasileiros, o CFM manifesta sua solidariedade às famílias e amigos das cerca de 300 mil vítimas fatais da covid 19, dentre elas pelo menos 650 médicos que atuavam na linha de frente contra essa doença terrível. A eles e à toda população, uma mensagem de esperança: com a ajuda da ciência, da medicina, da vacinação e a união de todas as vontades o Brasil tem condições de vencer essa pandemia.

No Ofício nº 848/2021 – CFM, de 13 de abril de 2021, informa-se a possibilidade de instituir terapia em caráter *off-label*, não considerando-se como opção válida negar a possibilidade de tratamento ao médico assistente e aos pacientes, respeitando-se a autonomia profissional.

Como um dos referenciais de caráter internacional desse tipo de prática, cita-se a Declaração de Helsinque, publicada pela Associação Médica Mundial, que expõe:

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

Conclui o CFM que:

(...) até o momento no qual a realidade fática venha a ser alterada, torna-se possível a utilização de medicamentos para tentar recuperar a saúde do acometido pela doença do coronavírus, ou a opção pela não prescrição dos medicamentos, decisão sempre tomada em conjunto pelo médico e o seu paciente, nos termos do Parecer CFM nº 004/2020 e da Declaração de Helsinque.

Entendeu o CFM que o Parecer nº 4/2020 concedeu segurança jurídica e ética aos médicos que utilizam o tratamento da COVID-19 em fase inicial (“tratamento precoce”).

Em 15 de junho de 2021, por meio do Ofício Nº 1314/2021 – CFM/GABIN, a autarquia prestou informações ao Senado da República acerca de elementos ligados à autonomia profissional e à possibilidade de prescrição em caráter *off-label*.

Em 1º de julho de 2021, por meio do Ofício 1532/2021/GABIN/CFM, a autarquia informa à Sua Excelência, o Senhor Luiz Fux, Ministro Presidente do Supremo Tribunal Federal, acerca de elementos pertinentes à autonomia do médico e ao sigilo do paciente.

Em nova “NOTA DE ESCLARECIMENTO AOS BRASILEIROS”, de 6 de outubro de 2021, manifesta-se o Presidente do CFM, Dr. Mauro Luiz de Brito Ribeiro, lamentando o assédio político em momento tão delicado da história da saúde pública em todo o mundo, *verbis*:

Informado sobre a decisão do relator da CPI da Pandemia, senador Renan Calheiros, de incluir meu nome no rol de investigados por aquela Comissão Parlamentar de Inquérito venho manifestar publicamente que:

1. Esta decisão não causa surpresa, diante da narrativa falaciosa adotada pela CPI ao longo de sua existência, transformando a Comissão num palco midiático para embates políticos e ideológicos;
 2. Desde o início desses trabalhos, me coloquei à disposição desta CPI para, em depoimento, esclarecer todas as dúvidas dos parlamentares. No entanto, os parlamentares escolheram ignorar o apelo da maior entidade médica do País.
 3. Com isso, os membros da CPI deixaram clara sua opção de dar palanque àqueles que mantêm um discurso alinhado com determinada visão, distante da realidade enfrentada pelos médicos na linha de frente contra a covid-19, e não dar voz ao Conselho Federal de Medicina (CFM) como representante daqueles que têm dado o máximo na luta contra essa doença, às vezes com o sacrifício de sua própria saúde ou vida;
 4. Diante disso, eu – assim como o CFM – mantenho firme minhas convicções em favor da autonomia do médico e do paciente, princípio milenar hipocrático que é pilar da prática da medicina, o qual deve ser defendido - hoje e sempre - sob qualquer circunstância;
- Independentemente do rótulo a mim atribuído, permaneço à disposição do meu País e da medicina, entendendo que não há nada mais libertador do que a ética, a justiça e a verdade.

Do exposto, conclui-se que a ausência de Diretrizes Terapêuticas até o presente momento não ocasionou, de forma alguma, falta de orientações, respeitadas as devidas competências de autarquias como o Conselho Federal de Medicina e suas regionais.

Estabelecer Diretrizes Terapêuticas que sejam adequadas à boa prática médica e farmacêutica não é questão de mera vontade da gestão do Ministério da Saúde, mas, sim, ato que depende de todo um contexto científico, inovador e produtivo. Na impossibilidade de publicação dessas Diretrizes, não faltou orientação no âmbito das competências das instituições públicas responsáveis.

5.3 Atribuições da ANVISA

Compete à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), conforme estabelecido na Lei 9.782 de 1999, a regulamentação sobre o uso de medicamentos, ou sua proibição, em âmbito nacional que:

Art. 2º Compete à União no âmbito do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária:

III normatizar, controlar e fiscalizar produtos, substâncias e serviços de interesse para a saúde;

(...)

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras.

Art. 7º Compete à Agência proceder à implementação e à execução do disposto nos incisos II a VII do art. 2o desta Lei, devendo:

(...)

IX conceder registros de produtos, segundo as normas de sua área de atuação;

(...)

XV proibir a fabricação, a importação, o armazenamento, a distribuição e a comercialização de produtos e insumos, em caso de violação da legislação pertinente ou de risco iminente à saúde; (...)

Compreende-se que a ANVISA respondeu às demandas de registro que lhe foram encaminhadas conforme o cenário científico e produtivo evoluiu. Compreende-se também que, mesmo diante de evidências que tenham levado ao recente registro de possibilidades de terapia medicamentosa da COVID-19, as exigências para a instituição de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas no SUS são de caráter específico para a concretização dos princípios deste Sistema e de sua sustentabilidade.

5.4 Objetivos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

Conforme se observa na portaria que regula o fluxo de trabalho da CONITEC,

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas são documentos que têm como objetivo garantir o melhor cuidado de saúde no SUS, incluindo recomendações de condutas, medicamentos ou produtos para as diferentes fases evolutivas de um agravamento à saúde ou de uma determinada condição. A nova legislação reforçou a utilização da análise baseada em evidências científicas para a elaboração dos PCDT, explicitando os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade para a formulação das recomendações sobre intervenções em saúde (Brasil, 2019, p.9).

Na Lei 12.401, de 2011, informa-se que as recomendações inclusas nos PCDT

(...) são de observação obrigatória tanto por gestores quanto profissionais e serviços de saúde no âmbito do SUS. Dessa forma, e diante do rigor metodológico de sua elaboração, esses documentos também podem ser utilizados como auxílio administrativo e como materiais informativos destinados ao esclarecimento de programas, serviços e direitos disponíveis no SUS, aos usuários do sistema e ao Poder Judiciário (Brasil, 2019, p.9).

Diante do fato de que se busca garantir o melhor cuidado de saúde no SUS por meio do rigor metodológico necessário, compreende-se que há necessidade prévia de contexto científico adequado e bem estabelecido, além do cumprimento de quesitos orçamentários e financeiros que visem à sustentabilidade dos estabelecimentos de saúde e do SUS. Com o processo de incorporação concluído no caso de propostas de terapia medicamentosa, por exemplo, procede-se à confecção de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para garantir a Assistência Farmacêutica, quando a recomendação se dá no âmbito dessa Política Nacional, que se aplica ao âmbito ambulatorial.

Há menção de medicamentos de uso hospitalar para o tratamento de processos inflamatórios (corticosteroides) e trombogênicos (anticoagulantes), de responsabilidade dos hospitais, desde que registrados no Brasil, e sem necessidade de incorporação prévia, que são ressarcidos no bojo de procedimentos hospitalares.

Embora haja menção de medicamentos para potencial tratamento hospitalar específico da COVID-19, nenhum desses foi incorporado e, portanto, não pôde ser recomendado e nem será dispensado no âmbito do SUS com a participação financeira da União, Estados ou Municípios, considerando essas Diretrizes Terapêuticas.

Diante de ausência de recomendações específicas de tratamento farmacológico para COVID-19, e de recomendações passíveis de atualização no que diz respeito ao tratamento coadjuvante de condições mórbidas associadas, conclui-se que a publicação dessas Diretrizes Terapêuticas não responde às necessidades atuais do enfrentamento à COVID-19.

5.5 Requerimento, despacho e medidas de promoção da integridade não atendidas

Diante de diversos vazamentos de informações sobre o documento preparatório e, portanto, de caráter sigiloso para a manutenção de ambiente adequado ao trabalho e para a constante busca de se evitar possíveis conflitos de interesses que possam, em tese, prejudicar a qualidade técnica do documento e a impessoalidade necessária, foi arguido à CONJUR/MS acerca da fragilização e validade de todo o processo.

Assim se manifestou a CONJUR, por meio do Parecer nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU:

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

No Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS os membros signatários solicitam ao Gabinete da SCTIE/MS a troca do Grupo Elaborador para realização de um processo de auditoria do Relatório, a fim de garantir a lisura do processo e a devida transparência:

A presente constatação de vicissitudes técnicas e processuais de grande relevância e que impactaram diretamente na produção e análise do relatório pelo plenário da CONITEC e, conseqüentemente, na consulta pública, implicam em suspeição sobre o processo de seleção de membros do Grupo Elaborador, que perpassam desde a seleção de seus coordenadores, questões ligadas à metodologia de seleção, análise, discussão, síntese e elaboração das recomendações e do documento final, ou seja, o Relatório de Recomendação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Ambulatorial do Paciente com Covid 19.

Afetam, ainda, de maneira severa, a confiança no processo de monitoramento e verificação da qualidade dos materiais produzidos pelos Grupos Elaboradores. Produção esta procedida sob a responsabilidade do DGITIS/SCTIE, como Secretaria Executiva da CONITEC, bem como da Subcomissão de PCDT e Diretrizes, que não só permitiu que um relatório contendo os importantes erros constatados fosse apresentado para a Plenária da Comissão, como atuou, durante a reunião na defesa do processo adotado para a seleção do Grupo Elaborador, da metodologia e sistemática de trabalho desenvolvido por ele e do Relatório de Recomendação, mesmo após evidenciado durante sua apresentação à reunião, de problemas graves e fáticos, relativos apenas a 01 das tecnologias avaliadas, sem ter sido possível avaliar as outras 10.

Em que pese o fato de que a avaliação de tecnologias deve considerar, minimamente, o registro do medicamento no órgão regulador, conforme exposto previamente, é imperioso ressaltar que os erros materiais apontados neste documento, bem como durante a 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC, quando da apresentação, apreciação e votação do Relatório de Recomendação das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Ambulatorial do Paciente com COVID 19, apontam para a significativa importância de ser realizada revisão detalhada e completa do documento, bem como dos procedimentos que lhe deram origem, uma vez que comprometem a análise tanto dos membros da CONITEC, como dos cidadãos interessados em participar da Consulta Pública. As Secretarias finalísticas (assim como outras entidades representadas nesta Comissão) que indicam seus respectivos membros à CONITEC não detêm, obrigatoriamente, as competências técnicas necessárias, para o que conta com os relatórios técnico científicos elaborados por diversos NATS especificamente contratados pela SCTIE, conforme enfatizado

por membro do colegiado durante a 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC, além de respaldo normativo para a contratação de tal tipo de serviço, sendo esta uma competência exclusiva da SCTIE, no âmbito do Ministério da Saúde.

Com o fito de aprofundar as razões técnicas ora esposadas, apensa-se ao presente o ANEXO I AVALIAÇÃO TÉCNICA SOBRE O RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO REFERENTE À CONSULTA PÚBLICA N.º 90, PUBLICADA NO DOU DE 12/11/2021.

Isto posto, visando a garantir a lisura do processo, uma vez que já está em consulta pública, urge a necessidade de intervenção do Gabinete da SCTIE no sentido de garantir a correção do processo em comento e a substituição do Grupo Elaborador, o que requerem os membros signatários.

Consideram os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS que:

- . as evidências para todas as tecnologias propostas são significativamente incipientes;
- . há claras distorções de princípios elementares dos âmbitos éticos e científicos da própria medicina baseada em evidências que incluem o conceito de decisões segundo a expertise do profissional e as preferências dos pacientes;
- . não se usam intervalos de confiança como item mandatório para se refutar ou provar uma hipótese;
- . tanto o início como os meios utilizados no processo foram inadequados e, conforme esperado, segundo a teoria denominada *The fruits of the poisonous tree*, o resultado final também se manifesta de forma incongruente com a verdade procurada.

Por fim, solicitam também o sobrestamento do processo de elaboração das Diretrizes em discussão, com o receio de ocasionar potenciais “danos clínicos individuais e epidemiológicos, bem como para o ensino e a pesquisa em saúde.”

Não houve juízo de valor no aspecto moral ou legal acerca dos atos mencionados à ocasião, remetendo-se à Comissão Ética Pública a questão para eventual ação relacionada aos fatos descritos, mas cuidou-se para que ações no âmbito administrativo pudessem ser feitas por meio da gestão com o intuito de fortalecer princípios da administração pública sem causar o sobrestamento do processo, tendo em vista sua importância e os prazos, como indica o próprio Despacho SEI nº 0024040478:

Compreende-se a grande complexidade e dinamicidade do cenário vivido, e a grande incerteza diante de achados científicos que tantas vezes não fornecem respostas capazes de promover o consenso na comunidade acadêmica e entre os profissionais da saúde no tempo ambicionado.

Diante deste cenário e de imperativos bioéticos e profissionais, ressalta-se o valor do profissional da saúde e o respeito à sua autonomia profissional em um contexto de responsabilidade, justiça e autonomia do paciente.

Por fim, recomenda-se uma série de ações com o intuito de promover integridade ao processo em comento.

Considerando o prazo estabelecido em Lei e a prerrogativa de se analisar o caso em específico e adotar as devidas medidas saneadoras a critério da gestão conforme expresso no parecer da CONJUR/MS, os seguintes encaminhamentos foram feitos ao DGITIS/SCTIE por meio do Despacho SEI nº 0024040478:

Diante dos fatos, dos conceitos e das ponderações presentes, demonstrando a complexidade do cenário vivido, e diante de fatos supervenientes alheios a esta gestão, são feitos os seguintes encaminhamentos:

4.1 Instituição de novo Grupo Elaborador

Com o intuito de promover a transparência, a impessoalidade e a lisura de todo o processo, deve-se elencar nova equipe destinada a revisar, eventualmente corrigir e acompanhar a elaboração das Diretrizes, incluindo colaboradores internos – SAPS na revisão e acompanhamento das Diretrizes Ambulatoriais e SAES na revisão e acompanhamento das Diretrizes Hospitalares, além de técnicos apontados pelo DGITIS – e novos colaboradores externos, com convite extensível a um NATS;

4.2 Revisão das Diretrizes Hospitalares

Proceder à imediata revisão das Diretrizes Hospitalares para atualização e possível aperfeiçoamento, prezando as devidas atribuições pertinentes às Diretrizes Terapêuticas no âmbito da CONITEC no que diz respeito à manifestação sobre medicamentos de uso *off-label* e de utilizar, se possível, o formato de linha de cuidado do paciente, incluindo os devidos algoritmos de diagnóstico e tratamento para orientação do profissional, se possível;

4.3 Revisão das Diretrizes Ambulatoriais

Proceder à imediata revisão das Diretrizes Ambulatoriais, com o devido acolhimento das contribuições advindas da Consulta Pública visando ao aperfeiçoamento do instrumento e a seu posterior retorno ao plenário da CONITEC, com os devidos ajustes que se façam necessários para a promoção da segurança jurídica e administrativa, prezando as devidas atribuições pertinentes às Diretrizes Terapêuticas no âmbito da CONITEC no que diz respeito à manifestação sobre medicamentos de uso *off-label* e de utilizar, se possível, o formato de linha de cuidado do paciente, incluindo os devidos algoritmos de diagnóstico e tratamento para orientação profissional, se possível;

4.4 Avaliação pelo Comitê de Ética da Presidência da República

Enviar este processo e os processos relacionados à elaboração das Diretrizes ao Comitê de Ética da Presidência da República, com o intuito de análise e promoção da lisura, da imparcialidade, da transparência e da integridade, procedendo, então, no âmbito desse Comitê, aos atos que se julguem necessários ou pertinentes.

4.5 Discussão sobre metodologia e instrumento administrativo a ser adotado.

Considerando o cenário de incertezas, incluindo o pouco conhecimento acerca das implicações do vírus e de suas mutações para a saúde humana mesmo em curto prazo, o incipiente cenário científico e os diversos processos de pesquisa, inovação e produção ainda em andamento, deve-se promover a discussão de qual seria o melhor instrumento administrativo para agregar informação de valor à população, assim como se deve discutir qual a melhor metodologia, capaz de acompanhar o rápido desenvolvimento das informações acerca da pandemia.

Contudo, o Despacho SEI nº 0024040478, não foi atendido pelo DGITIS/SCTIE em nenhum de seus encaminhamentos. No Despacho foram elencados diversos esclarecimentos úteis à compreensão do presente cenário, com o intuito de promover o saneamento de potenciais inadequações processuais relacionadas à confecção de Diretrizes para tratamento hospitalar e ambulatorial da COVID-19 no âmbito da CONITEC e de dar os devidos encaminhamentos visando à máxima lisura, impessoalidade e transparência dos atos da administração pública.

A diretoria do DGITIS/SCTIE julgou por bem encaminhar o assunto ao plenário da CONITEC, conforme expressado por meio de mensagens de *e-mails* enviadas aos membros do plenário, do Grupo Elaborador e da Subcomissão, inserindo tal discussão como segundo ponto de pauta da 7ª Reunião Extraordinária da CONITEC em 7 de dezembro de 2021 (*Internet, http://conitec.gov.br/images/Reuniao_Conitec/2021/20211207_Pauta_Reuniao_Extraordinaria_PosReuniao.pdf*).

Contudo, não houve deliberação acerca do assunto, visto que a atribuição de deliberar sobre questões administrativas do Ministério da Saúde não compete ao plenário da CONITEC, conforme legislação vigente, observada na Lei 12.401, de 28 de abril de 2011, e no Decreto Nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, que assim descreve as competências dessa comissão de assessoramento do Ministério da Saúde:

Art. 4º À CONITEC compete:

I - emitir relatório sobre:

- a) a incorporação, exclusão ou alteração pelo SUS de tecnologias em saúde; e
- b) a constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas; e

II - propor a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais - RENAME nos termos do art. 25 do Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011.

Parágrafo único. Para o cumprimento de suas competências a CONITEC poderá:

I - solicitar às unidades do Ministério da Saúde:

- a) a elaboração de proposta de constituição ou de alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas de interesse para o SUS;
- b) a realização de avaliação das solicitações de incorporação, alteração ou exclusão de tecnologias no âmbito do SUS; e
- c) estudos de impacto orçamentário no SUS em virtude da incorporação, exclusão ou alteração de tecnologias em saúde pelo SUS;

II - solicitar à Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde:

- a) a realização e contratação de pesquisas e estudos;

b) a celebração de acordos de cooperação técnica com entidades públicas e privadas e hospitais de ensino para a realização de estudos de avaliação de tecnologias em saúde; e

c) a celebração de acordos de cooperação técnica com órgãos e entidades públicas estrangeiras com atribuições afins;

III - solicitar às unidades do Ministério da Saúde e às entidades a ele vinculadas informações relativas ao monitoramento de tecnologias em saúde;

IV - solicitar informações à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA relativas ao registro, indicações, características, monitoramento de mercado e vigilância pós-comercialização de tecnologias em saúde, além de outras informações necessárias;

- V - solicitar informações à Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED, criada pela Lei nº 10.742, de 6 de outubro de 2003;
- VI - disponibilizar informações a órgãos e entidades públicas para gestão de tecnologias em saúde, ressalvadas as hipóteses de sigilo previstas em Lei;
- VII - organizar repositório de informações sobre tecnologias em saúde; e
- VIII - constituir subcomissões técnicas no âmbito da CONITEC.

(...)

Art. 10. Aos membros do Plenário da CONITEC compete:

- I - zelar pelo pleno exercício das competências do colegiado;
- II - analisar, nos prazos fixados, as matérias que lhe forem distribuídas, podendo solicitar assessoramento técnico e administrativo do Ministério da Saúde;
- III - elaborar relatório e voto fundamentado, a serem proferidos em reunião do Plenário, sobre a matéria que lhes for distribuída e votar nas matérias submetidas à deliberação;
- IV - manter confidencialidade sobre os assuntos tratados no âmbito da CONITEC; e
- V - declarar-se impedidos de votar na hipótese de conflito de interesse na matéria a ser votada.

Art. 11. A Secretaria-Executiva da CONITEC, responsável pelo seu suporte administrativo, será exercida por uma das unidades da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde, a quem caberá coordenar suas atividades.

Art. 12. À Secretaria-Executiva da CONITEC compete:

- I - realizar análise prévia dos requerimentos administrativos apresentados à CONITEC, por meio de avaliação da conformidade formal da documentação e das amostras apresentadas nos termos do art. 15;
- II - providenciar, a pedido do Plenário da CONITEC, a submissão das matérias a consulta pública; e
- III - praticar todos os atos de gestão administrativa necessários ao desenvolvimento das atividades da CONITEC, inclusive a sistematização de informações para subsidiar as atividades dos membros do Plenário, nos termos de regimento interno.

Parágrafo único. Os integrantes da Secretaria-Executiva deverão firmar termo de confidencialidade e declarar eventual conflito de interesse relativamente aos assuntos tratados no âmbito da CONITEC.

Art. 13. A CONITEC poderá convidar representantes de entidades, autoridades, cientistas e técnicos nacionais ou estrangeiros para, exclusivamente em caráter auxiliar, colaborar em suas reuniões, fornecerem subsídios técnicos.

Parágrafo único. Os convidados deverão firmar termo de confidencialidade e declarar eventual conflito de interesse relativamente às atividades que desenvolverem em cooperação com a CONITEC.

Art. 14. Os atos da CONITEC serão públicos, ressalvados aqueles protegidos por sigilo, nos termos da lei.

Infelizmente, os respectivos conteúdos do requerimento e do despacho supracitados foram indevidamente divulgados a órgão de imprensa (*Internet*, <https://www1.folha.uol.com.br/equilibriosaude/2021/12/secretario-do-ministerio-da-saude-pede-para-orgao-da-presidencia-investigar-parecer-anticloroquina.shtml>) após a distribuição dos arquivos pelo DGITIS/SCTIE.

Como não prosperaram as medidas encaminhadas pela SCTIE/MS para a promoção da integridade do processo, agrega-se elemento de insegurança administrativa e jurídica aos instrumentos em análise no entendimento desta gestão.

5.6 Prazos mantidos em relação à Lei

Mesmo que encaminhamentos tenham sido feitos para promover integridade dos processos, um sobrestamento não foi solicitado pela SCTIE/MS, respeitando o prazo disposto em lei. A presente Nota Técnica, desenvolvida para subsidiar o processo decisório relativo às Diretrizes Terapêuticas, também foi confeccionada em tempo hábil para a devida instrução processual.

5.7 Restrição ao uso das Diretrizes como orientação ampla da comunidade médica

A SAES/MS manifestou por meio de despacho datado de 13 de agosto de 2021 (SEI nº 0021859275), preocupação quanto ao impacto das Diretrizes Hospitalares sobre a comunidade médica, mediante decisões anteriores da CONITEC:

h) Assim, não é suficiente escrever que as diretrizes são apenas orientações nem que o uso de dado medicamento fica a critério médico ou referir-se à autonomia médica, inclusive para toclizumabe e rendesivir, este não recomendado pela Conitec em sua 100ª reunião ordinária (quando as Diretrizes foram recomendadas à 98ª reunião, incluindo o rendesivir, embora não recomendando o seu uso de rotina);

Por meio de despacho em 20 de agosto de 2021, assim se manifesta o DGITIS/SCTIE:

Por definição, as Diretrizes Nacionais/Brasileiras são documentos norteadores das melhores práticas clínicas a serem seguidas por profissionais de saúde e gestores, sejam eles do setor público ou privado da saúde. Assim, estes documentos não possuem caráter normativo, motivo pelo qual fica a critério médico adotar as suas recomendações. A autonomia do médico sempre será respeitada, inclusive a prerrogativa de uso de medicamentos *off-label* se assim o desejar, conforme consulta realizada ao Conselho Federal de Medicina (CFM) em diferentes ocasiões.

Em relação às tecnologias mencionadas, salienta-se que, conforme seção 5.7 do Relatório de Recomendação nº 638, a recomendação para o rendesivir foi de não utilizar este medicamento em pacientes hospitalizados com COVID-19 (recomendação condicional, certeza da evidência baixa). Portanto, as recomendações destas Diretrizes (não utilização) e do Plenário da Conitec (não incorporação) em relação ao rendesivir estão em consonância.

Sobre o toclizumabe, o posicionamento das Diretrizes Brasileiras foi pela impossibilidade de recomendar o seu uso no momento, conforme seção 5.4 do Relatório de Recomendação nº 638 (sem recomendação, certeza da evidência moderada) e, por não o utilizar em pacientes em ventilação mecânica (recomendação condicional, certeza da evidência moderada).

Embora seja deixado claro que cabe ao CFM determinar a prerrogativa de autonomia profissional em prescrever *off-label*, as Diretrizes Hospitalares – e Ambulatoriais – não obstante, tecem recomendações a respeito de medicamentos não incorporados, com potencial ingerência em competência estranha à CONITEC e ao Ministério da Saúde e fragilização jurídica do instrumento.

Como está descrito na versão mais recente do relatório das Diretrizes Ambulatoriais (Brasil, 2021, p.7):

O objetivo destas Diretrizes é orientar a prática clínica do tratamento medicamentoso ambulatorial de pacientes com suspeita ou diagnóstico de covid-19, assegurando tratamento adequado à população e reduzindo a variabilidade nas condutas tomadas, à luz das evidências atualmente disponíveis. O presente documento é aplicável a serviços de saúde, públicos ou privados, que prestam atendimento ambulatorial a pacientes com covid-19.

Espera-se que essa publicação, que seguiu os parâmetros da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (Conitec), seja efetivamente implementada e sirva de referência nas unidades da rede assistencial do SUS.

Contudo, não há recomendação positiva alguma nas Diretrizes Ambulatoriais, tampouco se encontra uma linha de cuidado que auxilie diretamente na condução do paciente ambulatorial ou em fase inicial da doença.

Compreende-se o valor das Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS como orientadoras de boas práticas e divulgadoras de evidências disponíveis acerca da eficácia, efetividade e segurança das tecnologias, mas o mesmo papel poderia ser igualmente feito por instrumento administrativo diverso em um momento no qual nenhuma tecnologia medicamentosa para tratamento específico tenha sido recomendada pela CONITEC.

Também se compreende que à época do pedido das Diretrizes Terapêuticas, houvesse expectativa de que eventualmente uma incorporação pudesse ocorrer. Mas esse fato não se concretizou.

Manifesta-se também o DGITIS/SCTIE da seguinte forma (SEI nº 0022302977), ao expressar-se acerca das Diretrizes Hospitalares:

Esta Área entende que é importante destacar a ausência de evidências clínicas dessas tecnologias para o tratamento do paciente hospitalizado com COVID-19, de modo a minimizar seu uso não racional e orientar a prática clínica baseada nas melhores evidências disponíveis.

Tal afirmação peremptória acerca de uma hipotética “ausência de evidências clínicas” é equivocada, pode induzir ao erro de análise e merece esclarecimento. Da insuficiência de evidências para que se cumpra o critério específico estabelecido pelo Grupo Elaborador, não se depreende que não existam evidências clínicas. Há diversas evidências de diferentes níveis de qualidade na literatura científica mundial acerca de terapias medicamentosas ambulatoriais e hospitalares.

Considerando elementos técnicos, científicos, administrativos e bioéticos, depreende-se que o escopo de ser uma orientação geral para a comunidade médica diante do presente cenário de incertezas falha em não apresentar uma linha de cuidados e extrapola o propósito original de Diretrizes Terapêuticas no âmbito do SUS.

5.8 Possíveis conflitos de interesses

No Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS são apontados possíveis conflitos de interesses de ordem ideológica, devido ao posicionamento público de diversos componentes do Grupo Elaborador.

Conforme exposto no Relatório de Recomendação enviado para consulta pública e avaliado à 6ª Reunião Extraordinária da CONITEC, o Grupo Elaborador foi composto por diversos membros de sociedades de especialidades ligadas à Associação Médica Brasileira, entre as quais a Associação de Medicina Intensiva do Brasil (AMIB), Associação Brasileira de Medicina de Emergência (ABRAMED), Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPT) e Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC), algumas das quais se manifestaram reiteradas vezes peremptoriamente contrários ao princípio da autonomia médica de prescrever ou não medicamentos para pacientes na fase viral da doença, durante todo o período da pandemia no Brasil, mesmo antes de serem convidados a compor o Grupo Elaborador das Diretrizes em comento.

O Quadro 4 das Diretrizes Metodológicas – Elaboração de Diretrizes Clínicas, do Ministério da Saúde, a seguir, resume os potenciais conflitos de interesses que se devem declarar por todo participante na elaboração de parecer técnico científico, protocolo e diretrizes.

Quadro 4. Exemplos de potenciais conflitos de interesse a serem declarados

Conflitos de ordem financeira
Vínculo empregatício
Honorários, consultorias, palestras
Ser membro de um conselho
Royalties, ações e patentes
Possuir fomento ou suporte para pesquisa
Auxílio para viagens, congressos, hospedagem
Conflitos de ordem não financeira
Envolvimento em grupo de pesquisa
Expertise ou convicção acadêmica
Participação em sociedades e associações
Portador de doença avaliada no PCDT
Convicções ou ideologias políticas, afiliações étnicas, religiosas ou de gênero ou outras crenças

Fonte: autoria própria.

Nas Diretrizes Ambulatoriais, são declarados os seguintes potenciais conflitos de interesse (Brasil, 2021, p.36-41):

Alexandre Naime Barbosa - 1. Atuação Profissional: UNESP/Medicina: Professor Doutor MD PhD, Chefe do Departamento de Infectologia; Hospital das Clínicas da FMB Botucatu/SP: Médico Infectologista, Coordenador Técnico-Científico de COVID-19. 2. Participação em Comitês Científicos: Associação Médica Brasileira - Comitê Monitoramento da COVID-19, e Diretrizes sobre COVID-19; Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI): Consultor Científico para COVID-19; Sociedade Paulista de Infectologia (SBI): Consultor Científico para COVID-19; Prefeitura de Botucatu/SP: Consultor Científico para COVID-19. 3. Financiamento de Projetos de Pesquisa Vigentes sobre Covid: FAPESP, CNPq, DECIT, Ministério da Saúde e Fundação Bill e Melinda Gates. 4. Palestras, Autor de Material Didático e Consultorias para Instituições Privadas nos últimos 12 meses: Abbvie, Amgen-Bergamo, Boehringer Ingelheim, Dr. Reedy's, Eurofarma, GEN Educação, GEDIIB, Gilead, GSK-ViiV, Jansen, Manole Educação, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur, Unimed e Wyeth.

Alexandre Prehn Zavaski - Declarou que recebeu honorários para palestra no Congresso Brasileiro de Infectologia realizado em 2019; e recebe grant de pesquisa, adquirido em edital competitivo da Pfizer para estudo de antimicrobiano ceftarolina, em modelo animal.

Ana Catharina de Seixas Santos Nastri - Ministrou palestra remunerada para BOEHRINGER INGELHEIM com o título de Perspectivas Futuras para COVID 19”, em 29/06/2021, para público médico.

Luciano Cesar Pontes de Azevedo - Recebeu honorários para realização de estudos científicos dos laboratórios EMS, Bayer e Ache. Recebeu para elaboração de artigo sobre corticosteroides em Covid-19 para laboratório Ache.

Macon Falavigna – Potenciais conflitos de interesses financeiros (diretos ou indiretos) – relacionados à COVID: HTAnalyze - Consultoria para estudo clínico em Covid-19 (medicamento: emvododstat; cliente: PTC Therapeutics/ NCT04439071); INOVA Medical - Co-investigador principal / epidemiologista - Estudo: Impacto da vacina PfizerBioNTech BNT162b2 mRNA para prevenção de infecção sintomática, hospitalização e morte por SARS-CoV-2 em uma cidade do Sul do Brasil: um estudo de mundo real (NCT050523070); IATS - Co-proponente: eCOVID-19 living map of recommendations. Financiamento: CIHR (FRN VR4-172741 & GA3-177732). Hospital Moinhos de Vento: Desenvolvimento de diretrizes clínico assistenciais. Tecnologias avaliadas: empaglifozina e dapaglifozina. Diretrizes ou PCDTs desenvolvidos: insuficiência cardíaca, artrite reumatoide, diabetes mellitus tipo 2, COVID-19. 2. Declaração de interesses não-financeiros relacionados a COVID-19 - Estudos em COVID-19: Estudo PLACOVID (Convalescent Plasma for Severe COVID-19 Patients -NCT04547660), Pesquisador associado. Estudo Coalizão I (Safety and Efficacy of Hydroxychloroquine Associated With Azithromycin in SARS-Cov-2 Virus - NCT04322123), Pesquisador associado, membro do comitê diretivo. Estudo Coalizão VII (Quality of Life and Long-term Outcomes After Hospitalization for COVID-19 - NCT04376658), Pesquisador associado, membro do comitê diretivo. Estudo ASKCOV (Antisense Therapy to Block the Kallikrein-kinin Pathway in COVID-19 - NCT04549922), pesquisador associado, membro do comitê diretivo. 3. Declaração de interesses – financeiros – não relacionados a COVID-19: Por meio da empresa HTAnalyze (últimos 36 meses): Envolvido com projetos de educação e avaliação de tecnologias em saúde (revisões sistemáticas, estudos farmacoeconômicos, estudos de vida real e ações de capacitação: cursos in company e palestras). Condições de saúde com potencial interesse a declarar: amiloidose*, asma*, deficiência da descarboxilase dos L-aminoácidos aromáticos, dermatite atópica, distrofia muscular de Duchenne*, distúrbios de oxidação de ácidos graxos de cadeia longa, doença de Fabry, doença de Gaucher, doença de Pompe*, doença falciforme*, mucopolissacaridose do tipo II*, porfiria hepática aguda, raquitismo hipofosfatêmico ligado ao X e síndrome da hipercolesterolemia familiar. Clientes: Abbvie, Alnylam, Novartis*, Janssen, JCR*, Pfizer, PTC*, Roche, Sanofi*, Ultragenyx”.

Marcene Lima Sobreira - Patente de composição de heparina fracionada de alto peso molecular para ação antiviral.

Maria Beatriz Gandra de Souza Dias - Benefício clínico.

Mirian de Freitas Dal Ben Corradi - Pesquisadora principal no estudo "Solidarity" financiado pela OMS.

Regis Goulart Rosa - Recebeu honorários por apresentação de palestra da NOVARTIS; financiamento de pesquisa da PFIZER e Ministério da Saúde do Brasil. É membro do comitê executivo da Coalizão Covid-19 Brasil que conduz estudos na temática de Covid-19.

Sergio Cimerman - Recebeu honorários para apresentação e consultoria: Lilly, MSD, Farmoquímica, Pfizer; Participou de pesquisa de Nitazoxanida para a Farmoquímica em Covid-19.

A título de melhor compreensão do cenário de conflitos de interesse, sabe-se que tanto a Pfizer quanto a Merck-Sharp-Dome (MSD) pesquisam medicamentos para o tratamento ambulatorial da COVID-19 que, em tese, poderiam sofrer concorrência de todas as tecnologias analisadas nas Diretrizes.

Descrever tal situação não consiste em tecer acusação, mas ressalta a fragilidade do cenário.

Já nas Diretrizes Hospitalares, não são descritos os potenciais conflitos de interesse no Relatório de Recomendação.

Ademais, não foram declarados os possíveis conflitos de interesses relacionados explicitamente a convicções ideológicas ou políticas e convicções acadêmicas, conforme apontado pelo requerimento do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS e que podem ser verificadas em diversos locais na *Internet*.

A título de exemplo de possíveis conflitos de interesses ideológicos e assédio político e de imprensa ao presente processo, um dos próprios participantes do Grupo Elaborador, Alexandre Naime Barbosa, colaborador de órgão de imprensa e médico, acusa de forma infundada a atual gestão de um hipotético “engavetamento”, em notícia veiculada na *Internet* em <https://saude.estadao.com.br/noticias/geral.governo-federal-usa-consulta-publica-para-adiar-a-decisao-sobre-kit-covid.70003946359>.

Faltando com a verdade em relação a um órgão público e agentes públicos nele lotados, o médico componente do Grupo Elaborador assim se pronuncia ao órgão de imprensa:

O médico Alexandre Naime Barbosa, chefe da Infectologia da Unesp e consultor para covid-19 da Sociedade Brasileira de Infectologia e da Associação Médica Brasileira (AMB), participou do grupo que elaborou as diretrizes para o tratamento ambulatorial contra a doença. Ao Estadão, Barbosa afirmou que o engavetamento do protocolo impede que uma informação avançada chegue aos médicos da linha de frente. Ainda segundo ele, o ministério represa um documento fruto de “meses trabalho árduo” que foi amplamente discutido em esferas técnicas. “(No documento) tem a discussão sobre hidroxiquina, cloroquina, ivermectina, nitazoxanida e colchicina, está tudo bem claro e com todas as evidências científicas de que essas medicações não funcionam. A gente ainda vê colegas com dúvidas”.

Compreende-se que todo o trabalho realizado pelo DGITIS/SCTIE e pela SCTIE/MS encontra-se dentro do prazo estipulado em lei e, por isso, não há que se falar em qualquer forma de atraso no presente processo.

Ciente de tais situações, como já descrito nesta Nota Técnica, foi feito despacho o Despacho SEI nº 0024040478/SCTIE/MS, de 2021, ao DGITIS/SCTIE com diversos encaminhamentos para promover integridade de todo o processo, ao mesmo tempo em que o processo foi remetido para acompanhamento e medidas cabíveis à Comissão de Ética Pública, visando à máxima lisura, impessoalidade e transparência dos atos da administração pública.

É compreensível que o cenário de crise global e incerteza enseje posicionamentos diversos e grande diversidade em termos de soluções para diferentes aspectos da pandemia. Permanecer completamente abstraído de toda a situação concreta não parece razoável. A presença de conflitos de interesses, embora não configure automaticamente a má prática em pesquisa ou a má prática acadêmica, pode colocar sob suspeição as decisões inerentes ao processo por estabelecerem, em tese, interesses diversos acima do interesse máximo em proceder-se a uma análise impessoal destinada a potencializar o benefício ao cidadão.

Não é objetivo da presente Nota Técnica emitir algum juízo definitivo acerca de haver ou não conflitos de interesses que tenham efetivamente interferido nos processos de elaboração das Diretrizes Terapêuticas. Contudo, como exposto no item 5.5 e no presente item desta Nota Técnica, foram feitos encaminhamentos para promover a integridade do processo que não foram atendidos:

Diante dos fatos, dos conceitos e das ponderações presentes, demonstrando a complexidade do cenário vivido, e diante de fatos supervenientes alheios a esta gestão, são feitos os seguintes encaminhamentos:

4.1 Instituição de novo Grupo Elaborador

Com o intuito de promover a transparência, a impessoalidade e a lisura de todo o processo, deve-se elencar nova equipe destinada a revisar, eventualmente corrigir e acompanhar a elaboração das Diretrizes, incluindo colaboradores internos – SAPS na revisão e acompanhamento das Diretrizes Ambulatoriais e SAES na revisão e acompanhamento das Diretrizes Hospitalares, além de técnicos apontados pelo DGITIS – e novos colaboradores externos, com convite extensível a um NATS;

4.2 Revisão das Diretrizes Hospitalares

Proceder à imediata revisão das Diretrizes Hospitalares para atualização e possível aperfeiçoamento, prezando as devidas atribuições pertinentes às Diretrizes Terapêuticas no âmbito da CONITEC no que diz respeito à manifestação sobre medicamentos de uso *off-label* e de utilizar, se possível, o formato de linha de cuidado do paciente, incluindo os devidos algoritmos de diagnóstico e tratamento para orientação do profissional, se possível;

4.3 Revisão das Diretrizes Ambulatoriais

Proceder à imediata revisão das Diretrizes Ambulatoriais, com o devido acolhimento das contribuições advindas da Consulta Pública visando ao aperfeiçoamento do instrumento e a seu posterior retorno ao plenário da CONITEC, com os devidos ajustes que se façam necessários para a promoção da segurança jurídica e administrativa, prezando as devidas atribuições pertinentes às Diretrizes Terapêuticas no âmbito da CONITEC no que diz respeito à manifestação sobre medicamentos de uso *off-label* e de utilizar, se possível, o formato de linha de cuidado do paciente, incluindo os devidos algoritmos de diagnóstico e tratamento para orientação profissional, se possível;

4.4 Avaliação pelo Comitê de Ética da Presidência da República

Enviar este processo e os processos relacionados à elaboração das Diretrizes ao Comitê de Ética da Presidência da República, com o intuito de análise e promoção da lisura, da imparcialidade, da transparência e da integridade, procedendo, então, no âmbito desse Comitê, aos atos que se julguem necessários ou pertinentes.

4.5 Discussão sobre metodologia e instrumento administrativo a ser adotado.

Considerando o cenário de incertezas, incluindo o pouco conhecimento acerca das implicações do vírus e de suas mutações para a saúde humana mesmo em curto prazo, o incipiente cenário científico e os diversos processos de pesquisa, inovação e produção ainda em andamento, deve-se promover a discussão de qual seria o melhor instrumento administrativo para agregar informação de valor à população, assim como se deve discutir qual a melhor metodologia, capaz de acompanhar o rápido desenvolvimento das informações acerca da pandemia.

Após o recebimento do despacho supracitado, foi solicitada extensão de prazo de resposta pela diretoria do DGITIS/SCTIE por meio de Despacho datado de 29 de novembro de 2021 (SEI nº 0024052414):

Diante da análise dos presentes autos, essa área vem respeitosamente informar que o prazo estabelecido por essa Secretaria (até o dia 02.12.2021) para conhecimento e providências a serem adotadas se demonstra inexequível, tendo em vista o teor e gravidade das informações prestadas no referido requerimento.

Ademais, considerando que os questionamentos feitos se referem aos trabalhos realizados no âmbito da Conitec, entende-se que há necessidade, para a correta instrução dos autos e a tomada segura de decisão pelo Secretário, de ser dada ciência e prazo para o referido colegiado se manifestar sobre os pontos elencados no Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, antes da reunião plenária.

Nesse sentido, entende-se prudente que a prestação de informações por este Departamento se faça após a manifestação da Conitec, razão pela qual informa-se que os referidos documentos serão encaminhados aos membros do Plenário da Conitec, do Grupo Elaborador e da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, para ciência e manifestação, mantida a restrição de acesso, com fulcro no § 3º do art. 7º da Lei nº 12.527/2011.

Por essas razões, solicita-se a dilação do prazo inicialmente solicitado do dia 02/12/2021 para o dia 20/12/2021, uma vez que as providências a serem adotadas por este Departamento, juntamente com os esclarecimentos a serem prestados pela Conitec, são indispensáveis e imprescindíveis para a instrução processual.

Pelas mesmas razões, em relação ao pedido de sobrestamento do processo, entende-se que deve ser mantida a 104ª Reunião Ordinária da Conitec, a ser realizada nos dias 08 e 09 de dezembro de 2021, com a inclusão deste ponto (análise do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS) na pauta, diante da necessidade urgente de pronunciamento desse colegiado sobre o assunto, de modo a possibilitar uma decisão segura do Secretário a respeito dos pontos graves elencados no ofício supramencionado.

Ademais, informa-se que tramita no Supremo Tribunal Federal a Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental (ADPF) nº 864, ajuizada pelo partido político Movimento Democrático Brasileiro, na qual o ministro Ricardo Lewandowski determinou:

“[...] intimação do Ministro da Saúde para que, no prazo legal de 180 dias, contados da solicitação de 29/4/2021, apresentasse o protocolo e as diretrizes para tratamento medicamentoso da Covid-19 (documento eletrônico 38).

Intimada, a Conitec peticionou nos autos, requerendo que “sejam concedidos mais 90 dias para que a Comissão possa finalizar a análise das Diretrizes”. O pleito foi justificado diante da necessidade do exame de evidências científicas recém-publicadas sobre “o medicamento REGENCOV, no tratamento de contatos domiciliares de pessoas com Covid-19, o que poderia trazer benefício à população infectada no ambiente pré-hospitalar” (documento eletrônico 43).

Diante disso, defiro o pedido de prorrogação por 90 dias, contados do término do prazo previamente estipulado de 180 dias, nos termos do art. 19-R da Lei 8.080/1990, findo o qual os autos retornarão conclusos.”

Dessa feita, para que a Conitec atenda à determinação do STF dentro do prazo estabelecido por esse tribunal, há necessidade de realização da reunião e continuidade da discussão das diretrizes por esse colegiado, sob pena de eventual descumprimento de decisão judicial por parte do Ministro de Estado da Saúde.

Sobre esse ponto, entende-se que há necessidade de ser dada ciência deste despacho ao Gabinete do Ministro.

Em Despacho datado de 1º de dezembro de 2021, a SCTIE/MS respondeu:

Em atenção ao Despacho DGITIS 0024052414, RESTITUA-SE AO DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE - DGITIS/SCTIE/MS para conhecimento que a finalidade do Despacho SCTIE 0024040478, foi dar conhecimento e solicitar manifestação desse Departamento a respeito dos fatos alegados no Requerimento 0023926367, antes do envio dos autos à Comissão de Ética Pública vinculada ao Presidente da República (CEP), que se dará no dia 2 de dezembro de 2021.

Nos termos do Decreto nº 6.029/2007, compete à Comissão de Ética Pública (CEP):

Art. 4º À CEP compete:

- I - atuar como instância consultiva do Presidente da República e Ministros de Estado em matéria de ética pública;
- II - administrar a aplicação do Código de Conduta da Alta Administração Federal, devendo:
 - a) submeter ao Presidente da República medidas para seu aprimoramento;
 - b) dirimir dúvidas de interpretação de suas normas, deliberando sobre casos omissos;
 - c) apurar, mediante denúncia, ou de ofício, condutas em desacordo com as normas nele previstas, quando praticadas pelas autoridades a ele submetidas;
- III - dirimir dúvidas de interpretação sobre as normas do Código de Ética Profissional do Servidor Público Civil do Poder Executivo Federal de que trata o Decreto no 1.171, de 1994;
- IV - coordenar, avaliar e supervisionar o Sistema de Gestão da Ética Pública do Poder Executivo Federal;
- V - aprovar o seu regimento interno; e
- VI - escolher o seu Presidente.

Parágrafo único. A CEP contará com uma Secretaria-Executiva, vinculada à Casa Civil da Presidência da República, à qual competirá prestar o apoio técnico e administrativo aos trabalhos da Comissão.

Convém esclarecer que o processo de apuração instaurado no âmbito da CEP respeitará os princípios do contraditório e ampla defesa, oportunizando aos envolvidos manifestar-se por escrito e, ainda, produzir prova documental julgada pertinente. A CEP ainda poderá promover diligências e requisitar documentos que entender necessário à instrução probatória, conforme disposto no art. 12 do Decreto 6.029/2007.

Nesse sentido, entende-se que não há prejuízos desse Departamento ou de membros do Plenário da Conitec, do Grupo Elaborador e da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, em se manifestar após o dia 02/12/2021. Não há qualquer restrição de aporte de informações posteriormente ao envio dos autos à CEP.

Visando à máxima lisura, imparcialidade e transparência, todas as informações prestadas no bojo do presente processo, sejam elas anteriores ou posteriores ao dia 02/12/2021, serão remetidas à Comissão de Ética Pública vinculada ao Presidente da República (CEP) para conhecimento e incorporação ao processo apuratório.

Encaminha-se, por fim, ao GABINETE DO MINISTRO DE ESTADO DE SAÚDE – GM/MS para conhecimento da presente manifestação, bem como do Despacho DGITIS 0024052414.

Por meio do Ofício nº 944/2021/SCTIE/MS, datado de 2 de dezembro de 2021, o processo foi enviado ao CEP (SEI nº 0024146152), sem prejuízo a instruções processuais que se façam necessárias *a posteriori*.

Como não prosperaram as medidas encaminhadas pela SCTIE/MS para a promoção da integridade do processo, agrega-se elemento de insegurança administrativa e jurídica aos instrumentos em análise no entendimento desta gestão.

5.9 Vazamento de informações

Em 14 de outubro de 2021, a diretoria do DGITIS/SCTIE encaminhou ao Secretário da SCTIE/MS, por meio do Ofício nº 158/2021/DGITIS/SCTIE/MS, uma solicitação de providências para a apuração de vazamento de documentos para a imprensa (SEI nº 0023221159):

Para a 102ª Reunião Ordinária, ocorrida nos dias 06 e 07.10.2021, foi encaminhado por e-mail (0023225027) aos membros, atendendo a Pauta da reunião, o Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19 (0023225330). Decerto que todos os relatórios técnicos e demais documentos enviados são preparatórios, ou seja, estão em análise e só devem ser publicados no término dos trabalhos, por meio de divulgação oficial desse Ministério da Saúde, quando de sua publicação no Diário Oficial da União (DOU). Ademais, nos termos do Decreto nº 7.646/2011, os membros do Plenário devem manter confidencialidade dos assuntos tratados no âmbito da Conitec.

Ocorre que, durante a última reunião da Comissão, houve o vazamento para a imprensa do Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, o que causou muito transtorno e impacto na condução dos trabalhos da Conitec e do próprio Ministério da Saúde. Tal situação pode ser comprovada através dos seguintes links:

Leia a íntegra do documento da Conitec sobre remédios contra Covid que irritou Bolsonaro (metropoles.com);

Relatório de comitê do SUS recomenda não usar 'kit Covid' para pacientes que não estão internados - Jornal O Globo.

Em algumas matérias é possível visualizar o relatório de recomendação na íntegra, o que jamais poderia ter ocorrido, uma vez que, como explicado acima, tais relatórios só são publicados quando publicados no DOU, ao final das atividades, bem como, cabe aos envolvidos a prestação da devida confidencialidade, conforme disposto no ordenamento jurídico vigente.

Diante de todo o exposto, este DGITIS/SCTIE/MS solicita o encaminhamento dos presentes autos à Diretoria de Integridade (DINTEG), para conhecimento dos fatos narrados e solicitação de providências relacionadas a apuração interna do vazamento de documento oficial, bem como aos demais órgãos que entender necessário. A fim de colaborar com a apuração, este Departamento se coloca a disposição para dirimir quaisquer dúvidas e prestar quaisquer esclarecimentos.

O processo foi enviado à DINTEG/MS solicitando-se a análise e providências cabíveis para a apuração do vazamento de documentos para a imprensa (SEI nº 0023267289).

Em 20 de outubro de 2021, a diretoria do DGITIS/SCTIE informa que novamente houve vazamento de informações (SEI nº 0023378688):

Com vistas ao regular encaminhamento das ações relacionadas à Conitec, fora convocada para o dia 21.10.2021 a 6ª Reunião Extraordinária da Conitec, tendo como um dos pontos de pauta a Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19.

Ocorre que, uma vez mais, houve vazamento para a imprensa do Relatório de Recomendação - Apreciação inicial das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, antes da reunião do Plenário da Comissão e publicação da decisão final no Diário Oficial da União, conforme se observa em Novo relatório para Conitec mantém rejeição a remédios do kit covid - 20/10/2021 - UOL Notícias.

Sendo assim, encaminham-se os presentes autos para conhecimento das informações prestadas e encaminhamento a Diretoria de Integridade (DINTEG) a fim de atualizar as informações dispostas no Ofício nº 158/2021/DGITIS/SCTIE/MS (SEI nº 0023221159) e adoção das devidas providências.

Em 22 de outubro de 2021, o Secretário da SCTIE/MS envia novo despacho à DINTEG/MS para análise e providências cabíveis para a apuração do vazamento de documentos para a imprensa (SEI nº 0023384743).

Em despacho, datado de 5 de novembro de 2021, a DINTEG/MS tece observações acerca dos repetidos vazamentos de informações à imprensa (SEI nº 0023582581):

Nesse mesmo sentido, é relevante ponderar se a divulgação antecipada causou prejuízo à atividade desenvolvida pela Comissão, por exemplo, o direcionamento na decisão da CONITEC.

Mesmo com esses elementos, verifica-se a dificuldade de indicar a quais agentes poderia ser atribuída a responsabilidade pela divulgação indevida do documento em questão, bem como de definir quais seriam as possíveis medidas passíveis de serem aplicadas em âmbito administrativo.

Além dos materiais produzidos em caráter preparatório para análise do plenário, foram também vazadas as decisões do plenário e documentos de caráter administrativo, como o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, requerendo diversas providências a serem tomadas diante de potenciais fragilidades do processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas em comento, e o despacho da SCTIE ao DGITIS (SEI nº 0024040478) contendo encaminhamentos diversos com o objetivo de promover integridade ao processo de elaboração das Diretrizes Ambulatoriais, deixando ao encargo da Comissão de Ética Pública da Presidência da República eventual juízo acerca dos fatos descritos. Tal vazamento ocorreu após o envio das mensagens de e-mails 0024073120, 0024087107, 0024087169, 0024087231, 0024089412, pelo DGITIS encaminhando os documentos supracitados (SEI nº 0024040478, SEI nº 0024042720, SEI nº 0023925621, SEI nº 0024042837 e SEI nº 0023926367) para membros do Grupo Elaborador, do Plenário da CONITEC e da Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT. Apesar do alerta sobre o caráter sigiloso do processo em tramitação, houve rápido vazamento de documentos à imprensa.

Conclui-se que, durante a elaboração e deliberação acerca das Diretrizes Terapêuticas, houve constante assédio da imprensa e de agentes políticos, intensificado por meio da quebra de sigilo e graves ameaças à integridade do processo como um todo, o que pode ter interferido na ação e na percepção dos diversos agentes envolvidos no processo.

5.10 Possibilidade de falhas metodológicas inadequadamente avaliadas

Durante reunião da CONITEC, erros de cálculo e de inserção de dados e trabalhos foram identificados mediante a análise, ao vivo, de uma das tecnologias, como aponta o Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS, que também acusa uma “incompreensível defesa do relatório e do Grupo Elaborador”:

O envio para avaliação pela Plenária da CONITEC de um documento repleto de falhas metodológicas e erros formais e materiais, que deveriam ter sido inspecionados e verificados antes de serem apreciados pelos membros dessa Comissão, denotando descaso da Subcomissão de PCDT e da Secretaria Executiva da CONITEC, que não exerceram seu papel institucional de garantir a qualidade técnica e a isenção necessárias para a elaboração de um PCDT ou de Diretrizes, uma vez que não cabe aos membros representantes da CONITEC, uma análise técnica aprofundada sobre os estudos científicos que baseiam os relatórios enviados para a avaliação pela plenária da Comissão, mas dos relatórios inicial (pré consulta pública) e de recomendação (pós consulta pública) elaborados por um Núcleo de Avaliação de Tecnologias em Saúde (NATS);

A insistente e incompreensível defesa do relatório e do Grupo Elaborador, mesmo depois de serem evidenciados os problemas encontrados no relatório durante sua apresentação à 6a Reunião Extraordinária da CONITEC;

O erro identificado ao vivo durante reunião do plenário da CONITEC foi corrigido no relatório final. Contudo, o material solicitado para conferência das reuniões e processos não foi disponibilizado conforme anteriormente se descreveu na presente Nota Técnica. Alguns membros da CONITEC expressaram preocupação com a possibilidade de erros adicionais que porventura não tenham sido identificados.

5.11 Potencial fragilidade na transparência dos processos

Os signatários do Ofício nº 228/2021/DEGTS/SGTES/MS apontam ainda alguns elementos que contribuíram para possível ausência de transparência, em contradição com o que prezam publicações metodológicas do próprio Ministério da Saúde:

Negligência do pleno cumprimento a alguns dos dispostos no Capítulo 5 da publicação “Diretrizes Metodológicas – Elaboração de Diretrizes Clínicas”, publicado pelo Ministério da Saúde em 2020, em sua página 51, que trata das condições das reuniões:

- (...) enviar previamente, a todos os membros, o material a ser discutido nas reuniões, como um breve informe e referências sobre a metodologia a ser utilizada para evidências acerca das questões de pesquisa e agenda de trabalho;
- iniciar a reunião com apresentação da agenda de trabalho e das pessoas que compõem o grupo (Comitê Gestor, Grupo Elaborador e Painelistas);
- declarar os conflitos de interesse – ver tópico sobre Declaração de conflitos de interesse;
- considerar tempo por questão (1 a 2 horas). A primeira questão a ser discutida é a mais demorada devido à inexperiência ou a questões de alinhamentos internos do grupo. Assim, sugere-se iniciar com a questão considerada menos complicada e com opiniões convergentes. A carga horária dos painéis de recomendação dependerá de quantos tópicos/questões a diretriz irá abordar;
- deixar clara a função dos membros, como coordenador e vice coordenador (*chair* e *co chair*). O coordenador deve garantir equilíbrio e foco nas discussões, interrompendo, se necessário, e solicitando considerações de participantes específicos (por exemplo, uma parte interessada que não tenha se manifestado);
- a descrição da função de cada membro foi abordada no tópico Membros e atribuições do grupo elaborador;
- registrar ata da reunião com todas as informações e considerações acerca das recomendações; considerar gravação de áudio;
- realizar avaliação referente ao grau de satisfação com a reunião.

Foram omitidos os documentos orientadores dos trabalhos e ao conteúdo desenvolvido (conforme e-mails e relatos de membros convidados, um dos quais solicitou seu desligamento do Grupo Elaborador, em função da identificação do problema e posterior persistência pelo grupo, presumivelmente disponível em gravações das reuniões, atas e transcrições, que podem ser analisadas).

Decisões tomadas a partir de votações de materiais já prontos, considerando maioria simples, para definição de aspectos críticos relativos à seleção e síntese das evidências, sem a devida e transparente participação de todos nas discussões dos aspectos técnicos relevantes, que envolvem busca, seleção, análise crítica, extração de dados dos estudos, interpretação correta do corpo da evidência e conclusões. Afinal, ciência não se faz por maioria (consenso); ela não é um sistema democrático ou político.

Em 12 de novembro de 2021, foi encaminhado o Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS (SEI nº 0023795427) à diretoria do DGITIS/MS com a seguinte solicitação:

Com os meus cordiais cumprimentos, solicito acesso às atas, vídeos e transcrições das reuniões do grupo elaborador das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19 realizadas pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia e Insumos Estratégicos.

Solicito ainda as atas das reuniões do grupo elaborador e, posteriormente, das reuniões com a subcomissão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas da CONITEC para elaboração e avaliação das Diretrizes Brasileiras de Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, apresentados à plenária da CONITEC em reunião extraordinária ocorrida no dia 21/10/2021.

O pedido foi reiterado por meio do Ofício nº 241/2021/DEGTS/SGTES/MS (0024208344):

Com os nossos cordiais cumprimentos, reiteramos a solicitação de acesso às atas, vídeos e transcrições das reuniões do grupo elaborador e das respectivas reuniões com a subcomissão de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas, relativos às Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, apresentados à plenária da CONITEC na 6a reunião extraordinária realizada no dia 21/10/2021.

Tendo em vista que o Ofício 226 (0023795427) foi encaminhado no dia 12 de novembro de 2021, por aplicação analógica da Lei nº 9.784/1999, em seu art. 24, a requisição deveria haver sido atendida em cinco dias, prorrogáveis por igual período. Ademais, considerando a complexidade e fragilidade do processo em tela, a não apresentação com antecedência da documentação requisitada compromete a transparência e a qualidade técnica da análise e discussão da matéria, já que era de suma importância que a documentação pudesse ser estudada previamente à realização da reunião de avaliação final do relatório em comento, que está prevista para ocorrer no dia 07 de dezembro, isto é, amanhã.

Em resposta, foi enviado despacho no dia 06 de dezembro de 2021 ao DGITIS (Processo SEI 25000.167288/2021-65):

Cabe ressaltar que os vídeos das reuniões, sejam do GE ou da Subcomissão, são registros do conteúdo técnico discutido e não são publicados e nem disponibilizados para os participantes, servindo apenas para eventual consulta.

Sendo assim, a disponibilização de tais materiais atentaria à preservação da privacidade, opiniões e posicionamentos de cada indivíduo nas reuniões, vez que os participantes não autorizaram expressamente a divulgação dos vídeos.

O material do qual resultou o trabalho desses dois grupos técnicos foi substanciado em formato de relatório técnico, conforme previsão legal e nos moldes das Diretrizes Metodológicas: Elaboração de Diretrizes Clínicas do Ministério da Saúde. O tema está em avaliação pela Conitec, instância à qual cabe aprovar ou rejeitar, fundamentadamente.

Diante de todo o exposto, fundamentando-se na proteção do direito de privacidade e imagem estendidos aos profissionais voluntários que atuaram na construção do referido documento, entende-se pelo indeferimento do pleito.

Em tréplica, foi encaminhado à DINTEG/MS e à SCTIE/MS o Ofício nº 243/2021/DEGTS/SGTES/MS (SEI nº 00244128100), ressaltando a necessidade de transparência e o papel institucional dos membros da CONITEC e da prerrogativa de analisar os materiais produzidos:

Trata-se do Despacho DGITIS/SCTIE/MS (0024152692), dessa procedência, por meio do qual indeferiu-se o acesso ao membro da CONITEC ora signatário às atas, vídeos e transcrições de reuniões, fundamentando-se na proteção do direito de privacidade e imagem estendidos aos profissionais voluntários que atuaram na construção do relatório técnico em questão.

De arranque, cabe inicialmente observar que o Plenário da CONITEC, conforme art. 8º do Regimento Interno da CONITEC, é composto por 13 membros, sendo um deles a Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES), que tem como titular o ora solicitante de acesso às atividades executadas pelas subcomissões técnicas, que está vendo seu direito ser violado.

Incumbe analisar o direito à privacidade e imagem de profissional voluntário em reuniões no âmbito da Administração Pública Federal para elaboração de documento técnico. Ora, os vídeos e atas de reuniões a que se pretende ter acesso não dizem respeito à intimidade ou vida privada dos profissionais ali envolvidos, mas

sim de seus posicionamentos técnicos sobre determinados temas científicos de alto interesse público, uma vez que fazem parte do procedimento legal de aprovação da PCDT voltada ao tratamento das infecções por covid-19 no SUS, o que claramente impactará milhões de brasileiros. Tamaña é a relevância pública e social do tema que o mesmo foi conduzido a audiência pública, a fim de que a população se manifestasse a respeito.

Dispõe o Regimento Interno da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), em seu art. 3º, § 1º que a regra é a de que os atos da CONITEC serão públicos, ressalvados os protegidos por sigilo, nos termos da lei.

Desse modo, imperioso questionar que fundamentação legal escusaria a regra de publicidade na qual teria se amparado a DGITIS/SCTIE/MS para determinar o indeferimento de acesso aos atos da CONITEC (atas e vídeos de reuniões).

Ademais, conforme art. 13, parágrafo único, do referido Regimento, "As atividades executadas pelas subcomissões técnicas serão enviadas ao Plenário com trâmite pela Secretaria-Executiva".

Inclusive o próprio Despacho do DGITIS/SCTIE/MS (0024152692) informa que os vídeos são registros de conteúdo técnico, ou seja, não se trata de conteúdo particular e ainda, que servem apenas para "eventual consulta". Ora, como será feita a eventual consulta se o material não for disponibilizado para tal? O que se requer é, exatamente, realizar a consulta dos mesmos!

No que tange à ausência de apresentação das atas das reuniões, destaca-se o descumprimento ao art. 34 do Regimento Interno da CONITEC, tendo-se em conta que todas as reuniões do Plenário deverão ser registradas em atas.

Cabe ainda avaliar o equívoco do indeferimento do pleito à luz da Lei de Acesso à Informação, que dispõe já em seu art. 1º, parágrafo único, inciso I, que os "órgãos públicos integrantes da administração direta dos Poderes Executivo, Legislativo, incluindo as Cortes de Contas, e Judiciário e do Ministério Público" subordinam-se ao regime da LAI.

Nesse sentido, a LAI deverá ser observada para os fins de conceder ou não o acesso às atas, reuniões e vídeos solicitados por meio do Ofício nº 226/2021/DEGTS/SGTES/MS (0023795427) e reiterados por meio do Ofício nº 241/2021/DEGTS/SGTES/MS (0024208344).

Importante destacar que para os efeitos da LAI, considera-se como informação sigilosa "aquela submetida temporariamente à restrição de acesso público em razão de sua imprescindibilidade para a segurança da sociedade e do Estado", art. 4º, inciso III. Tendo em vista que a divulgação das informações constantes das atas, reuniões e vídeos solicitados não afetarão a segurança da sociedade e do Estado, haja vista tratar-se de informações técnicas para elaboração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas - os quais serão, por sua própria natureza, publicizados - não assiste razão para tratar quaisquer informações do processo administrativos como sigilosas.

A delimitação de segurança da sociedade ou do Estado, consta taxativamente dos incisos do art. 23 da LAI, e o acesso solicitado por meio dos supramencionados Ofícios não infringe nenhum dos incisos, não sendo razoável a negativa de acesso exarada no Despacho DGITIS/SCTIE/MS (0024152692).

Imperioso frisar que, qualquer cidadão interessado poderá apresentar pedido de acesso a informações, conforme disposto no art. 10 da LAI. Ocorre que, no presente caso, trata-se de um membro titular da própria CONITEC, que também participou das aludidas reuniões, e deve ser compreendido como autoridade pública que necessita do acesso, visando qualificar seu juízo sobre a matéria técnica, a metodologia e o processo adotados para a elaboração de relatórios e conclusões.

Ora, se agente público com evidente interesse na matéria não puder ter acesso ao objeto do pleito, deverá ainda ser observado o disposto no art. 28 da LAI, para que a negativa contenha o assunto sobre o qual versa a informação, o fundamento da classificação de sigilo, a indicação do prazo de sigilo, bem como a identificação da autoridade que a classificou.

Ainda, para respeitar o art. 7º, § 4º da LAI, a negativa de acesso às informações sem fundamentação sujeitará o responsável às medidas disciplinares, nos termos do art. 32 da referida Lei.

Assim, retornem-se os autos à Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde, para análise e manifestação, com cópia para a Diretoria de Integridade - DINTEG deste Ministério, para ciência e tomada de providências que julgar cabíveis.

As decisões na CONITEC dependem do trabalho realizado tanto pelo Grupo Elaborador convidado quanto pela Subcomissão. Compreende-se que agentes públicos devem agir dentro das prerrogativas éticas do cargo, e que não houve solicitação formalizada para divulgação do material ao público geral em nenhum momento. Outrossim, houve pedido do material das reuniões após constatação de erro no material produzido durante a 6ª reunião extraordinária da CONITEC de 21 de outubro de 2021 (*Internet*, <https://www.youtube.com/watch?v=vUAtGcyS4bE>) para esclarecimentos potencialmente pertinentes ao processo decisório dos membros representantes do Ministério da Saúde, elementos esses capazes de subsidiar o voto de membros do Plenário.

A própria metodologia GRADE preza a máxima transparência dos processos como critério de qualidade e impessoalidade do trabalho executado, dentro de um processo cooperativo e de caráter interprofissional e multidisciplinar.

O painel das diretrizes e grupos de apoio (por exemplo, metodologista, economista de saúde, equipe de revisão sistemática, secretaria de apoio administrativo) trabalham de forma colaborativa, informados por meio do envolvimento do consumidor e das partes interessadas. Eles geralmente se reportam a um comitê de supervisão ou conselho que supervisiona o processo. Por exemplo, ao decidir como envolver as partes interessadas desde o início para a definição de prioridades e seleção de tópicos, o grupo da diretriz também deve considerar como o desenvolvimento de relacionamentos formais com as partes interessadas permitirá a disseminação e implementação eficazes para apoiar a adoção da diretriz. Além disso, as considerações de organização, planejamento e treinamento abrangem todo o projeto de desenvolvimento das diretrizes, e etapas como documentar a metodologia utilizada e as decisões tomadas, bem como considerar os conflitos de interesse que ocorrem ao longo de todo o processo (Schünemann, 2013).

Ademais, o próprio GRADE foi elaborado para superar limitações metodológicas para a análise de evidências então existentes, entre elas, a própria questão da transparência.

A abordagem GRADE foi desenvolvida para superar essas deficiências dos sistemas de classificação anteriores. As vantagens do GRADE sobre outros sistemas de classificação incluem:

- Desenvolvido por um grupo amplamente representativo de desenvolvedores de diretrizes internacionais;
- Separação clara entre julgar a confiança nas estimativas de efeito e força das recomendações;
- Avaliação explícita da importância dos resultados das estratégias alternativas de gestão;
- Critérios explícitos e abrangentes para rebaixar e melhorar a qualidade das classificações de evidências;
- Processo transparente de passagem de evidências para recomendações;
- Reconhecimento explícito de valores e preferências;
- Interpretação clara e pragmática de recomendações fortes versus fracas para médicos, pacientes e formuladores de políticas;
- Útil para revisões sistemáticas e avaliações de tecnologia em saúde, bem como diretrizes (Schünemann, 2013).

Ao considerar a possibilidade de analisar o resultado apresentado do trabalho do Grupo Elaborador e da Subcomissão sem a devida transparência a ser provida pela disponibilização das gravações das reuniões de trabalho, potencialmente incorrendo em erro de julgamento, apreende-se a existência de aumento do risco administrativo e aumento do elemento de dúvida no processo decisório.

Considerando as atribuições da SCTIE, os elementos de integridade e transparência aqui descritos são considerados no processo decisório. Demais providências necessárias serão adotadas conforme atribuições da DINTEG e da Comissão de Ética Pública da Presidência da República (CEP-PR).

5.12 Falta de consenso no plenário da CONITEC para as Diretrizes Ambulatoriais

Na primeira avaliação das Diretrizes Ambulatoriais pelo plenário da CONITEC, houve empate entre recomendar ou não recomendar as Diretrizes, em votação na qual a Secretaria Executiva da CONITEC representada pela Diretora do DGITIS/SCTIE votou a favor das Diretrizes. Contudo, por um voto a mais, optou-se por enviar essas Diretrizes à Consulta Pública.

Dos cinco membros representantes do Ministério da Saúde que votaram pela não recomendação, todos votaram contra envio à Consulta Pública por diversas razões, entre elas a identificação de um erro de inserção de dados identificados durante a reunião em uma das tecnologias e, conseqüentemente, pelo risco de existirem outros erros que porventura tenham passado sem a devida identificação e correção.

Após a Consulta Pública, as Diretrizes Ambulatoriais foram aprovadas por sete (7) votos contra seis (6), votando novamente a Secretaria Executiva da CONITEC, que geriu o processo, a favor dessas Diretrizes. O voto da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS) foi reiterado por meio do Secretário da pasta no Despacho SEI nº 0024765173.

Conclui-se que não houve consenso do plenário, embora tenha havido maioria simples após a realização de Consulta Pública.

6. ELEMENTOS BIOÉTICOS DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

6.1 Beneficência em tempos de crise

A beneficência se traduz pelo dever de ajudar o próximo e promover seus legítimos interesses (Beauchamp, 2019). Nesse sentido, é imperativo abordar o tratamento de uma perspectiva ampla e integrada, incluindo a prospecção de ações em prevenção secundária ou terciária, tratamento específico da doença quando instalada e de prevenção primária, isto é, imunização e outras medidas preventivas.

Reduzir a proporção de pacientes infectados que necessitam de internação hospitalar ou que infelizmente acabam morrendo é obrigação de qualquer ação terapêutica no combate à covid-19. Mesmo com a possibilidade de obter uma forma de prevenção primária eficaz por meio de imunização (vacina) ou de medidas não medicamentosas, permanece a necessidade do diagnóstico rápido e de iniciar o tratamento o quanto antes em pacientes com a doença, principalmente se forem de grupo de risco. Ações em determinado nível de prevenção não dispensam ou tampouco evitam a adoção de medidas diversas nos demais níveis.

O diagnóstico tardio e, conseqüentemente, o início tardio de um tratamento, podem resultar em comprometimento sistêmico maior pela doença e pior prognóstico. Aumentar ao máximo a chance de sobrevivência do indivíduo e promover sua autonomia e qualidade de vida são objetivos essenciais de um esforço terapêutico que promove o bem do paciente de forma sistêmica. No cenário científico atual, não há justificativa para orientar o paciente a suportar a doença e procurar atendimento somente quando apresentar um sintoma de gravidade, que é a dispnéia (falta de ar).

Não há consenso acerca do tratamento, mas existem diversas propostas de combinações de fármacos embasadas em achados de pesquisas em todo o mundo, com diferentes níveis de evidência e qualidade. Portanto a oportunidade do encontro terapêutico não deve ser negligenciada ou suprimida (Angotti Neto, 2021).

Da perspectiva de beneficência, portanto, a possibilidade de elaborar orientações quanto ao possível tratamento farmacológico, além dos demais tipos de atos médicos terapêuticos, está justificada.

O ponto de discussão é se, de fato, as Diretrizes Terapêuticas formuladas atendem à necessidade de promover máxima beneficência à população brasileira.

Algumas possibilidades de intervenção terapêutica, como a profilaxia pré-exposição (prevenção primária), não foram avaliadas nas Diretrizes Ambulatoriais.

Os pacientes adultos no contexto ambulatorial com infecção ativa por SARS-CoV-2 diagnosticada ou suspeita são a população alvo destas recomendações. Não serão considerados: pacientes que estão em fase aguda, com complicações tardias da doença; estudos que analisaram profilaxia para covid-19; pacientes com infecção assintomática por SARS-CoV-2; pacientes em uso de oxigênio suplementar; e gestantes (Brasil, 2021).

Compreende-se ter havido um escopo restrito delineado pelo Grupo Elaborador, optando-se por não incluir propostas de profilaxia medicamentosa, embora a temática seja de interesse à saúde pública, tendo sido alvo de análise, inclusive, por uma das instituições representadas no Grupo Elaborador, como se observa em material publicado pela Associação Médica Brasileira (*Internet*, <https://amb.org.br/wp-content/uploads/2021/07/IVERMECTINA-NA-COVID-19-FINAL-07.07.2021.pdf>).

Por outro lado, prezando a beneficência aos pacientes, dados mais recentes sugerem possível efeito no uso profilático de medicamentos (Kerr, 2021; Kerr, 2022). Esse fato indica a necessidade de se considerar a profilaxia pré-exposição e pós-exposição em futuros esforços de elaboração de Diretrizes Terapêuticas ou instrumentos similares.

A evolução do cenário científico desde o início da pandemia foi intensa e, muitas vezes, pouco previsível. Publicar Diretrizes Terapêuticas com recomendações desatualizadas ou de metodologia incompatível com o uso das mais diversas evidências científicas que possam beneficiar o paciente não constitui cenário ideal e pode, inclusive, inibir o incremento do benefício que muitos profissionais e gestores da saúde já propiciam, como apresentado em Audiência Pública quanto a dose de corticoide e anticoagulantes, o que depois foi reforçado e academicamente demonstrado por novas publicações científicas (ver a seção 3.3 desta Nota Técnica).

Compreende-se que Diretrizes Terapêuticas de regra são elaboradas e publicadas no contexto de doenças já conhecidas e com medicamentos já registrados e incorporados. As dificuldades aqui apresentadas podem fragilizar qualquer tentativa de elaborar Diretrizes Terapêuticas, independente do mérito específico do material produzido.

Conclui-se que as Diretrizes Terapêuticas em comento incorrem no risco de não promover a máxima beneficência no atual contexto de incertezas e contínuo avanço do conhecimento científico acerca da COVID-19.

6.2 Não-Maleficência e medicamentos antigos e novos

O princípio da Não-Maleficência preza evitar efeitos adversos ou situações de exposição do paciente a riscos. Em qualquer intervenção terapêutica, seja ela de ordem medicamentosa ou não medicamentosa, pode-se ter resultados inesperados e indesejados, seja por meio da utilização de doses inadequadas (uso excessivo) ou de efeitos adversos ainda não conhecidos no caso de medicamentos novos.

Dessa forma, iniciativas com o objetivo de difundir informações úteis à segurança do paciente e à saúde sempre são pertinentes.

Medicamentos de uso antigo, como cloroquina, hidroxicloroquina, dexametasona, azitromicina, ivermectina e nitazoxanida têm seu perfil de segurança e dados farmacocinéticos e de farmacodinâmica conhecidos há décadas. Contudo, se utilizados de forma errônea, podem gerar efeitos colaterais e têm o potencial de piorar o quadro de um paciente já debilitado. Dessa forma, é necessário garantir acesso à informação para que o uso de determinados medicamentos seja mais seguro, evitando impactos ainda maiores da pandemia sobre o sistema de saúde.

Há décadas, determinados fármacos têm sido usados por milhares de pessoas em todo o mundo, não só para condições inflamatórias, mas em alguns casos também para doenças virais, mesmo com níveis de evidência abaixo do máximo – como também ocorre com grande parte das terapêuticas medicamentosas utilizadas em medicina (...).

Cabe enfatizar que a preocupação com a segurança do paciente deve ser sempre reforçada pela ênfase no atendimento médico adequado, incluindo anamnese, exame físico e, conforme juízo clínico, exames complementares.

As Diretrizes Terapêuticas Hospitalares e Ambulatoriais, mesmo que não aprovadas como instrumento administrativo específico ao discutir temas da assistência farmacêutica, já foram publicamente expostas e podem servir como recurso adicional de caráter acadêmico.

Ademais, a expressão de informações equivocadas ou dúbias, como a afirmação peremptória de que não existem evidências clínicas acerca de possível eficácia ou efetividade no uso de determinados medicamentos acrescenta risco à potencial confusão na interpretação das Diretrizes Terapêuticas, além de extrapolar o que pode ser afirmado pelo método utilizado na confecção do instrumento, sendo mais veraz a afirmação de que não há evidências científicas suficientes, conforme a metodologia adotada pelo Grupo Elaborador, para que se justifique determinada recomendação conforme o juízo da maioria do próprio grupo.

6.3 Justiça e acesso

O Grupo Elaborador das Diretrizes Ambulatoriais comunica, por diversas vezes, que, apesar de não poder descartar benefícios no uso de determinadas tecnologias e de o medicamento ser relativamente seguro, não há evidência suficiente para indicar uso de rotina (ivermectina, nitazoxanida, colchicina) (Brasil, 2021).

Ressalta o Grupo Elaborador:

Como aspecto positivo, diversas terapias ineficazes foram descartadas, de forma a promover a economia de recursos com o abandono de seu uso, como o caso da azitromicina e da hidroxicloroquina. Sobre a questão de custos, em termos de saúde pública, é importante salientar que, em um cenário de epidemia, a alocação de recursos deve ser priorizada para intervenções com maior certeza de benefício, como o caso de equipamentos de proteção individual, vacinas, intervenções para o suporte ventilatório dos pacientes e terapias medicamentosas com efetividade comprovada. Deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para responder as demandas da sociedade (Brasil, 2021, p. 30-31)

Essa preocupação com otimização da distribuição de recursos, por definição escassos diante de demandas virtualmente ilimitadas, é típica do princípio da justiça. Também há outros elementos pertinentes a serem considerados.

Ao lado da não maleficência, a justiça é um dos mais proeminentes princípios na esfera pública, orientada para resolver problemas com foco em ações de caráter coletivo, que englobem expressões e conceitos como equidade, mérito e prerrogativa. A injustiça, de forma oposta, compreende ato injusto ou de omissão que nega às pessoas benefício a que têm direito ou falha em distribuir algo de forma equânime.

Considerando o cenário atual, o tratamento precoce ocorre de forma regular em determinados serviços públicos ou privados, porém cidadãos que dependem exclusivamente dos cuidados do Sistema Único de Saúde (SUS) podem estar sendo privados dessa possibilidade por decisões administrativas restritivas. Não permitir a prescrição e a dispensação de tais medicamentos no SUS pode atentar contra princípios de equidade e integralidade, configurando falha no que se convencionou chamar de justiça distributiva.

[Esta (...) se refere a uma distribuição justa, equitativa e apropriada no interior da sociedade, determinada por normas justificadas que estruturam os termos de cooperação social. Seu domínio inclui políticas que repartem diversos benefícios e encargos, como propriedades, recursos, taxas, privilégios, oportunidades, distribuição de comida, serviços jurídicos e serviços como sujeito de pesquisa (Angotti, 2021).

Investimentos em insumos prioritários e já estabelecidos no âmbito regulatório e administrativo, como equipamentos para cuidados intensivos e agentes imunizantes, já foram estabelecidos pelas diversas esferas governamentais e por agentes privados em hospitais por todo o Brasil. A priorização de recursos já está feita, portanto. Tal medida na esfera da saúde pública não impediu o Governo Federal de investir em diversas outras frentes de apoio à população diante de uma crise que extrapola a questão da assistência à saúde. Houve apoio financeiro para promover o sustento das famílias e evitar a perda de empregos, por exemplo.

A priorização de recursos – já executada – não constitui obstáculo à tentativa de prezar também os princípios da beneficência e da autonomia, respeitando a prerrogativa profissional de, em conjunto com o paciente, estabelecer um plano terapêutico individualizado.

O alerta de que “deve ser estimulado o tratamento de pacientes mediante protocolos de pesquisa de estudos com delineamento adequado e potencial para responder as demandas da sociedade” é importante, e diversos investimentos em pesquisa têm ocorrido com apoio do Governo Federal desde o início da pandemia, no âmbito de diversas agências e ministérios.

Contudo, também por uma questão de justiça e beneficência, a oportunidade de cuidar dos pacientes e, possivelmente, atuar para salvar suas vidas, é única e fugaz, caminhando em um tempo diferente do tempo necessário para que se chegue às máximas evidências que justifiquem adotar uma ação como política pública que conte formalmente com Diretrizes Terapêuticas.

Ademais, a adoção de uma medida já prioritária, como a vacinação, em nada deve impedir ou prejudicar a adoção de medidas adicionais em outros momentos da história natural da doença, promovendo uma visão abrangente da assistência e do indivíduo, inclusive quanto aos determinantes sociais das doenças.

Ao se demandar a elaboração das Diretrizes Terapêuticas, elementos como oxigenioterapia, intubação orotraqueal e sedação já contavam com larga experiência em cenários diversificados, e técnicas foram adaptadas à realidade dos pacientes com COVID-19. Contudo, mesmo que houvesse uma expectativa inicial de incorporação de medicamentos específicos para COVID-19 no âmbito da Assistência Farmacêutica no SUS, o fato não se concretizou e no presente momento não há fluxo de atendimento farmacológico específico com dispensação de medicamentos prevista pelo SUS.

Com a eventual incorporação de uma opção terapêutica específica para COVID-19, compreende-se que um novo esforço atualizado de confecção de Diretrizes Terapêuticas poderá ser feito, em caráter obviamente emergencial, contendo os elementos típicos que auxiliarão na assistência de qualidade ao paciente envolvendo questões diagnósticas, preventivas, prognósticas e terapêuticas com atenção aos diferentes grupos de pacientes.

A eventual não aprovação de Diretrizes Terapêuticas Ambulatoriais que não estabelecem nem um tratamento e nem um fluxo assistencial específicos, portanto, não incorre em falha de distribuição equânime de recursos à população.

Considerando o cenário atual, o tratamento precoce ocorre de forma regular em determinados serviços públicos ou privados, porém, cidadãos que dependem exclusivamente dos cuidados do Sistema Único de Saúde (SUS) podem estar sendo privados dessa possibilidade por decisões administrativas restritivas. Não permitir a prescrição e a dispensação de tais medicamentos no SUS pode atentar contra princípios de equidade e integralidade, configurando falha no que se convencionou chamar de justiça distributiva (Angotti Neto, 2021).

Nas audiências públicas, manifestações de profissionais e gestores da saúde demonstraram que comunidades tiveram acesso a opções terapêuticas em caráter *off-label* mediante a preocupação de oferecer todos os recursos possíveis na tentativa de salvar vidas. Como já foi esclarecido na presente Nota Técnica, experiências exitosas na gestão em saúde pública, mesmo antes do surgimento de evidências que cumprissem as rigorosas exigências para confecção de um instrumento administrativo como as Diretrizes Terapêuticas, tiveram e ainda têm o potencial de salvar vidas por meio de ofertar o acesso de medicamentos à população em um contexto que respeita o conjunto dos princípios profissionais e bioéticos.

Perante as evidências presentes em um cenário emergencial, com uma doença potencialmente letal e capaz de gerar enorme impacto no sistema de saúde e na qualidade de vida, não fornecer meios assistenciais minimamente equitativos, informando e permitindo o tratamento precoce para todos que assim desejarem, pode configurar injustiça (Angotti Neto, 2021).

Diretrizes Terapêuticas que acrescentam risco de má compreensão, possuem fragilidades de transparência e que podem se sujeitar à má utilização jurídica ou administrativa com o intento de inibir a autonomia profissional, em um ambiente politicamente conturbado, podem servir de instrumento de injustiça e iniquidade no âmbito do SUS.

Como instrumento administrativo, as Diretrizes concluem apenas pela não recomendação de fármacos específicos, mas, como orientação geral, incorrem em riscos aos princípios bioéticos que devem ser ponderados com a devida cautela.

Conclui-se que as presentes Diretrizes Terapêuticas não atendem ao princípio da justiça de forma satisfatória no presente cenário, como se requer desse instrumento administrativo.

6.4 Autonomia e respeito ao paciente e ao profissional

Em termos de autonomia, visando sempre ao bem do paciente e ao aproveitamento da oportunidade de salvar vidas que é imperativo na prática médica profissional, há que se falar em uma cooperação de princípios no âmbito tanto do tratamento ambulatorial – que não é sinônimo de tratamento precoce na metodologia adotada na formulação das Diretrizes – quanto do hospitalar.

Diante da autonomia do médico para praticar a medicina baseada nas melhores evidências científicas disponíveis e em preceitos éticos focados no bem do paciente e na experiência profissional, o princípio do respeito pelo paciente evoca a possibilidade de prescrever o tratamento precoce, mesmo que ainda não haja um protocolo de caráter estável.

Apresentar as possibilidades de terapias em uso e estudo é elemento de uma consulta médica tecnicamente adequada. Portanto, diante do risco de morte de um paciente, afirmar que não há evidências sobre o tratamento precoce configura lacuna de informação e coloca em risco o desfecho do atendimento médico, restringindo o esclarecimento necessário para uma tomada de decisão consciente e responsável por parte do paciente e do médico.

O cuidado em saúde deve considerar evidências de diversos níveis, prezando pelo maior benefício possível ao paciente em um contexto de redução máxima de riscos. Assim, informar adequada- mente o paciente sobre as possibilidades terapêuticas existentes com base nos diversos níveis de evidência consiste em boa prática médica, sendo um direito inalienável de quem recebe assistência médica, de necessário reconhecimento para o devido respeito à dignidade humana. Negligenciar o estudo direto da literatura científica no contexto atual pode configurar desrespeito ao verdadeiro conceito de autonomia e o que este implica: o esclarecimento que precede o plano terapêutico a ser adotado e o consentimento para sua aplicação.

O preceito de respeito pelo paciente, afirmado no Relatório Belmont e formalizado posteriormente pelo princípio bioético da autonomia – compreendida como o governo de si mesmo, livre tanto de interferências controladoras por parte de outros quanto de limitações pessoais que impeçam a expressão de escolhas –, é um elemento essencial da ética médica. Ele é demonstrado pela liberdade do médico para prescrever a terapia que julgar apropriada, desde que amparado pelo aceite do paciente e pelas melhores evidências disponíveis no momento do ato médico, utilizando todos os recursos possíveis para o bem do paciente.

De fato, o cenário atual é extremamente complexo e problemático em termos sanitários, científicos, econômicos e políticos. Todavia, em face das evidências provisórias, não é recomendável proibir arbitrariamente a prescrição de medicamentos em doses seguras diante de uma pandemia com potencial letal. Pelo contrário, preza-se o respeito a uma das manifestações éticas mais consagradas da medicina: quando procedimentos comprovados não existem ou forem

ineficientes, o médico pode recorrer a intervenções não comprovadas que em seu julgamento ofereçam a esperança de salvar a vida, reestabelecer a saúde ou aliviar o sofrimento (Angotti Neto, 2021).

O atual cenário de inadequada politização do tema incorre em risco de má compreensão e má utilização jurídica e política de eventuais Diretrizes Terapêuticas em relação ao tratamento medicamentoso. Daí o rigor que se faz necessário na presente análise e o receio de má utilização no sentido de coibir ou precarizar a autonomia profissional dos médicos brasileiros.

Em termos de regulação, pré-requisito para que se discuta o acesso, há assimetria óbvia entre propostas hoje em análise. Um estudo clínico de excelência, capaz de atender às rigorosas exigências de agências reguladoras de excelência reconhecida internacionalmente como a ANVISA, no Brasil, costumam necessitar de centenas de pacientes em Fase III de pesquisa ou, no caso de um tratamento em fase inicial da doença, no qual há necessidade de maior amostragem para alcançar poder estatístico adequado, de milhares de pacientes. Cada paciente pode alcançar um custo de US\$ 50.000,00 em um protocolo de grande qualidade. Medicamentos sem patente e sem expectativa real de retorno aos investimentos da indústria farmacêutica, dificilmente superarão essa fase regulatória que, até o presente momento, deve preceder à avaliação pela CONITEC com vistas à sua recomendação favorável ou desfavorável à sua incorporação no SUS.

Embora seja prevista a incorporação de medicamentos em caráter *off-label* em condições muito específicas e por meio de um rito diferenciado, com análise e liberação pela ANVISA, a exigência de qualidade das evidências se mantém e a própria agência não tem concordado em analisar as deliberações da CONITEC que lhe foram enviadas quanto a este tema, como deixa claro o Parecer nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU:

e) a título informativo, adverte-se, contudo, que atualmente a Anvisa não vem atendendo às solicitações do Ministério da Saúde fundadas no art. 21 do Decreto nº 8.077, de 2013, com esteio em alegações de impedimentos técnicos e interpretação jurídica restritiva, fato que tem inviabilizado o uso *off label* de medicamentos no SUS. Entende-se que tal situação deve ser ponderada pelos setores técnicos e autoridades da Pasta em eventual solicitação a ser realizada considerando-se também a sugestão emitida no âmbito da Advocacia-Geral da União de se avaliar o estreitamento da cooperação com a Agência para dar resolutividade à situação narrada, inclusive com possível auxílio da Câmara de Mediação e de Conciliação da Administração Federal;

Conclui-se que a publicação das Diretrizes Terapêuticas apresenta potencial risco ao exercício adequado da profissão médica pela possibilidade de interferência na autonomia.

6.5 Responsabilidade em tempos de grandes incertezas e o valor da vida humana

A responsabilidade é um dos princípios de maior necessidade e pertinência em situações de grande risco e baixa previsibilidade, ditando a cautela nos atos administrativos, principalmente em termos de saúde pública. Quanto ao tratamento precoce, tratado em parte nas Diretrizes Ambulatoriais, algumas observações são pertinentes.

A responsabilidade dita uma necessidade de cautela diante de eventos inéditos e atitudes potencialmente irreversíveis. É um princípio que considera a impossibilidade de prever completamente os resultados de ações em um contexto de incerteza.

As diversas formas de tratamento precoce em estudo para covid-19 incluem medicamentos muito conhecidos pela comunidade terapêutica, de uso mais recente ou ainda em estudo (...). Assim, utilizar doses bem conhecidas e recomendadas e preconizar o uso em fase inicial da doença, quando a probabilidade de dano sistêmico inflamatório ainda é pequena e o corpo está mais propenso a reagir à doença de forma eficaz, reforçam o elemento de responsabilidade do tratamento precoce.

Da perspectiva administrativa da saúde pública e das políticas públicas de saúde, o tratamento precoce não apresenta inovação substancial, desde que abordado por meio de notas informativas, pareceres e manuais. Isso é mais um elemento a reforçar o princípio da responsabilidade, avocando a continuidade em termos de ação administrativa no âmbito do Poder Executivo e de autarquias, como o CFM (Angotti, 2021).

Ressalta-se que, mesmo abordado por meio de manuais e notas informativas, o tratamento em fase de replicação viral, comumente chamado pelo nome de tratamento precoce ou, em parte, abrangido pela proposta de avaliação de tratamento ambulatorial, sofreu grande fragilização jurídica pelo contexto político que se assomou sobre a realidade de nosso país, como expresso pelo Parecer nº 00805/2021/CONJUR-MS/CGU/AGU:

f) considerando os diversos precedentes de lide no âmbito do poder judiciário e dos órgãos de controle, reputa-se haver elevada insegurança jurídica e alto potencial de questionamento em relação à conduta de elaboração de orientações de tratamento de doenças e agravos ainda não incorporados formalmente pelo SUS, qualquer que seja a denominação do documento;

Conclui-se que as Diretrizes Terapêuticas apresentam grande risco jurídico para a administração pública, considerado o conturbado contexto político.

6.6 Prudência diante do caráter provisório e evolutivo da ciência

Virtudes de crucial importância para a prática profissional da medicina e para a gestão em saúde pública em momento de grande crise e sofrimento em âmbito global são, sem dúvida, a humildade, a consciência e a compaixão (Pellegrino, 1993).

Mesmo que se tenha questionado o por quê de Diretrizes não terem sido antes solicitadas à CONITEC, por meio da Arguição de Descumprimento de Preceito Fundamental nº 864, resta esclarecido que nenhum medicamento havia previamente sido incorporado e que, ao momento do pedido publicamente anunciado pelo Ministro de Estado da Saúde, havia a expectativa – posteriormente não concretizada – de que o cenário de incorporação tecnológica pudesse mudar.

Importa ressaltar também que as diversas áreas técnicas do Ministério da Saúde permanecem desde o início da pandemia em constante atividade, buscando soluções, difundindo orientações e executando ações pertinentes ao enfrentamento da pandemia de forma consciente e empática ao sofrimento da população brasileira.

O DIGITIS/SCTIE, mesmo que anteriormente não tenha produzido Diretrizes Terapêuticas específicas por não haver registro progressivo de medicamentos específicos para a COVID-19, manteve o constante monitoramento do horizonte tecnológico e participou ativamente da prospecção científica de soluções junto às demais áreas do Ministério da Saúde e instituições diretamente implicadas, como a ANVISA.

Oportunamente, foram pautadas as propostas de incorporação tecnológica e devidamente avaliadas pelo plenário da CONITEC com o fim de assessorar o processo decisório, como se observa ao consultar o portal dessa Comissão (*Internet*, <http://conitec.gov.br>).

Como já foi abordado na presente Nota Técnica, o entendimento da infecção pelo SARS-CoV-2 e de sua terapêutica evoluiu significativamente. Contudo, muitas soluções ainda são necessárias e restam muitas dúvidas, o que se configura como elemento normal diante da compreensão do significado da ciência e da compreensão de sua metodologia.

Deve-se manter a contínua análise das evidências que progressivamente se tornam disponíveis, com a parcimônia e a humildade necessárias à adequada aplicação da metodologia científica, sempre crítica na busca de refutações e constante aprimoramento. Citam-se novamente, dois trechos esclarecedores:

(...) não podem existir enunciados definitivos em ciência – não pode haver, em Ciência, enunciado insuscetível de teste e, conseqüentemente, enunciado que não admita, em princípio, refutação pelo falseamento de algumas das conclusões que dele possam ser deduzidas (Popper, 2013).

Todo trabalho científico é incompleto – seja ele observacional ou experimental. Todo trabalho científico é sujeito a ser prejudicado ou modificado pelo avanço do conhecimento. Isso não nos confere a liberdade para ignorar o conhecimento que já possuímos, ou para protelar a ação que parece ser necessária em determinado momento (Hill, 1965).

Todo esse esforço científico deve respeitar os princípios bioéticos e os valores do profissionalismo, que heroicamente estiveram presentes desde o início da crise por meio da ação dos médicos e demais profissionais da saúde, assistindo aos pacientes com excelência, compaixão, fidelidade, fortitude e justiça (Pellegrino, 1993), mesmo no mais incerto e arriscado cenário possível.

7. ELEMENTOS CONTEXTUAIS DAS DIRETRIZES TERAPÊUTICAS

7.1 Resultado das Consultas e Audiências Públicas Ambulatoriais e Hospitalares

Houve grande mobilização da sociedade durante o processo de Consulta Pública das Diretrizes Ambulatoriais. Todas as contribuições dadas às consultas públicas realizadas pelas Secretaria-Executiva da Conitec foram consideradas para avaliação final do Plenário.

Como já foi apresentado nesta Nota Técnica, em reuniões realizadas nos dias 12 e 13 de maio de 2021, o plenário da CONITEC deliberou em favor do relatório destinado a compor as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com COVID-19, doravante denominadas de “Diretrizes Hospitalares”, com recomendação preliminar favorável à publicação. De 18 a 27 de maio, essas Diretrizes foram disponibilizadas à Consulta Pública, a fim de coletar colaborações da sociedade. Foram recebidas 63 contribuições, sendo 59 (93,6%) dadas por pessoa física e 4 (6,4%), por pessoa jurídica.

Também se promoveu uma audiência pública, que trouxe colaborações de diversos agentes importantes no enfrentamento da pandemia, com dados que apontam para a efetividade de uma medida cuja eficácia não dispunha de estudo do maior nível hierárquico de qualidade de evidência, à época da elaboração das Diretrizes.

Na Ata da Audiência Pública nº 2/2021, a Sra. Maracy Andrade, Secretária Adjunta de Enfrentamento da COVID-19 do Estado do Amapá, informou o uso de diversos medicamentos em caráter *off-label* ou em doses diferentes das observadas nas Diretrizes. Evidências recentes mostram a eficácia no uso de doses maiores de anticoagulantes, quando antes havia somente sugestão de efetividade no uso de doses maiores de anticoagulantes (Spyropoulos, 2021). Esse exemplo demonstra a dinamicidade do cenário vivido durante a pandemia. Informações derivadas de observação e experiência profissional devem ser somadas aos elementos de evidências científicas disponíveis para a constante evolução de possíveis orientações.

Essa audiência pública, a segunda realizada em 2021, que se seguiu ao rito da CONITEC, foi chamada por orientação do Ministro de Estado da Saúde e consistiu em uma oportunidade de dialogar com a linha de frente, acrescentando elementos diversos às reflexões sobre tratamento medicamentoso de pacientes hospitalizados.

A consulta pública sobre as Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com COVID-19 esteve aberta pelo período emergencial de 10 dias, de 16 a 25 de novembro de 2021, e recebeu 20.258 contribuições. Todas as contribuições, tanto as técnico-científicas como os relatos de experiências, estão disponíveis no site da Comissão (20211126_CP_CONITEC_90_2021_Diretrizes_Brasileiras.pdf).

Em todos os temas tratados pela Conitec, espera-se mobilização social por partes interessadas. Associações de pacientes, indústria e profissionais da saúde costumam conchamar a sociedade a se manifestar, e, no caso específico das Diretrizes Ambulatoriais, observa-se que houve convite à manifestação de diversas partes.

Profissionais da saúde manifestaram-se em redes sociais promovendo a participação dos cidadãos brasileiros, orientando diversos posicionamentos.

Instituições às quais são afiliados membros do Grupo Elaborador, indicados pelas mesmas instituições a colaborarem com a formulação das Diretrizes Terapêuticas, incentivaram manifestações em favor do que produziram.

A Associação Médica Brasileira, a título de exemplo, manifestou publicamente o apoio integral às Diretrizes que ajudaram a construir, como se vê no portal oficial da instituição (<https://amb.org.br/cem-covid/amb-convida-comunidade-medica-e-cientifica-brasileira-a-se-manifestar-em-consulta-publica-sobre-o-tratamento-da-covid-2/>), e conchamou à manifestação por meio da Consulta Pública, inserindo um passo a passo de como contribuir:

A Associação Médica Brasileira convida a todos a contribuir registrando manifestação pessoal (pessoa física pelo CPF) ou institucional (sociedades médicas ou científicas pelo CNPJ), seguindo o passo a passo abaixo (...).

A Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia também se manifestou mobilizando a sociedade e defendendo a qualidade técnica das Diretrizes que contaram com sua colaboração (<https://sbpt.org.br/portal/consulta-publica-diretrizes-brasileiras-tratamento-medicamentoso-ambulatorial-covid/>).

Ademais, algumas entidades pressionaram para que o rito da Conitec fosse conduzido com celeridade, visando ao banimento de medicamentos utilizados em caráter *off-label* para Covid-19, como se pode observar em reportagens diversas (<https://g1.globo.com/saude/noticia/2021/11/09/entidades-cobram-que-ministerio-abra-consulta-publica-do-relatorio-que-mostra-ineficacia-do-kit-covid.ghtml>; <https://www.vidaeacao.com.br/sociedades-medicas-cobram-fim-do-kit-covid-ao-governo/>).

Cabe lembrar que não configuram como atribuições das Diretrizes Terapêuticas o banimento ou a autorização em PCDT de medicamentos em caráter *off-label*, sendo esta uma competência que extrapola a possibilidade de ação da CONITEC e do próprio Ministério da Saúde.

O próprio Conselho Nacional de Saúde (CNS), que tem assento no Plenário da Conitec e votou a favor do relatório, manifestou-se e solicitou que a sociedade também se manifestasse a favor do relatório, contra o uso dos medicamentos.

Todos são sempre bem-vindos a manifestar sua opinião, prezando os princípios da administração pública, com transparência e urbanidade.

No Relatório de Recomendação das Diretrizes Ambulatoriais, assim são descritos os resultados da Consulta Pública (Brasil, 2021, p.8):

A Consulta Pública no 90/2021, das Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, foi realizada entre os dias 16/11/2021 e 25/11/2021. Foram recebidas 20.258 contribuições, sendo 20.209 (99,8%) realizadas por pessoa física e 49 por pessoa jurídica (0,2%). A maioria das contribuições foram realizadas por pessoas ou instituições da região sudeste (53%) e sul do país (20%).

Dentre as contribuições de pessoa física, 7.663 (38%) foram enviadas por interessados no tema, 7.261 (36%) por pacientes, 2.865 (14%) por profissionais de saúde e 2.420 (12%) por familiar, amigo ou cuidador de paciente. A maioria destes participantes se declararam brancos (75%), do sexo feminino (56%) e com idade entre 40 a 59 anos (55%). No que diz respeito às contribuições de pessoa jurídica, participaram, em sua maioria, representantes de empresa e sociedades médicas.

Das 20.258 contribuições, 4.593 (23%) avaliaram a proposta destas Diretrizes como muito boa, 1.492 (7%) como boa, 558 (3%) como regular, 1.153 (6%) como ruim e 12.462 (62%) como muito ruim.

Além disso, foram recebidos 421 documentos anexos, dos quais 116 (28%) eram exames laboratoriais ou de imagem, 35 (8%) consistiam em documentos de identificação pessoal e 39 (9%) eram receitas ou prescrições médicas.

Todas as contribuições foram quantitativamente e qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação e categorização das ideias centrais, e c) discussão acerca das contribuições.

A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas (Quadro I). O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível na página da Conitec em: http://conitec.gov.br/images/Consultas/Contribuicoes/2021/20211126_CP_CONITEC_90_2021_Diretrizes_Brasileiras.pdf.

O Grupo Elaborador, responsável pela formulação das Diretrizes Ambulatoriais, também analisou as contribuições da Consulta Pública e julgou não haver razão para alterar o conteúdo do Relatório de Recomendação, tampouco sua metodologia.

A Audiência Pública nº 4/2021, que versa sobre as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19”, ocorreu em 28 de dezembro de 2021 e foi disponibilizada pela *Internet* em <https://www.youtube.com/watch?v=AR1WzqBIIrE>.

Estiveram presentes diversos especialistas que fizeram parte dos trabalhos de elaboração das Diretrizes Terapêuticas, especialistas representantes dos profissionais da saúde, representantes dos pacientes, representantes de pesquisadores e metodologistas, gestores do SUS e parlamentares.

Entre as diversas colaborações, destacam-se alguns pontos:

O Dr. Alexandre Naime apresentou as diversas instituições com as quais as Diretrizes Terapêuticas produzidas concordam.

Um dos convidados, Prof. Dr. Anastácio de Queiroz Souza, informou que as Diretrizes Ambulatoriais apresentaram grandes disparidades em relação à prática assistencial e que, de regra, diversas análises têm sido feitas com pacientes tratados tardiamente ou com doses inadequadas de medicamentos. Criticou a análise do uso isolado de medicamentos em alguns protocolos e ressaltou o uso combinado no cenário real e nas análises de efetividade (dados e evidências de vida real). Argumentou acerca da importância do raciocínio fisiopatológico com base também nas condições específicas dos pacientes.

A Secretária Maracy Andrade, do Pará, ressaltou o extremo valor do acompanhamento médico criterioso, para rapidamente intervir em prol do paciente.

O Prof. Dr. Regis Bruni Andriolo abordou elementos metodológicos que sugerem manipulação de dados científicos para minar possíveis evidências favoráveis ao uso do tratamento precoce com medicamentos reposicionados. Como exemplo da insuficiência dos dados, afirma que seriam necessários cerca de 30.000 pacientes para avaliar mortalidade no caso de hidroxicloroquina. Critica a inclusão inadequada do estudo Sivapalan e reforça a necessidade de respeitar a autonomia médica e de prosseguir com pesquisas adequadas.

O Dr. Flávio Cadeiani ressalta que não houve pluralidade no Grupo Elaborador e que tudo já estava praticamente pronto quando começaram a reuniões. Abordou os aspectos humanísticos para o presente contexto assistencial na pandemia. Ressaltou que estudos observacionais não podem simplesmente ser excluídos durante uma emergência sanitária. Falou dos vieses e problemas nos ensaios clínicos que obstaculizaram a execução de estudos mais adequados. Afirmou que o cenário ainda é muito incerto e não é possível afirmar a não eficácia de certas tecnologias. Falou do viés de confirmação nas diretrizes escolhidas e na discrepância com outras diretrizes utilizadas pelas próprias instituições escolhidas, denotando rigidez metodológica muito maior em momento de emergência em contraste com recomendações muito menos exigentes para doenças já conhecidas. Questionou se não houve mais mortes por falta de tratamento do que pelo excesso. Informou que fazer parte de uma sociedade de especialistas não coloca a pessoa como melhor ou pior do que outros especialistas. Criticou o uso da expressão “ineficácia comprovada”, que carece de fundamentação científica. Ressaltou o valor da autonomia médica em lugar do autoritarismo médico. Afirmou que a ridicularização do tratamento precisa ser parada imediatamente, parando o autoritarismo científico que impede o avanço da própria ciência, sendo necessário permitir a pluralidade e evitar suprimir vozes com diferentes opiniões.

O Dr. Francisco Eduardo Cardoso Alves disse que quem define o que é autonomia médica não é a Associação Médica Brasileira (AMB), mas, sim, o Conselho Federal de Medicina. A AMB não estaria atuando de forma legítima para definir sobre procedimentos médicos no Brasil ou sobre o que seria ético. Ao presenciar uma reunião, pela metodologia e pelo grupo escolhido, soube que não se teria uma conclusão adequada. Comentou que é uma fantasia afirmar que não há tratamento. Ressaltou a disparidade no rigor entre avaliações de diferentes tecnologias, identificando critérios menos rigorosos para indicação de manobras como pronáção e outras. Questionou o porquê de procedimentos sem estudos randomizados terem sido autorizados enquanto outros, como os medicamentos, não terem sido. Criticou a falta de discussão sobre a fluvoxamina e outras tecnologias promissoras. Ressaltou a sinalização positiva que Cambridge fez em relação à hidroxicloroquina recentemente contra a variante Ômicron. Como exemplo de sua crítica a respeito das disparidades de exigência metodológica, citou o oseltamivir, que não poderia ser aprovado para uso no SUS se fossem aplicados os critérios utilizados nas Diretrizes. Tais critérios uma vez aplicados, segundo informa, levariam à impossibilidade de se prescrever até mesmo antibiótico precoce na sepse.

O Dr. Nilton Octaviano, médico que atua na linha de frente, diz ter utilizado praticamente todas as drogas citadas nas Diretrizes e afirma que, na sua experiência clínica, não encontrou diferença entre tratados e não tratados. Avalizou o parecer da CONITEC e acredita que houve, sim, o melhor uso da metodologia científica com base na medicina baseada em evidências.

A Dra. Marisa da Silva Santos, metodologista, fala da CONITEC e de seu papel para promover sustentabilidade do SUS. Afirmou ser importante seguir a recomendação da CONITEC. Sobre dados observacionais, ressaltou o valor da causalidade obtida por meio de ensaios clínicos e a possibilidade de vieses na observação. Recomendou tirar o “forte” da recomendação contrária sobre hidroxicloroquina.

O Dr. Nésio Fernandes de Medeiros Junior, Secretário de Saúde do Espírito Santo, apoiou as Diretrizes e ressaltou a seriedade e o valor da CONITEC e a necessidade de se discutir evidências científicas. Disse que não se deve insistir em medicamentos cuja bula nem menciona tratamentos, isto é, em medicamentos *off-label*. Deve-se investir, segundo ele, em terapias com bons resultados como anticorpos monoclonais.

A Vereadora Sra. Nádia Rodrigues Silveira Gerhard, da Câmara Municipal de Porto Alegre, ressaltou a necessidade de resguardar a liberdade e lembrou como ocorreram decisões totalitárias em diversos locais que sequestraram a autonomia dos médicos. Pede que haja declaração explícita de conflitos de interesses nas Diretrizes. Afirmou que o relatório da CONITEC atenta contra a possibilidade de tratar precocemente, o que pode levar à perda de muitas vidas. Lembrou da presença do *off-label* na maioria dos protocolos do SUS.

O Deputado Federal Sr. Diego Garcia, do Paraná. Lembrou de ter perdido seu pai por causa da COVID-19 e que, infelizmente, não pôde se tratar precocemente por estar em fase mais avançada da doença e acabou falecendo. Pediu que se considerassem as audiências públicas realizadas na Câmara dos Deputados e os relatos de casos de médicos e pacientes por todo o Brasil com intenção de não perder mais vidas de forma desnecessária.

Além destas, manifestaram-se sobre os métodos utilizados pelo Grupo Elaborador o Prof. Dr. Carlos Carvalho e o Dr. Maicon Falavigna. Ocorreram também diversas outras manifestações contra e a favor das Diretrizes e da possibilidade de tratamento ambulatorial.

7.2 Contexto Político no âmbito da CONITEC

Durante o processo de elaboração das Diretrizes Terapêuticas, houve intenso escrutínio e assédio político, inédito no âmbito da CONITEC e evitado de algumas incompreensões quanto ao papel institucional dessa instância de assessoramento.

Conforme noticiado (Fonte: Agência Senado; *Internet*, <https://www12.senado.leg.br/noticias/materias/2021/10/19/senadores-apontam-que-conitec-serviu-de-escudo-para-governo-propagar-cloroquina>):

Senadores reforçaram que a pandemia já tem quase dois anos e, até o momento, a Conitec não se posicionou sobre o uso do *kit* covid e de outras drogas sem eficácia contra a covid-19, de acordo com estudos científicos publicados mundo afora.

Em resposta, um dos membros do plenário da CONITEC manifestou-se esclarecendo alguns pontos essenciais para a melhor compreensão do papel institucional da CONITEC e de Diretrizes Terapêuticas:

Elton Chaves explicou que a Conitec funciona sob demanda e que precisam ser apresentadas evidências e, até o início deste ano, não havia tecnologia registrada. Segundo Chaves, a demanda do Ministério da Saúde só veio em maio deste ano, na 5ª Reunião Extraordinária da Conitec. Ele acrescentou que o prazo regimental da Conitec é de 180 dias e que existe um “rito” que é iniciado com a deliberação inicial, que passa por consulta pública, e, na sequência, é convocada reunião para deliberação final.

Embora tenha sido criada uma expectativa política de que Diretrizes Terapêuticas poderiam sanar dúvidas e orientar a assistência médica nos locais de atendimento, deve ser lembrado de que Diretrizes Terapêuticas são instrumentos administrativos com características específicas e alcance limitado, visando, no presente caso, a estabelecer regramento em nível da União, para dispensação de fármacos pelo SUS, um intento não coincidente em sua plenitude com a possibilidade de difundir informações que orientem a prática do ato médico em cada caso específico. Ademais, as Diretrizes Ambulatoriais, por exemplo, não contaram com uma linha de cuidado integral ao paciente, falhando em prover informação assistencial de forma realmente propositiva.

A ausência de Diretrizes publicadas no âmbito da CONITEC, até então, não impediu que haja processos de avaliação de tecnologias em saúde para dispensação farmacêutica nas esferas estaduais e municipais, conforme legislação vigente disposta na Lei 12.401, de 28 de abril de 2011:

Art. 19-P. Na falta de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica, a dispensação será realizada:

- I - com base nas relações de medicamentos instituídas pelo gestor federal do SUS, observadas as competências estabelecidas nesta Lei, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Tripartite;
- II - no âmbito de cada Estado e do Distrito Federal, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores estaduais do SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada na Comissão Intergestores Bipartite;
- III - no âmbito de cada Município, de forma suplementar, com base nas relações de medicamentos instituídas pelos gestores municipais do SUS, e a responsabilidade pelo fornecimento será pactuada no Conselho Municipal de Saúde.

O assédio político ocorrido sobre a CONITEC não poupou, inclusive, a autarquia responsável por regulamentar o ato médico, levando a diversas manifestações por parte do Conselho Federal de Medicina.

Em 15 de junho de 2021, por meio do Ofício nº 1314/2021 – CFM/GABIN, a autarquia prestou informações ao Senado da República acerca de elementos ligados à autonomia profissional e à possibilidade de prescrição em caráter *off-label*.

Em 1º de julho de 2021, por meio do Ofício nº 1532/2021/GABIN/CFM, a autarquia informa à Sua Excelência, o Senhor Luiz Fux, Ministro Presidente do Supremo Tribunal Federal, acerca de elementos pertinentes à autonomia do médico e ao sigilo do paciente, ameaçados por indevida ingerência da esfera política na atuação profissional do médico.

Em nova “NOTA DE ESCLARECIMENTO AOS BRASILEIROS”, de 6 de outubro de 2021, manifesta-se o Presidente do CFM, Dr. Mauro Luiz de Britto Ribeiro, lamentando o assédio político em momento tão delicado da história da saúde pública em todo o mundo:

Informado sobre a decisão do relator da CPI da Pandemia, senador Renan Calheiros, de incluir meu nome no rol de investigados por aquela Comissão Parlamentar de Inquérito venho manifestar publicamente que:

1. Esta decisão não causa surpresa, diante da narrativa falaciosa adotada pela CPI ao longo de sua existência, transformando a Comissão num palco midiático para embates políticos e ideológicos;
2. Desde o início desses trabalhos, me coloquei à disposição desta CPI para, em depoimento, esclarecer todas as dúvidas dos parlamentares. No entanto, os parlamentares escolheram ignorar o apelo da maior entidade médica do País.
3. Com isso, os membros da CPI deixaram clara sua opção de dar palanque àqueles que mantêm um discurso alinhado com determinada visão, distante da realidade enfrentada pelos médicos na linha de frente contra a covid-19, e não dar voz ao Conselho Federal de Medicina (CFM) como representante daqueles que têm dado o máximo na luta contra essa doença, às vezes com o sacrifício de sua própria saúde ou vida;
4. Diante disso, eu – assim como o CFM – mantenho firme minhas convicções em favor da autonomia do médico e do paciente, princípio milenar hipocrático que é pilar da prática da medicina, o qual deve ser defendido - hoje e sempre - sob qualquer circunstância;

Independentemente do rótulo a mim atribuído, permaneço à disposição do meu

País e da medicina, entendendo que não há nada mais libertador do que a ética, a justiça e a verdade.

Compreende-se que o contexto da pandemia levou à intensa politização no âmbito da saúde pública e privada em todo o mundo, o que acrescenta risco de difícil mensuração à qualidade assistencial prestada à população. Conclui-se que o cenário de elaboração das Diretrizes Terapêuticas sofreu pressões diversas devidas ao complexo cenário da atualidade, o que pode ter influenciado subjetivamente todo o processo.

Conclui-se também que o cenário atual ainda não forneceu todos os subsídios para o pleno atendimento da proposta das Diretrizes Terapêuticas em orientar com segurança e máximo embasamento científico o atendimento ambulatorial de pacientes com COVID-19.

Portanto, não há que se falar em atraso na demanda ou, tampouco, atraso na formulação de Diretrizes Terapêuticas, seja no âmbito da União, seja no âmbito dos Estados e Municípios.

Há que se respeitar as competências institucionais e prerrogativas do Ministério da Saúde, da ANVISA e do CFM em prover orientações adequadas ao contexto sempre em mutação, possibilitando a assistência à saúde por meio do constante trabalho dos profissionais da saúde, evitando ao máximo a indevida politização da ciência e da assistência à saúde, com suas potenciais consequências funestas.

7.3 Imaturidade científica

Por diversas razões expostas ao longo desta Nota Técnica, conclui-se que o cenário científico não alcançou o mesmo grau de maturidade científica observado em situações não emergenciais oportunamente avaliadas pela CONITEC em outros momentos. A análise de algumas tecnologias utilizou ensaios clínicos que incluem pacientes clinicamente heterogêneos e com diferentes dosagens de esquemas terapêuticos.

O nível de exigência para a emissão de recomendações também variou entre tecnologias da assistência farmacêutica e outras como ventilação mecânica e oxigenioterapia.

Compreende-se que todas as situações são emergenciais no presente cenário e que justificam os devidos ajustes éticos e metodológicos com o intuito de não se perder a oportunidade de salvar vidas.

Conclui-se que certas recomendações não tiveram o mesmo embasamento das demais recomendações e que o cenário científico ainda se encontra incipiente e repleto de incertezas, muitas vezes impeditivas para que conclusões adequadas sejam emitidas a contento.

7.4 Kit COVID e realidades da prescrição médica atual

A expressão Kit COVID tornou-se muito utilizada por agentes da imprensa, políticos e alguns gestores e profissionais da saúde. No entanto, não é expressão reconhecida e utilizada pelo Ministério da Saúde. Não houve avaliação de um Kit de tratamento ou algo parecido.

Conclui-se que há um distanciamento entre o que se anuncia na imprensa sobre as Diretrizes Terapêuticas e seus objetivos e o que de fato são. Nas Diretrizes Ambulatoriais, somente uma combinação de fármacos foi avaliada (hidroxicloroquina com azitromicina), ainda com evidências muito incipientes.

Tal elemento não impacta a avaliação técnica do material produzido pelo Grupo Elaborador, mas alerta contra a possível má compreensão do presente contexto.

8. Conclusões e Encaminhamentos

Foram considerados, em resumo, os seguintes fatores previamente explicados em detalhe nesta Nota Técnica:

- Incerteza e incipiência do cenário científico diante de uma doença em grande parte desconhecida;
- Presença de diversos medicamentos utilizados em caráter *off-label* durante a pandemia;
- Presença de medicamentos não incorporados nas Diretrizes Terapêuticas;
- Necessidade de não se perder a oportunidade de salvar vidas;
- Respeito à autonomia profissional conforme princípios e pareceres do Conselho Federal de Medicina e Declaração de Helsinque;
- Seleção restritiva de estudos destinados à tomada de decisões quanto ao grau de recomendação pelo Grupo Elaborador;
- Imprecisão da pergunta PICO e importante heterogeneidade de alguns estudos utilizados;
- Dubiedade de como as recomendações foram julgadas em termos de rigor por meio da metodologia GRADE;
- Ausência de recomendação efetiva de caráter positivo no caso das Diretrizes Ambulatoriais; desatualização das Diretrizes Hospitalares;
- Possível estímulo à incompreensão de conceitos elementares como significância estatística, significância clínica e existência de evidências clínicas;
- Possível viés de seleção de estudos e diretrizes previamente tecidas por outras instituições;
- Impossibilidade de auditar o material que subsidiou o processo decisório por parte de membros do plenário;
- Ausência de linha de cuidados com orientações de diagnóstico e conduta adequadas ao SUS;
- Análise de fármacos de forma isolada ou em combinação simples que não refletem a complexidade do cenário assistencial;
- Ausência de análise de tecnologias específicas teoricamente promissoras; ausência de ampla discussão do melhor método a ser utilizado;
- Assimetria no rigor científico dedicado a diferentes tecnologias;
- Alcance das competências da CONITEC e do Ministério da Saúde;
- Alcance das atribuições do Conselho Federal de Medicina;
- Alcance das atribuições da Agência Nacional de Vigilância Sanitária;
- Necessidade de atentar aos objetivos específicos dos Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas;
- Medidas instituídas pela SCTIE com o objetivo de promover a integridade que não foram implementadas;
- Potenciais conflitos de interesses declarados e não declarados;
- Repetidos vazamentos de informações com intenso assédio da imprensa e de agentes políticos da Comissão Parlamentar de Inquérito sobre membros da CONITEC;
- Fragilidade administrativa das Diretrizes frente ao cenário atual;

- Possibilidade de falhas metodológicas inadequadamente avaliadas;
- Necessidade de atentar a elementos de beneficência, não-maleficência, justiça, autonomia e responsabilidade pertinentes às ações de saúde pública da alta gestão do Ministério da Saúde diante do insuportável risco de perda da oportunidade de salvar vidas;
- Resultados das Consultas e Audiências Públicas das Diretrizes Terapêuticas; e
- Falta de consenso no plenário da CONITEC.

Em atendimento ao Art. 22, do Decreto nº 7.646/2011, esta SCTIE/MS solicitou à SAES/MS e SAPS/MS análise e manifestação julgada pertinente com relação ao Relatório de Recomendação da Conitec nº 686 (0024726602), referente às Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19, com a compilação das contribuições trazidas durante a Audiência Pública SCTIE/MS nº 04/2021, realizada em 28 de dezembro de 2021 (SEI nº 0024739646). A SAPS restituiu os autos alegando que:

(...) o tema e as informações perquiridas fogem ao escopo de atuação desta SAPS/MS, restando-se administrativa e fatidicamente não competente para atender a presente demanda (SEI nº 002474489).

A SAES se manifestou da seguinte forma:

Esta Secretaria de Atenção Especializada à Saúde, ouvindo os seus membros naquela Comissão, ratifica a posição contrária às acima referidas Diretrizes por eles expressa em seus votos às 6ª e 7ª reuniões extraordinárias. Posição esta devidamente fundamentada e registrada nas respectivas atas e vídeos dessas reuniões (SEI nº 0024765173).

Diante das diversas inadequações, fragilidades, riscos éticos e técnicos e inconsistências capazes de comprometer negativamente o processo e as recomendações feitas, na qualidade de Secretário Nacional de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde do Ministério da Saúde, conforme competências estabelecidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, **não aprovo** as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Hospitalar do Paciente com Covid-19. Capítulo 2: Tratamento Medicamentoso” e as “Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19”.

Considerando, em específico, a ausência de participação e manifestação da área técnica da SAES durante a produção dos capítulos 3 e 4 das Diretrizes Hospitalares e as competências estabelecidas pelo Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011, **não aprovo** o “Capítulo 3: Controle da Dor, Sedação e Delirium em Pacientes sob Ventilação Mecânica Invasiva” e o “Capítulo 4: Assistência Hemodinâmica e Medicamentos Vasoativos”.

Os materiais produzidos, de potencial valor acadêmico, encontram-se disponíveis publicamente e sua não aprovação como instrumentos administrativos de caráter oficial não impede qualquer acesso aos mesmos ou eventual proveito do conhecimento ali trabalhado com o fim de promover o debate científico ou auxiliar na confecção de outros instrumentos de caráter informativo. Tais produtos do Grupo Elaborador encontram-se disponíveis, junto com informações adicionais de todo o processo analisado por meio da presente Nota Técnica, no portal da CONITEC (*Internet*, <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>).

Em consonância com os princípios basilares da Administração Pública (legalidade, impessoalidade, moralidade, publicidade e eficiência), a presente Nota Técnica tornar-se-á de conhecimento geral, com sua inserção no SEI, passando a surtir efeitos técnicos e legais.

Encaminha-se a presente Nota Técnica para ciência do Ministro de Estado da Saúde, Dr. Marcelo Antônio Cartaxo Queiroga Lopes, para as devidas medidas que julgar cabíveis.

Encaminhe-se ao DGTIS/MS para conhecimento e medidas julgadas pertinentes visando publicação do ato decisório no Diário Oficial da União, bem como da publicação da presente Nota Técnica no site da CONITEC (*Internet*, <http://conitec.gov.br/index.php/tecnologias-e-diretrizes-para-tratamento-e-prevencao-da-covid-19>).

Encaminha-se a presente Nota Técnica para a Comissão de Ética Pública da Presidência da República, para a Secretaria de Atenção Primárias à Saúde (SAPS/MS), para a Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (SAES/MS), à Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), à Secretaria Especial de Saúde Indígena (SESAI/MS), à Secretaria de Gestão do Trabalho e da Educação na Saúde (SGTES/MS), à Secretaria Executiva do Ministério da Saúde (SE/MS), à Consultoria Jurídica do Ministério da Saúde (CONJUR/MS) e à Diretoria de Integridade (DINTEG/MS) para ciência acerca do processo decisório.

HÉLIO ANGOTTI NETO

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde

9. Bibliografia

ANGLEMYER, A.; HORVATH, H.T.; BERO, L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2014; Issue 4, Art. N°: MR000034. DOI: 10.1002/14651858.MR000034.pub2

ANGOTTI-NETO, Hélio; PINHEIRO, Mayra Isabel Correia. Pandemic analysis and bioethical considerations on early treatment. *Revista Bioética*. 2021; 29(4): 677-687. *Internet*, https://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/2892

ARAYSSI, T.; HARFOUCHE, M.; DARZI, A.; *et al.* Recommendations for the management of rheumatoid arthritis in the Eastern Mediterranean region: an adolpoment of the 2015 American College of Rheumatology guidelines [published correction appears in *Clinical Rheumatology*. 2018 Sep 6]. *Clinical Rheumatology*. 2018; 37(11): 2947-2959. doi:10.1007/s10067-018-4245-5

ARNOLD, Carrie. 11 clinical trials that will shape medicine in 2022. *Nature Medicine*. 2021; *Internet*, <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01601-5>

BAKSHALIYEV, Nijad; ULUGANYAN, Mahmut; ENTHOS, Asim; KARACOP, Erdem; OZDEMIR, Ramazan. The effect of 5-day course of hydroxychloroquine and azithromycin combination on QT interval in non-ICU COVID19(+) patients. *Journal of Electrocardiology*, 2020; 62: 59–64. <https://doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2020.08.008>

BEAUCHAMP, Tom L.; CHILDRESS, James F. *Principles of Biomedical Ethics*. Eight Edition. New York: Oxford University Press, 2019.

BENSON, Kjell; HARTZ, Arthur J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(25): 1878-1886. doi:10.1056/NEJM200006223422506.

BOOS, J. Off label use – label off use? *Annals of Oncology*. 2003; vol 14(1): 1-5.

BORBA, Mayla Gabriela Silva; VAL, Fernando Fonseca Almeida; SAMPAIO, Vanderson Souza Sampaio; *et al.* Effect of High vs Low Doses of Chloroquine Diphosphate as Adjunctive Therapy for Patients Hospitalized With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection. A Randomized Clinical Trial. *JAMA Network Open*. 2020; 3(4): e208857. Doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.8857

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE ATENÇÃO À SAÚDE. DEPARTAMENTO DE ATENÇÃO BÁSICA. *Cadernos de Atenção Primária. Rastreamento. Volume II*. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS E INOVAÇÃO EM SAÚDE. *Relatório de Recomendação. Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, Nº 686. Dezembro de 2021. Diretrizes Brasileiras para Tratamento Medicamentoso Ambulatorial do Paciente com Covid-19*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2021.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE. DEPARTAMENTO DE GESTÃO E INCORPORAÇÃO DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE. *Guia de elaboração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas: delimitação do escopo*. Brasília, DF: Ministério da Saúde, 2019.

BROTONS, C; LOBOS, J.M.; ROYO-BORDONADA, M.A.; *et al.* Implementation of Spanish adaptation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in primary care. *BMC Family Practice*. 2013; 14:36. Published 2013 Mar 18. doi:10.1186/1471-2296-14-36

BRYANT, Andrew; LAWRIE, Theresa A.; DOWSWELL, Therese; FORDHAM, Edmund; MITCHELL, Scott; HILL, Sarah R.; THAM, Tony C. Ivermectin for prevention and treatment of COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *OSFPREPRINTS*. 2021; DOI: 10.31219/osf.io/k37ft

CADEGIANI, Flavio A.; ZIMMERMAN, Ricardo A.; FONSECA, Daniel N.; CORREIA, Michael N.; MULLER, Marcio P.; BET, Diego Leonardo; *et al.* Final Results of a Randomized, Placebo- Controlled, Two-Arm, Parallel Clinical Trial of Proxalutamide for Hospitalized COVID-19 Patients: A Multiregional, Joint Analysis of the Proxa-Rescue AndroCoV Trial. *Cureus*. 2021; 13(12): e20691. DOI 10.7759/cureus.20691

CONCATO, John; SHAH, Nirav; HORWITZ, Ralph I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *New England Journal of Medicine*. 2000; 342(25): 1887-1892. doi:10.1056/NEJM200006223422507

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Processo-Consulta Nº 8/2020 – Parecer CFM Nº 4/2020. Tratamento de pacientes portadores de COVID-19 com cloroquina e hidroxicloroquina. 16 de abril de 2020.

CORONADO-ZARCO, R.; OLASCOAGA-GÓMEZ DE LEÓN, A.; FABA-BEAUMONT, M.G. Adaptation of clinical practice guidelines for osteoporosis in a Mexican context. Experience using methodologies ADAPTE, GRADE-ADOLPMENT, and RAND/UCLA. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2021; 131:30-42. doi:10.1016/j.jclinepi.2020.10.022

EBELL, Mark H.; SOKOL, Randi; LEE, Aaron; SIMONS, Christopher; EARLY, Jessica. How good is the evidence to support primary care practice? *Evidence-Based Medicine* 2017; June 2017, volume 22, number 3, p. 88-92.

FANAROFF, Alexander C.; CALIFF, Robert M.; WINDECKER, Stephan; SMITH, Sidney C. Jr.; LOPES, Renato D.. Levels of Evidence Supporting American College of Cardiology/American Heart Association and European Society of Cardiology Guidelines, 2008-2018. *JAMA*. 2019; 321(11): 1069-1080. doi:10.1001/jama.2019.1122

FAZIO, Fazio; BELLAVITE, Paolo; ZANOLIN, Elisabetta; MCCULLOUGH, Peter A.; PANDOLFI, Sergio; AFFUSO, Flora. Retrospective Study of Outcomes and Hospitalization Rates of Patients in Italy with a Confirmed Diagnosis of Early COVID-19 and Treated at Home Within 3 Days or After 3 Days of Symptom Onset with Prescribed and Non- Prescribed Treatments Between November 2020 and August 2021. *Medical Science Monitor*. 2021; 27: e935379.

FERVERS, B; BURGERS, J.S.; VOELLINGER, R; *et al.* Guideline adaptation: an approach to enhance efficiency in guideline development and improve utilisation. *BMJ Quality & Safety*. 2011; 20(3): 228-236. doi:10.1136/bmjqs.2010.043257

FLETCHER, Grant S. *Clinical Epidemiology. The Essentials*. Philadelphia: Wolters Kluwer, 2021.

GASPERETTI, Alessio; BIFFI, Mauro; DURUET, Firat; *et al.* Arrhythmic safety of hydroxychloroquine in COVID-19 patients from different clinical settings. *Europace (European Society of Cardiology)*, 2020; 22: 1855–1863 doi:10.1093/europace/eeaa216

GRAY, Muir. *Evidence-Based Healthcare and Public Health*. Edinburgh, London, New York, Oxford, Philadelphia, St Louis, Sidney, Toronto: Churchill Livingstone Elsevier, 2009.

GUIDELINES INTERNATIONAL NETWORK. Working Group. Adaptation. 2010 [2020 april 13]. Disponível em: <https://g-i-n.net/get-involved/working-groups/>

GUYATT, Gordon H.; OXMAN, Andrew D.; VIST, Gunn E.; KUNZ, Regina; FALCK-YTTER, Yngve; ALONSO-COELLO, Pablo; SCHUNEMANN, Holger J. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *British Medical Journal*. 2008; 336: p. 924-926.

GUYATT, Gordon; RENNIE, Drummond; MEADE, Maureen O.; COOK, Deborah J. *Diretrizes para Utilização da Literatura Médica. Manual para prática clínica da medicina baseada em evidências*. Porto Alegre: ARTMED, 2011.

GUZZO, Cynthia A.; FURTEK, Christine I.; PORRAS, Arturo G.; *et al.* Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of Escalating High Doses of Ivermectin in Healthy Adult Subjects. *Journal of Clinical Pharmacology*, 2002; 42: 1122-1133.

HARIYANTO, Timotius Ivan; HALIM, Devina Adella; ROSALIND, Jane; GUNAWAN, Catherine; KURNIAWAN, Andree. Ivermectin and outcomes from Covid 19 pneumonia: A systematic review and meta analysis of randomized clinical trial studies. *Review in Medical Virology*, 2021; e2265. <https://doi.org/10.1002/rmv.2265>

HIGGINS, Julian P. T.; THOMAS, James; CHANDLER, Jacqueline; CUMPSTON, Miranda; LI, Tianjing; PAGE, Matthew J.; WELCH, Vivian A. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2019.

HILL, Sir Austin Bradford. The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965, January 14th: 7-12.

HITZIG, Zoë; STEGENGA, Jacob. The Problem of New Evidence: P-Hacking and Pre-Analysis Plans. *Diametros*. 2020; 17(66): p. 10–33 doi: 10.33392/diam.1587

JOHNSTON, Christine; BROWN, Elizabeth R.; STEWART, Jenell; KARITA, Helen C. Stankiewicz; KISSINGER, Patricia J.; DWYER, John. Hydroxychloroquine with or without azithromycin for treatment of early SARS-CoV-2 infection among high-risk outpatient adults: A randomized clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2021; 33: 100773. <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.100773>

KERR, Lucy; CADEGIANI, Flavio A.; BALDI, Fernando; LÔBO, Raysildo Barbosa; ASSAGRA, Washington Luiz Olivato; PROENÇA, Fernando Carlos; *et al.* Ivermectin prophylaxis used for COVID-19 reduces COVID-19 infection and mortality rates: A 220,517-subject, populational-level retrospective citywide observational study. *ResearchGate*. December 2021; DOI: 10.13140/RG.2.2.22705.71525/1

KERR, Lucy; CADEGIANI, Flavio A.; BALDI, Fernando; LÔBO, Raysildo Barbosa; ASSAGRA, Washington Luiz Olivato; PROENÇA, Fernando Carlos; *et al.* Ivermectin Prophylaxis Used for COVID-19: A Citywide, Prospective, Observational Study of 223,128 Subjects Using Propensity Score Matching. *Cureus*. 2022; 14(1): e21272. DOI 10.7759/cureus.21272

KO, Justine J.; WU, Clay; MEHTA, Neha; WALD-DICKLER, Noah; YANG, Wei; QIAO, Renli. A Comparison of Methylprednisolone and Dexamethasone in Intensive Care Patients With COVID-19. *Journal of Intensive Care Medicine*; 2021; 36(6): 673-680.

KONWAR, Mahanjit; MAURYA, Miteshkumar Maurya; THATTE, Urmila M.; GOGTAY, Nithya J.; BOSE, Debdipta. A systematic review and meta-analysis of the safety of Hydroxychloroquine in a randomized controlled trial and observational studies. *Current Reviews in Clinical and Experimental Pharmacology*. 2021 July 25; Online ahead of print, DOI: 10.2174/1574884716666210726104424

KORRY, Pierre; MEDURI, Gianfranco Umberto Meduri; VARON, Joseph; IGLESIAS, Jose; MARIK, Paul E. Review of the Emerging Evidence Demonstrating the Efficacy of Ivermectin in the Prophylaxis and Treatment of COVID-19. *American Journal of Therapeutics*; 2021, 28, e299–e318.

LAWLER, Patrick R.; GOLIGHER, Ewan C.; BERGER, Jeffrey S.; *et al.* Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Noncritically Ill Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 2021, DOI: 10.1056/NEJMoa2105911

LAWRIE, Theresa. Ivermectin reduces the risk of death from COVID-19 – a rapid review and meta-analysis in support of the recommendation of the Front Line COVID-19 Critical Care Alliance. *The Evidence-Based Medicine Consultancy LTDA*. 2021; 6 de janeiro, versão 1.2.

LEE, Dong Heun; VIELEMEYER, Ole. Analysis of Overall Level of Evidence Behind Infectious Diseases Society of America Practice Guidelines. *Archives of Internal Medicine*. 2011; 171(1): 18-22.

LOFGREN, Sarah M.; NICOL, Melanie R.; BANGDIWALA, Ananta S.; *et al.* Safety of Hydroxychloroquine Among Outpatient Clinical Trial Participants for COVID-19. *Open Forum Infectious Diseases*, 2020, Major Article, p. 1-7. DOI: 10.1093/ofid/ofaa500

MCCULLOUGH, Peter A.; KELLY, Ronan J.; RUOCCO, Gaetano; LERMA, Edgar; TUMLIM, James; WHEELAN, Kevin R.; *et al.* Pathophysiological Basis and Rationale for Early Outpatient Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) Infection. *The American Journal of Medicine*. 2021; 134(1): 16-22. *Internet*, <https://www.amjmed.com/action/showPdf?pii=S0002-9343%2820%2930673-2>

MITJÀ, Oriol; CORBACHO-MONNÉ, Marc; UBALS, Maria; TEBE, Cristian; PEÑAFIEL, Judith; TOBIAS, Aurelio; *et al.* Hydroxychloroquine for Early Treatment of Adults with Mild Covid-19: A Randomized- Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases*. 2021; 73(11): e4073-e4081. *Internet*, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674126/>

MOHANA, Abdulrhman; SULAIMAN, Tarek; MAHMOUD, Nagla; *et al.* Hydroxychloroquine safety outcome with an approved therapeutic protocol for COVID-19 outpatients in Saudi Arabia. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021; 102: 110–114. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.031>

MUSTAFA, Reem A.; SANTESSO, Nancy; BROZEK, Jan; AKL, Elie A.; WALTER, Stephen D.; NORMAN, Geoff; *et al.* The GRADE approach is reproducible in assessing the quality of evidence of quantitative evidence syntheses. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2013; 66(7): 736-42. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2013.02.004

NAVARRO, Miriam; CAMPRUBÍ, Daniel; REQUENA-MÉNDEZ, Ana; *et al.* Safety of high-dose ivermectin: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 2020; 75: 827–834. doi:10.1093/jac/dkz524

NEUMANN, I.; IZCOVICH, A.; ALEXANDER, K.E.; *et al.* Methodology for adaptation of the ASH Guidelines for Management of Venous Thromboembolism for the Latin American context. *Blood Advances*. 2021; 5(15): 3047-3052. doi:10.1182/bloodadvances.2021004268

OKELY, A.D.; GHERSI, D.; HESKETH, K.D.; *et al.* A collaborative approach to adopting/adapting guidelines - The Australian 24-Hour Movement Guidelines for the early years (Birth to 5 years): an integration of physical activity, sedentary behavior, and sleep. *BMC Public Health*. 2017; 17(Suppl 5): 869. Published 2017 Nov 20. doi:10.1186/s12889-017-4867-6

OMRANI, Ali S.; PATHAN, Sameer A.; THOMAS, Sarah A.; HARRIS, Tim R.E.; COYLE, Peter V.; THOMAS, Caroline E.; *et al.* Randomized double-blinded placebo-controlled trial of hydroxychloroquine with or without azithromycin for virologic cure of non-severe Covid-19. *EclinicalMedicine*. 2020; 29-30: 100645. *Internet*, <https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2820%2930389-8>

OSCANOA, Teodoro J.; VIDAL, Xavier; KANTERS, Jørgen K.; ROMERO-ORTUNOET, Roman. Frequency of Long QT in Patients with SARS-CoV-2 Infection Treated with Hydroxychloroquine: A Meta-analysis. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 2020; 56: 106212. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106212>

PELLEGRINO, Edmund D; THOMASMA, David C. *Para o Bem do Paciente. A Restauração da Beneficência nos Cuidados da Saúde*. São Paulo: Edições Loyola, 2018.

PELLEGRINO, Edmund D.; THOMASMA, David C. *The Virtues in Medical Practice*. New York: Oxford University Press, 1993.

PINZÓN, Miguel Alejandro; ORTIZ, Santiago; HOLGUÍN, Héctor; BETANCUR, Juan Felipe; ARANGO, Doris Cardona; LANIADO, Henry; *et al.* Dexamethasone vs methylprednisolone high dose for Covid-19 pneumonia. *PLOS ONE*, 2021; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252057>

POPPER, Karl Raimund, Sir. *A Lógica da Pesquisa Científica*. São Paulo: Editora Cultrix, 2013.

POPPER, Karl. *The Poverty of Historicism*. New York: Harper Torchbooks, 1961.

PRADO, Fabrizio; DIEHL, Leandro. *William Osler. O pai da medicina moderna*. Brasil: Raciocínio Clínico, 2021.

PRODROMOS, C. C.; RUMSCHLAG, T.; PERCHYKET, T. Hydroxychloroquine is protective to the heart, not harmful: a systematic review. *New Microbe and New Infections*, 2020; Volume 37, Number C: 100747.

RAMACCIOTTI, Eduardo; AGATI, Leandro Barile; CALDERARO, Daniela; AGUIAR, Valéria Cristina Resende Aguiar; SPYROPOULOS Alex C.; OLIVEIRA, Caroline Candida Carvalho de; *et al.* Rivaroxaban versus no anticoagulation for post-discharge thromboprophylaxis after hospitalisation for COVID-19 (MICHELLE): an open-label, multicentre, randomised, controlled trial. *Lancet*. Published Online December 15, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02392-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02392-8). *Internet*, [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02392-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02392-8/fulltext)

RANJBAR, Keivan; MOGHADAMI, Mohsen; MIRAHMADIZEDEH; *et al.* Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases* (2021) 21:337.

REED, Sarah Jane; PEARSON, Steven. Percutaneous Coronary Intervention for Stable Ischemic Heart Disease. Institute for Clinical and Economic Review, 2015.

REIS, Gilmar; MOREIRA-SILVA, Eduardo Augusto dos Santos; SILVA, Daniela Carla Medeiros; THABANE, Lehana; MILAGRES, Aline Cruz; FERREIRA, Thiago Santiago. Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. *The LANCET Global Health*. Published Online October 27, 2021; DOI: [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(21\)00448-4](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00448-4)

SACKETT, D. L.; ROSENBERG, W. M.; GRAY, J. A.; HAYNES, R. B.; RICHARDSON, W. S. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. 1996. *Clin Orthop Relat Res*. 2007; 455: 3-5. PMID: 17340682

SCHÜNEMANN, Holger J.; BROZEK, Jan; GUYATT, Gordon; OXMAN, Andrew. GRADE Handbook. 2013; *Internet*, <https://gdt.gradeapro.org/app/handbook/handbook.html>

SCHÜNEMANN, Holger J.; WIERCIOCHA, Wojtek; BROZEK, Jan; ETXEANDIA-IKOBALTZETA, Itziar; MUSTAFA, Reem A.; MANJA, Veena; *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLPMENT. *Journal of Clinical Epidemiology* 81 (2017) 101e110.

SIVAPALAN, Pradeesh; ULRİK, Charlotte Suppli; LAPERRE, Therese Sophie; BOJESEN, Rasmus Dahlin; EKLÖF, Josefin; BROWATZKI, Andrea; *et al.* Azithromycin and hydroxychloroquine in hospitalized patients with confirmed COVID-19-a randomized double-blinded placebo-controlled trial. *The European respiratory journal*. 2021; June 3: 2100752. Doi: 10.1183/13993003.00752-2021 [published Online First: 2021/06/05].

SMITH, Leon G.; MENDOZA, Nicolas; DOBESH, David; SMITH, Stephen M. Observational Study on 255 Mechanically Ventilated Covid Patients at the Beginning of the USA pandemic. medRxiv, 31 de maio de 2021. DOI: <https://doi.org/10.1101/2021.05.28.21258012>

SOGUT, Ozgur; CAN, Mehmet Mustafa; GUVEN, Ramazan; *et al.* Safety and Efficacy of hydroxychloroquine in 152 outpatients with confirmed COVID-19: a pilot observational study. *American Journal of Emergency Medicine*, 2021; 40: 41-46.

SPYROPOULOS, Alex C.; GOLDIN, Mark; GIANNIS, Dimitrios *et al.* Efficacy and Safety of Therapeutic-Dose Heparin vs Standard Prophylactic or Intermediate-Dose Heparins for Thromboprophylaxis in High-risk Hospitalized Patients With COVID-19. The HEP-COVID Randomized Clinical Trial. *JAMA Internal Medicine*. Published online October 7, 2021.

STEGENGA, Jacob. Is meta-analysis the platinum standard of evidence? *Studies in History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*. 2011; 42: p.497–507.

TAVENDER, E.; BALLARD, D.W.; WILSON, A.; *et al.* Review article: Developing the Australian and New Zealand Guideline for Mild to Moderate Head Injuries in Children: An adoption/adaption approach. *Emergency Medicine Australasia*. 2021;33(2):195-201. doi:10.1111/1742-6723.13716

TWA, M. D. Evidence-Based Clinical Practice: Asking Focused Questions (PICO). *Optometry and Vision Science*. 2016 Oct;93(10):1187-8. doi: 10.1097/OPX.0000000000001006. PMID: 2766

U.S. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION. Framework for FDA's Real-World Evidence Program. 2018.

ZHAO, Hanjun; TO, Kelvin K. W.; LAM, Hoiyan; ZHOU, Xinxin; CHAN, Jasper Fuk-Woo; PENG, Zheng; *et al.* Cross-linking peptide and repurposed drugs inhibit both entry pathways of SARS-CoV-2. *Nature Communications*. 2021; 12: p.1517. *Internet*, <https://doi.org/10.1038/s41467-021-21825-w>



Documento assinado eletronicamente por **Hélio Angotti Neto, Secretário(a) de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde**, em 20/01/2022, às 10:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º, do art. 4º, do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#); e art. 8º, da [Portaria nº 900 de 31 de Março de 2017](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.saude.gov.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **0024896684** e o código CRC **EE57EF2D**.

Referência: Processo nº 25000.068591/2021-86

SEI nº 0024896684

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde - SCTIE
Esplanada dos Ministérios, Bloco G - Bairro Zona Cívico-Administrativa, Brasília/DF, CEP 70058-900
Site - saude.gov.br