

Avaliação de novas tecnologias em saúde – o uso *off label* de fármacos e a ética do uso e da distribuição de vacinas contra a COVID-19

Assessment of novel technologies in healthcare - off-label use of drugs and the ethics of implementation and distribution of COVID-19 vaccines

Vivian lida Avelino-Silva¹, Mario Thadeu Leme de Barros Filho¹; Turma 8 FICSAE Grupo de Trabalho¹

¹ Faculdade Israelita de Ciências da Saúde Albert Einstein, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil.

DOI: [10.31744/einstein_journal/2021ED6840](https://doi.org/10.31744/einstein_journal/2021ED6840)

Avaliação de novas tecnologias em saúde – definição e importância

Novas tecnologias em saúde, tais como novos medicamentos, produtos, equipamentos e vacinas, são constantemente produzidas. O desenvolvimento tradicional de novas tecnologias em saúde é um processo demorado e de alto custo, incluindo as fases de desenvolvimento pré-clínico (estudos *in vitro* e em modelos animais) e estudos clínicos de fase 1, 2 e 3. Somente após a conclusão dos estudos clínicos, o registro de novas tecnologias pode ser solicitado junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), que dispõe de uma equipe técnica responsável por avaliar e autorizar ou não a entrada da nova tecnologia no mercado brasileiro.⁽¹⁾

Entretanto, a efetiva incorporação das novas tecnologias na prática clínica depende da demonstração de que elas, de fato, representam um ganho para pacientes e para a sociedade. A Avaliação de Tecnologias em Saúde (ATS) consiste em um conjunto de análises baseadas em evidências científicas, implementadas como critério indispensável para a tomada de decisões sobre a incorporação de novas tecnologias em saúde no contexto do Sistema Único de Saúde (SUS) desde a homologação da lei 12.401 de 28 de abril de 2011.⁽²⁾

A ATS é uma ferramenta de tomada de decisões, construída a partir de deliberações imparciais e transparentes sobre os seguintes aspectos:

- Clínico: avaliação de segurança, eficácia, efetividade, indicações clínicas e população beneficiada, levando em consideração a carga da doença e os impactos sociais.
- Econômico: avaliação em estudos econômicos (estudos de custo, custo-efetividade, custo-utilidade e custo-benefício) e impacto orçamentário.
- Do paciente: avaliação das características e do impacto social da doença, importância e benefício de tecnologias já implementadas, demandas ainda não contempladas, aceitabilidade, conveniência e aspectos éticos relacionados à implementação da nova tecnologia.
- Organizacional: avaliação da factibilidade de difusão, capacitação de profissionais, uso otimizado de recursos, monitoramento de resultados e sustentabilidade da nova tecnologia em saúde.

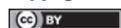
Como citar este artigo:

Avelino-Silva VI, Barros Filho MT; Turma 8 FICSAE Grupo de Trabalho. Avaliação de novas tecnologias em saúde – o uso *off label* de fármacos e a ética do uso e da distribuição de vacinas contra a COVID-19. *einstein* (São Paulo). 2021;19:eED6840.

Autor correspondente:

Vivian lida Avelino-Silva
Avenida Professor Francisco Morato,
4.293 – Butantã
CEP: 05521-200 – São Paulo, SP, Brasil
Tel.: (11) 2151-4384
E-mail: vivian.avelino@einstein.br

Copyright 2021



Esta obra está licenciada sob
uma Licença *Creative Commons*
Atribuição 4.0 Internacional.

O processo da ATS é utilizado em vários países com princípios análogos, mas adaptados ao contexto local, sendo aplicado nas decisões por gestores de saúde. No Brasil, a Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), órgão técnico da política de saúde, utiliza a ATS como estratégia para auxiliar o Ministério da Saúde a avaliar a incorporação no SUS de novas tecnologias.^(3,4)

A participação da sociedade civil no processo da ATS é prevista e encorajada, com o intuito de incorporar informações sobre os impactos da doença, limitações impostas à qualidade de vida e expectativas em relação aos benefícios associados a novas tecnologias em comparação a intervenções disponíveis. Informações obtidas a partir da perspectiva de pacientes e cuidadores melhoram a compreensão e a implementação das novas tecnologias, tendo em vista as preferências em saúde do próprio público-alvo. É muito importante a participação da sociedade civil na discussão da ATS. Os mecanismos de participação da sociedade na construção das possibilidades de incorporação de tecnologias em saúde são, principalmente, quatro: as consultas públicas, as audiências públicas, as enquetes e a participação em plenárias. Vale ressaltar também que a participação da sociedade, para além destes mecanismos participativos, se dá, muitas vezes, pelo simples acesso a informações, pesquisas, análises e recomendações publicadas pela CONITEC para o público.⁽²⁾

Avaliação de novas tecnologias em saúde no contexto do uso *off label* e redirecionamento de fármacos para o tratamento e a prevenção da COVID-19

Algumas medicações são utilizadas para finalidades não previstas na bula e, assim, não são analisadas em estudos controlados e nem submetidas à avaliação por processos regulatórios, como a ATS, ou a órgãos oficiais, como a CONITEC, a Agência Nacional de Saúde (ANS) e a Anvisa. Esse tipo de uso é habitualmente conhecido como *off label*.⁽⁵⁾ O uso *off label* de medicamentos ou outras tecnologias médicas deve ser discriminado do uso reposicionado ou redirecionado, no qual medicações já aprovadas são submetidas a um processo rigoroso e sistemático de análise, com o objetivo de identificar compostos que possam ser aplicados a outras finalidades, como doenças emergentes ou raras, que não possuem tratamento específico.⁽⁶⁾ O redirecionamento de fármacos possui vantagens em relação ao desenvolvimento tradicional de novas medicações, uma vez que as drogas redirecionadas habitualmente já passaram por estudos de segurança e podem ser implementadas de forma

mais rápida e com menor investimento financeiro. A identificação inicial de compostos candidatos para redirecionamento pode ser realizada por meio de métodos experimentais ou computacionais, que identificam moléculas com maior probabilidade de ação em alvos de interesse, ou selecionam compostos candidatos que possuam características fenotípicas ou funcionais semelhantes a drogas já utilizadas para a finalidade em questão.⁽⁶⁾

Enquanto o redirecionamento de drogas implica na realização de estudos clínicos de eficácia, o uso *off label* pode ser indicado por um profissional médico que simplesmente acredite que o paciente se beneficiará daquela medicação. No caso de medicações comercializadas sem receita médica, o uso *off label* pode ser feito pelo próprio paciente de forma não controlada. Dessa forma, o uso *off label* de medicações pode implicar em riscos para o paciente e para o médico, pela ausência de estudos clínicos ou da aprovação da nova finalidade do fármaco pela Anvisa, deixando-os sem respaldo jurídico. Além disso, prescrição *off label* isenta a empresa farmacêutica de responsabilidades legais e jurídicas caso ocorram reações adversas, já que esse uso não está descrito na bula.⁽⁷⁾

A busca por intervenções terapêuticas para a doença pelo coronavírus 2019 (COVID-19) tem sido incessante desde o início da pandemia. Diversas medicações vêm sendo utilizadas na condição *off label* para o tratamento e a prevenção da COVID-19, motivadas por relatos de efeito contra o coronavírus da síndrome respiratória aguda grave 2 (SARS-CoV-2) em estudos *in vitro* ou em estudos humanos com importantes limitações metodológicas.⁽⁸⁻¹¹⁾ Estudos clínicos controlados foram posteriormente publicados,⁽¹²⁻¹⁸⁾ subsidiando a divulgação de diretrizes que contraindicam o uso de grande parte dessas medicações.⁽¹⁹⁻²¹⁾ No entanto, muitos desses fármacos continuam sendo prescritos em detrimento da existência de estudos comprovando sua futilidade.⁽²²⁾ O uso indiscriminado de tais medicações tem diversas consequências danosas, incluindo a ocorrência de eventos adversos,⁽²³⁾ o consumo desproporcional levando à escassez dos produtos,^(24,25) o encarecimento no mercado⁽²⁶⁾ e o desenvolvimento de resistência antimicrobiana, no caso do uso extensivo de antibióticos para essa finalidade.⁽²⁷⁾ Benefícios da ATS, incluindo deliberações técnicas, econômicas, operacionais e a participação da sociedade civil, deixam de ser aplicados à situação de uso *off label* de medicações. Por fim, a persistência do uso *off label* de medicações para o tratamento e a prevenção da COVID-19, mesmo após a demonstração de ineficácia, pode legalmente caracterizar não mais a autonomia médica, mas sim o erro médico.⁽⁷⁾

Aplicações da avaliação de novas tecnologias em saúde: aspectos éticos da implementação das vacinas da COVID-19

Dentre as novas tecnologias em saúde desenvolvidas para a COVID-19, as vacinas constituem a mais importante estratégia para o controle da pandemia, e sua implementação vem sendo instituída no Brasil juntamente do processo de ATS.⁽²⁸⁾ Apesar das evidências robustas atualmente disponíveis acerca da segurança,⁽²⁹⁻³⁶⁾ da eficácia,^(31,32,35,37,38) da efetividade^(30,33,39,40) e do custo-efetividade^(41,42) das vacinas da COVID-19, aspectos operacionais e éticos relacionados à incorporação dessas novas tecnologias em saúde, como a forma de implementação e os grupos priorizados, ainda devem ser cuidadosamente considerados.⁽⁴³⁾

As vacinas da COVID-19 vêm sendo desenvolvidas de maneira acelerada por diferentes fabricantes, porém a produção de doses encontra-se ainda muito aquém do volume necessário para imunizar a população mundial, sendo necessário alocar recursos com priorização de determinados locais e grupos populacionais.⁽⁴³⁾ Além disso, a adesão às recomendações da vacina não é uniforme na população. Dessa forma, a implementação de vacinas da COVID-19 vem suscitando importantes discussões éticas.⁽⁴⁴⁾

O acesso às vacinas da COVID-19 ocorre de forma mais efetiva e rápida em países de alto nível socioeconômico quando comparados a países mais carentes.⁽⁴³⁾ Países como os Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e Israel anteciparam-se na reserva de grandes lotes de vacinas, tomando proveito de seu maior poder de compra e maior capacidade de negociação.^(43,45) Seguindo essa lógica de mercado, países de menor nível socioeconômico vêm tendo acesso a um número reduzido de lotes de vacinas da COVID-19. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), dez países concentram cerca de 75% de todas as vacinas contra a COVID-19 no mundo todo.⁽⁴⁶⁾ Tedros Adhanom, diretor-geral da OMS, declarou que “o mundo está à beira de um fracasso moral catastrófico, e o preço desse fracasso será pago com as vidas e meios de subsistência dos países mais pobres”.⁽⁴⁷⁾

Essa inequidade na distribuição das vacinas da COVID-19 tem implicações práticas importantes. Enquanto não houver mobilização internacional para a distribuição das doses aos países mais carentes e com maior número de casos, além do excesso de mortes evitáveis, podemos também antecipar a persistência da pandemia, devido ao surgimento e à circulação de novas variantes do vírus.⁽⁴⁸⁾ Além disso, países com menor velocidade de implementação da vacinação sofrem também com maior impacto sobre o sistema de saúde

e maior necessidade de medidas não farmacológicas, como distanciamento físico, restrições comerciais e fechamento de escolas, com repercussões que ampliam o abismo social e econômico em relação a países mais favorecidos.⁽⁴³⁾

Outro aspecto ético da implementação das vacinas da COVID-19 diz respeito à priorização de determinados segmentos populacionais na estratégia de vacinação. Considerações éticas envolvidas na priorização das doses de vacinas da COVID-19 incluem os princípios da utilidade (alocação de recursos conforme a capacidade de maximizar os benefícios e reduzir os prejuízos) e da justiça (priorização de indivíduos e comunidades menos favorecidos ou com maior risco de desfechos negativos) e a priorização de trabalhadores envolvidos com o cuidado direto a pacientes.^(44,49) No Brasil, os grupos considerados prioritários, conforme descrito no Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação contra COVID-19,⁽⁵⁰⁾ incluíram profissionais de saúde, indígenas e quilombolas, idosos (por ordem decrescente de idade) e, mais recentemente, pessoas com comorbidades associadas a pior prognóstico na COVID-19. Embora aparentemente adequadas, destacamos que a estratégia de vacinação não pode agravar as desigualdades sociais em nossa sociedade e podemos apontar diversos questionamentos éticos relacionados à priorização de vacinas no Brasil.

Foram contemplados, como profissionais de saúde, os trabalhadores com formação técnica ou que possuem curso superior completo; entretanto, trabalhadores sem qualificação ou vínculo empregatício formal com as unidades de saúde, como profissionais de limpeza e segurança, não foram uniformemente incluídos no grupo prioritário de vacinação, apesar do atendimento direto a pacientes. Isso reforça e agrava as desigualdades, por se tratar de um benefício que exclui, mais uma vez, as vítimas da precarização laboral.

Embora indígenas e quilombolas tenham sido incluídos na prioridade para vacinação, populações invisibilizadas e socialmente excluídas podem apresentar menor confiança em ações governamentais, motivada pela histórica escassez de suporte do estado ou, ainda, por antecedentes de exploração;^(51,52) a estimativa de cobertura vacinal com duas doses entre povos indígenas no Brasil variou entre 42% e 93%,⁽⁵³⁾ e a carência de ações para o esclarecimento sobre a segurança e a importância da vacinação para essas populações pode ter tido impacto significativo na baixa cobertura vacinal em alguns povos.⁽⁵⁴⁾

A priorização de pessoas idosas por ordem decrescente de faixa etária confere à idade uma importância central, mas que pode, na realidade, ser mais bem re-

presentada por outros fatores, como a fragilidade.⁽⁵⁵⁾ Além disso, no Brasil e em outros países do mundo, o envelhecimento é um privilégio de indivíduos de raça/cor branca e de classes sociais mais favorecidas.⁽⁵⁶⁾

Embora diversos estudos tenham demonstrado que pessoas pretas e pardas possuem maior risco de morte associada à COVID-19,⁽⁵⁷⁻⁵⁹⁾ o plano de vacinação não priorizou indivíduos conforme raça/cor. Adicionalmente, indivíduos com piores condições de moradia, de saneamento básico e menor possibilidade de adesão às recomendações de distanciamento físico tampouco foram priorizados na ordem de aplicação das vacinas.

Por fim, diante do crescente movimento de hesitação com relação a vacinas,⁽⁴³⁾ vem sendo debatido o uso mandatório da vacina da COVID-19 em alguns contextos.⁽⁶⁰⁻⁶³⁾ Considerações éticas envolvidas nesse debate incluem a autonomia e a liberdade individual, em oposição à solidariedade e ao bem-estar coletivo. Entretanto, uma das características importantes dos direitos fundamentais é que nenhum direito é absoluto. Em outras palavras, embora a recusa à vacina seja um direito do indivíduo, essa ação pode causar prejuízos à sociedade, por exemplo, ao impedir ou atrasar benefícios coletivos, como a imunidade de rebanho e a redução da sobrecarga em serviços de saúde, ou ao colocar em risco indivíduos suscetíveis. O que deve ser compreendido é que, em uma pandemia, o interesse individual se confunde com o coletivo, pois o indivíduo apenas se protegerá quando a coletividade estiver segura. A compreensão de deveres e direitos como exercício de civismo deve ser repensada para efetivamente dar suporte ao interesse coletivo como uma extensão do interesse individual. A solidariedade se mostra relevante e precisa ser trazida à reflexão coletiva. Ninguém pode se proteger de uma epidemia individualmente. As ações de proteção ou prevenção precisam ser de natureza coletiva. Precisamos promover o equilíbrio entre a liberdade e a solidariedade social.

Políticas de uso mandatório de vacinas habitualmente contemplam isenções (por exemplo, contraindicações médicas ou restrições religiosas) e não envolvem punição direta ou ações criminais contra indivíduos, mas sim restrições em atividades, como frequentar escolas, exercer determinadas atividades profissionais⁽⁶⁴⁾ ou realizar viagens. Para que o uso mandatório seja colocado em questão, é essencial que tenham sido esgotadas as estratégias de informação e persuasão, existam insumos suficientes para aplicação, e o uso mandatório seja corroborado proporcionalmente pelo benefício esperado (isto é, que o volume de indivíduos vacinados com essa estratégia justifique o bem coletivo atingido). É imprescindível, ainda, considerar que políticas de uso

mandatório podem desencadear reações negativas, afetando a confiança da população em ações governamentais e até a adesão a outras medidas de saúde pública.⁽⁶⁰⁾

A pandemia da COVID-19 trouxe à tona a importância da avaliação de novas tecnologias em saúde como estratégia para a implementação de novas tecnologias, como medicamentos e vacinas, na prática clínica e no SUS. Em uma pandemia marcada por elevada ocorrência de casos e óbitos e intenso impacto social, a perspectiva ética compõe e deve nortear a avaliação de aspectos clínicos, econômicos, organizacionais e sociais da avaliação de novas tecnologias em saúde. Sem o respeito e a compreensão da operação científica e da saúde, qualquer medida política está fadada ao fracasso, o que reforça a importância da avaliação de novas tecnologias em saúde. Para tanto, a solidariedade deve ser entendida como prática compartilhada que possibilita a cada um de nós assumir custos e tarefas no enfrentamento dos desafios de interesse de toda sociedade. Nesse sentido, vale lembrar que a saúde individual depende da cooperação em saúde coletiva, pautada pela transparência e pela confiança. Precisamos dar espaço para o renascimento de uma sociedade norteadas pelo “nós” e não pelo “eu”.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Carlos Augusto Rossetti, Gabriel Acca Barreira, Giulia Fanhani de Castro e Gabriela de Carvalho Ferreira pelo auxílio na gestão de referências e tradução para o inglês.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

Avelino-Silva VI: <http://orcid.org/0000-0002-6660-3088>
Barros Filho MT: <http://orcid.org/0000-0001-7936-3813>

REFERÊNCIAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Registro de novos medicamentos: saiba o que é preciso. Brasília (DF): ANVISA; 2018.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Entendendo a Incorporação de Tecnologias em Saúde no SUS: como se envolver. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/entendendo_incorporacao_tecnologias_sus_envolver.pdf
3. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). A comissão. São Paulo: CONITEC; 2021 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>
4. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde. Uso off label: erro ou necessidade? Rev Saude Publica. 2012;46(2):398-9.
5. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos. Brasília (DF): ANVISA; 2005 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: http://antigo.anvisa.gov.br/en_US/resultado-de-busca?p_p_id=101&p_p_lifecycle=0&p_p_state=maximized&p_p_mode=view&p_p_col_id=column-1&p_p_col_count=1&_101_struts.action=%2Fasset_publisher%2Fview_content&_101_assetEntryId=352702&_101_type=content&_101_grou

6. Pushpakom S, Iorio F, Eyers PA, Escott KJ, Hopper S, Wells A, et al. Drug repurposing: progress, challenges and recommendations. *Nat Rev Drug Discov.* 2019;18(1):41-58. Review.
7. Aniceto DL. ANVISA e o uso off-label de medicamentos: as relações entre evidência e regulação [dissertação]. Fortaleza (CE): Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina; 2019. 70 f. [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: http://www.repositorio.ufc.br/bitstream/riufc/49579/1/2019_dis_dlfpaniceto.pdf
8. World Health Organization (WHO). Off-label use of medicines for COVID-19. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/off-label-use-of-medicines-for-covid-19>
9. Kalil AC. Treating COVID-19-off-label drug use, compassionate use, and randomized clinical trials during pandemics. *JAMA.* 2020;323(19):1897-8.
10. Alpern JD, Gertner E. Off-label therapies for covid-19-are we all in this together? *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(2):182-4.
11. Paumgarten FJ, Oliveira AC. Off label, compassionate and irrational use of medicines in Covid-19 pandemic, health consequences and ethical issues.. *Cien Saude Colet.* 2020;25(9):3413-9.
12. WHO Solidarity Trial Consortium, Pan H, Peto R, Henao-Restrepo AM, Preziosi MP, Sathiyamoorthy V, Abdool Karim Q, Alejandria MM, Hernández García C, Kieny MP, Malekzadeh R, Murthy S, Reddy KS, Roses Periago M, Abi Hanna P, Ader F, Al-Bader AM, Alhasawi A, Allum E, Alotaibi A, Alvarez-Moreno CA, Appadoo S, Asiri A, Aukrust P, Barratt-Due A, Bellani S, Branca M, Cappell-Porter HB, Cerrato N, Chow TS, Como N, Eustace J, García PJ, Godbole S, Gotuzzo E, Griskevicius L, Hamra R, Hassan M, Hassany M, Hutton D, Irmansyah I, Jancoriene L, Kirwan J, Kumar S, Lennon P, Lopardo G, Lydon P, Magrini N, Maguire T, Manevska S, Manuel O, McGinty S, Medina MT, Mesa Rubio ML, Miranda-Montoya MC, Nel J, Nunes EP, Perola M, Portolés A, Rasmin MR, Raza A, Rees H, Reges PP, Rogers CA, Salami K, Salvadori MI, Sinani N, Sterne NA, Stevanovikj M, Tacconelli E, Tikkinen KA, Trelle S, Zaid H, Røttingen JA, Swaminathan S. Repurposed antiviral drugs for Covid-19 - interim WHO solidarity trial results. *N Engl J Med.* 2021;384(6):497-511.
13. Self WH, Semler MW, Leither LM, Casey JD, Angus DC, Brower RG, Chang SY, Collins SP, Eppensteiner JC, Filbin MR, Files DC, Gibbs KW, Ginde AA, Gong MN, Harrell FE Jr, Hayden DL, Hough CL, Johnson NJ, Khan A, Lindsell CJ, Matthey MA, Moss M, Park PK, Rice TW, Robinson BR, Schoenfeld DA, Shapiro NI, Steingrub JS, Ulysse CA, Weissman A, Yealy DM, Thompson BT, Brown SM; National Heart, Lung, and Blood Institute PETAL Clinical Trials Network, Steingrub J, Smithline H, Tiru B, Tidswell M, Kozikowski L, Thornton-Thompson S, De Souza L, Hou P, Baron R, Massaro A, Aisiku I, Fredenburgh L, Seethala R, Johnsky L, Riker R, Seder D, May T, Baumann M, Eldridge A, Lord C, Shapiro N, Talmor D, O'Mara T, Kirk C, Harrison K, Kurt L, Schermerhorn M, Banner-Goodspeed V, Boyle K, Dubosh N, Filbin M, Hibbert K, Parry B, Lavin-Parsons K, Pulido N, Lilley B, Lodenstein C, Margolin J, Brait K, Jones A, Galbraith J, Peacock R, Nandi U, Wachs T, Matthey M, Liu K, Kangelaris K, Wang R, Calfee C, Yee K, Hendey G, Chang S, Lim G, Qadir N, Tam A, Beutler R, Levitt J, Wilson J, Rogers A, Vojnik R, Roque J, Albertson T, Chenoweth J, Adams J, Pearson S, Juarez M, Almasri E, Fayed M, Hughes A, Hillard S, Huebinger R, Wang H, Vidales E, Patel B, Ginde A, Moss M, Baduashvili A, McKeehan J, Finck L, Higgins C, Howell M, Douglas I, Haukoos J, Hiller T, Lyle C, Cupelo A, Caruso E, Camacho C, Gravitz S, Finigan J, Griesmer C, Park P, Hyzy R, Nelson K, McDonough K, Olbrich N, Williams M, Kapoor R, Nash J, Willig M, Ford H, Gardner-Gray J, Ramesh M, Moses M, Ng Gong M, Aboodi M, Asghar A, Amosu O, Torres M, Kaur S, Chen JT, Hope A, Lopez B, Rosales K, Young You J, Mosier J, Hypes C, Natt B, Borg B, Salvaggio Campbell E, Hite RD, Hudock K, Cresie A, Alhasan F, Gomez-Arroyo J, Duggal A, Mehkri O, Hastings A, Sahoo D, Abi Fadel F, Gole S, Shaner V, Wimer A, Meli Y, King A, Terndrup T, Exline M, Pannu S, Robart E, Karow S, Hough C, Robinson B, Johnson N, Henning D, Campo M, Gundel S, Seghal S, Katsandres S, Dean S, Khan A, Krol O, Jouzestani M, Huynh P, Weissman A, Yealy D, Scholl D, Adams P, McVerry B, Huang D, Angus D, Schooler J, Moore S, Files C, Miller C, Gibbs K, LaRose M, Flores L, Koehler L, Morse C, Sanders J, Langford C, Nanney K, MdalaGausi M, Yeboah P, Morris P, Sturgill J, Seif S, Cassity E, Dhar S, de Wit M, Mason J, Goodwin A, Hall G, Grady A, Chamberlain A, Brown S, Bledsoe J, Leither L, Peltan I, Starr N, Fergus M, Aston V, Montgomery Q, Smith R, Merrill M, Brown K, Armbruster B, Harris E, Middleton E, Paine R, Johnson S, Barrios M, Eppensteiner J, Limkakeng A, McGowan L, Porter T, Bouffler A, Leahy JC, deBoisblanc B, Lammi M, Happel K, Lauto P, Self W, Casey J, Semler M, Collins S, Harrell F, Lindsell C, Rice T, Stubblefield W, Gray C, Johnson J, Roth M, Hays M, Torr D, Zakaria A, Schoenfeld D, Thompson T, Hayden D, Ringwood N, Oldmixon C, Ulysse C, Morse R, Muzikansky A, Fitzgerald L, Whitaker S, Lagakos A, Brower R, Reineck L, Aggarwal N, Bienstock K, Freemer M, Maclawiw M, Weinmann G, Morrison L, Gillespie M, Kryscio R, Brodie D, Zareba W, Rompalo A, Boeckh M, Parsons P, Christie J, Hall J, Horton N, Zoloth L, Dickert N, Diercks D. Effect of Hydroxychloroquine on Clinical Status at 14 Days in Hospitalized Patients With COVID-19: a Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2020;324(21):2165-76.
14. Ulrich RJ, Troxel AB, Carmody E, Eapen J, Bäcker M, DeHovitz JA, et al. Treating COVID-19 with hydroxychloroquine (TEACH): a multicenter, double-blind randomized controlled trial in hospitalized patients. *Open forum Infect Dis.* 2020;7(10):ofaa446.
15. Tang W, Cao Z, Han M, Wang Z, Chen J, Sun W, et al. Hydroxychloroquine in patients with mainly mild to moderate coronavirus disease 2019: open label, randomised controlled trial. *BMJ.* 2020;369:m1849.
16. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A Trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(19):1787-99.
17. RECOVERY Collaborative Group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *Lancet.* 2020;396(10259):1345-52.
18. Rosenberg ES, Dufort EM, Udo T, Wilberschied LA, Kumar J, Tesoriero J, et al. Association of treatment with hydroxychloroquine or azithromycin with in-hospital mortality in patients with COVID-19 in New York State. *JAMA.* 2020;323(24):2493-502.
19. National Institutes of Health (NIH). Coronavirus disease 2019 (COVID-19) treatment guidelines. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
20. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Treatment and Management of Patients with COVID-19. *Infect Dis Soc Am.* 2020 Apr 27;ciaa478. doi: 10.1093/cid/ciaa478. Epub ahead of print.
21. World Health Organization (WHO). COVID-19 clinical management: living guidance 25 January 2021. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 June 21]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338882>
22. Belayneh A. Off-label use of chloroquine and hydroxychloroquine for COVID-19 treatment in Africa Against WHO recommendation. *Res Rep Trop Med.* 2020;11:61-72. Review.
23. Beyzarov E, Chen Y, Julg R, Naim K, Shah J, Gregory WW, et al. Global safety database summary of COVID-19-related drug utilization-safety surveillance: a sponsor's perspective. *Drug Saf.* 2021;44(1):95-105.
24. Fernandes N. Falta de cloroquina causa internação de pacientes com lúpus. São Paulo: R7 notícias; 2020 jun 20 [atualizado 2020 Jun 8; citado 2020 Jun 4]. Disponível em: <https://noticias.r7.com/saude/falta-de-cloroquina-causa-internacao-de-pacientes-com-lupus-08062020>
25. Beatriz R. Susam afirma que cloroquina está em falta para pacientes que fazem uso contínuo do medicamento. G1 AM. Amazonas: G1 AM; 2020 Abr 17 [citado 2021 Jun 21]. Disponível em: <https://g1.globo.com/am/amazonas/noticia/2020/04/17/susam-afirma-que-cloroquina-esta-em-falta-para-pacientes-que-fazem-uso-continuo-do-medicamento.ghtml>
26. Sobrinho WP. Com alta na procura, preço dispara e cloroquina some das farmácias. São Paulo; 2020 Mai 26 [citado 2021 Jul 22]. Disponível em: <https://noticias.uol.com.br/saude/ultimas-noticias/redacao/2020/05/26/com-alta-na-procura-preco-dispara-e-cloroquina-some-das-farmacias.htm>
27. Afshinnekoo E, Bhattacharya C, Burguete-García A, Castro-Nallar E, Deng Y, Desnues C, Dias-Neto E, Elhaik E, Iraola G, Jang S, Łabaj PP, Mason CE, Nagarajan N, Poulsen M, Prithiviraj B, Siam R, Shi T, Suzuki H, Werner J, Zambrano MM, Bhattacharyya M; MetaSUB Consortium. COVID-19 drug practices risk antimicrobial resistance evolution. *Lancet Microbe.* 2021;2(4):e135-6.

28. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Tecnologias para tratamento da COVID-19 são pauta de reunião extraordinária da CONITEC. São Paulo: CONITEC; 2021 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: <http://conitec.gov.br/tecnologias-para-tratamento-da-covid-19-sao-pauta-de-reuniao-extraordinaria-da-conitec>
29. Anand P, Stahel VP. Review the safety of Covid-19 mRNA vaccines: a review. *Patient Saf Surg.* 2021;15(1):20. Erratum in: *Patient Saf Surg.* 2021;15(1):22. Review.
30. Menni C, Klaser K, May A, Polidori L, Capdevila J, Louca P, et al. Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(7):939-49.
31. Frencz Jr. RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, Perez JL, Walter EB, Senders S, Bailey R, Swanson KA, Ma H, Xu X, Koury K, Kalina WV, Cooper D, Jennings T, Brandon DM, Thomas SJ, Türeci Ö, Tresnan DB, Mather S, Dormitzer PR, Şahin U, Jansen KU, Gruber WC; C4591001 Clinical Trial Group. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med.* 2021;385(3):239-50.
32. Voysey M, Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Collins AM, Colin-Jones R, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Duncan CJ, Emary KR, Ewer KJ, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Goodman AL, Green CM, Green CA, Heath PT, Hill C, Hill H, Hirsch I, Hodgson SH, Izu A, Jackson S, Jenkin D, Joe CC, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Lawrie AM, Lelliott A, Libri V, Lillie PJ, Mallory R, Mendes AV, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Morrison H, Mujajidi YF, Nana A, O'Reilly PJ, Padayachee SD, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Rhead S, Schwarzbold AV, Singh N, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Tarrant R, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DPJ, Vekemans J, Villafana TL, Watson ME, Williams CJ, Douglas AD, Hill AV, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet.* 2021;397(10269):99-111. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10269):98.
33. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, Goepfert PA, Truyers C, Fennema H, Spiessens B, Offergeld K, Scheper G, Taylor KL, Robb ML, Treanor J, Barouch DH, Stoddard J, Ryser MF, Marovich MA, Neuzil KM, Corey L, Cauwenberghs N, Tanner T, Hardt K, Ruiz-Guiñazú J, Le Gars M, Schuitemaker H, Van Hoof J, Struyf F, Dougouih M; ENSEMBLE Study Group. Safety and efficacy of single-dose Ad26.COV2. S vaccine against Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(23):2187-2201.
34. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-92.
35. Zhu FC, Guan XH, Li YH, Huang JY, Jiang T, Hou LH, et al. Immunogenicity and safety of a recombinant adenovirus type-5-vectored COVID-19 vaccine in healthy adults aged 18 years or older: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2020;396(10249):479-88.
36. Ella R, Vadrevu KM, Jogdand H, Prasad S, Reddy S, Sarangi V, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBV152: a double-blind, randomised, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(5):637-46. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2021;21(4):e81.
37. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, Angus B, Baillie VL, Barnabas SL, Bhorat QE, Bibi S, Briner C, Cicconi P, Clutterbuck EA, Collins AM, Cutland CL, Darton TC, Dheda K, Dold C, Duncan CJ, Emary KR, Ewer KJ, Flaxman A, Fairlie L, Faust SN, Feng S, Ferreira DM, Finn A, Galiza E, Goodman AL, Green CM, Green CA, Greenland M, Hill C, Hill HC, Hirsch I, Izu A, Jenkin D, Joe CC, Kerridge S, Koen A, Kwatra G, Lazarus R, Libri V, Lillie PJ, Marchevsky NG, Marshall RP, Mendes AV, Milan EP, Minassian AM, McGregor A, Mujajidi YF, Nana A, Padayachee SD, Phillips DJ, Pittella A, Plested E, Pollock KM, Ramasamy MN, Ritchie AJ, Robinson H, Schwarzbold AV, Smith A, Song R, Snape MD, Sprinz E, Sutherland RK, Thomson EC, Török ME, Toshner M, Turner DP, Vekemans J, Villafana TL, White T, Williams CJ, Douglas AD, Hill AV, Lambe T, Gilbert SC, Pollard AJ; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;397(10277):881-91. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10277):880.
38. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheplyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, Kovyrshina AV, Lubenets NL, Grousova DM, Erokhova AS, Botikov AG, Izhaeva FM, Popova O, Ozharovskaya TA, Esmagambetov IB, Favorskaya IA, Zrelkin DI, Voronina DV, Shcherbinin DN, Semikhin AS, Simakova YV, Tokarskaya EA, Egorova DA, Shmarov MM, Nikitenko NA, Gushchin VA, Smolyarchuk EA, Zyryanov SK, Borisevich SV, Naroditsky BS, Gintsburg AL; Gam-COVID-Vac Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet.* 2021;397(10275):671-81. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10275):670.
39. Tenforde MW, Olson SM, Self WH, Talbot HK, Lindsell CJ, Steingrub JS, Shapiro NI, Ginde AA, Douin DJ, Prekker ME, Brown SM, Peltan ID, Gong MN, Mohamed A, Khan A, Exline MC, Files DC, Gibbs KW, Stubblefield WB, Casey JD, Rice TW, Grijalva CG, Hager DN, Shehu A, Qadir N, Chang SY, Wilson JG, Gaglani M, Murthy K, Calhoun N, Monto AS, Martin ET, Malani A, Zimmerman RK, Silveira FP, Middleton DB, Zhu Y, Wyatt D, Stephenson M, Baughman A, Womack KN, Hart KW, Kobayashi M, Verani JR, Patel MM; IVY Network; HAIVEN Investigators. Effectiveness of Pfizer-BioNTech and Moderna Vaccines Against COVID-19 among hospitalized adults aged ≥65 years - United States, January-March 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(18):674-9.
40. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, et al. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet.* 2021;397(10285):1646-57.
41. Kohli M, Maschio M, Becker D, Weinstein MC. The potential public health and economic value of a hypothetical COVID-19 vaccine in the United States: use of cost-effectiveness modeling to inform vaccination prioritization. *Vaccine.* 2021;39(7):1157-64.
42. Siedner MJ, Alba C, Fitzmaurice KP, Gilbert RF, Scott JA, Shebl FM, et al. Cost-effectiveness of COVID-19 vaccination in low- and middle-income countries. *medRxiv.* 2021 Jan 1;2021.04.28.21256237. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/05/02/2021.04.28.21256237.abstract>
43. Wouters OJ, Shadlen KC, Salcher-Konrad M, Pollard AJ, Larson HJ, Teerawattananon Y, et al. Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment. *Lancet.* 2021;397(10278):1023-34. Review.
44. Jecker NS, Wightman AG, Diekema DS. Vaccine ethics: an ethical framework for global distribution of COVID-19 vaccines. *J Med Ethics.* 2021 Feb 16;medethics-2020-107036.
45. Mathieu E, Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Roser M, Hasell J, Appel C, et al. A global database of COVID-19 vaccinations. *Nat Hum Behav.* 2021;5(7):947-53. Erratum in: *Nat Hum Behav.* 2021 Jun 17.
46. Estadão. Época Negócios. Dez países concentram 75% das vacinas aplicadas no mundo, indica OMS. São Paulo: Época Negócios; 2021 Jan 27 [citado 2021 Jun 21]. Disponível em: <https://epocanegocios.globo.com/Mundo/noticia/2021/01/epoca-negocios-dez-paises-concentram-75-das-vacinas-aplicadas-no-mundo-indica-oms.html>
47. BBC New Brasil. Vacinas contra covid: a advertência da OMS sobre “fracasso moral catastrófico” da distribuição de imunizantes. São Paulo: BBC News Brasil; 2021 Jan 19 [citado 2021 Jun 21]. Disponível em: <https://www.bbc.com/portuguese/internacional-55716829>
48. Sah P, Vilches TN, Moghadas SM, Fitzpatrick MC, Singer BH, Hotez PJ, et al. Accelerated vaccine rollout is imperative to mitigate highly transmissible COVID-19 variants. *EClinicalMedicine.* 2021;35:100865.
49. World Health Organization (WHO). Ethics and COVID-19: resource allocation and priority-setting. Geneva: WHO; 2020 [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/EthicsCOVID-19resourceallocation.pdf>

50. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Imunização e Doenças Transmissíveis. Coordenação-Geral do Programa Nacional de Imunizações. Plano Nacional de Operacionalização da Vacinação Contra a COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/media/pdf/2021/marco/23/plano-nacional-de-vacinacao-covid-19-de-2021>
51. Razai MS, Osama T, McKechnie DG, Majeed A. Covid-19 vaccine hesitancy among ethnic minority groups. *BMJ*. 2021;372:n513.
52. Khan MS, Ali SA, Adelaine A, Karan A. Rethinking vaccine hesitancy among minority groups. *Lancet*. 2021;397(10288):1863-5.
53. Brasil. Ministério da Saúde. Imunização Indígena | COVID-19. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2021 [citado 2021 Jun 22]. Disponível em: https://qsprod.saude.gov.br/extensions/imunizacao_indigena/imunizacao_indigena.html
54. Varella D, Maleronka M, Mendonça S. População indígena: como as fake news atrapalham a vacinação? [video]. São Paulo; 2021 Mar 19 [apresentação 3, 12 min]. Disponível em: <https://drauziovarella.uol.com.br/videos/linha-de-frente/populacao-indigena-como-as-fake-news-atrapalham-a-vacinacao/>
55. Aliberti MJ, Szejf C, Avelino-Silva VI, Suemoto CK, Apolinario D, Dias MB, Garcez FB, Trindade CB, Amaral JR, de Melo LR, de Aguiar RC, Coelho PH, Hojaij NH, Saraiva MD, da Silva NOT, Jacob-Filho W, Avelino-Silva TJ; COVID HCFMUSP Study Group. COVID-19 is not over and age is not enough: Using frailty for prognostication in hospitalized patients. *J Am Geriatr Soc*. 2021;69(5):1116-27.
56. Singer P. The Ethics of Prioritizing COVID-19 Vaccination. Geneva: Gavi; 2021 Jan 21 [cited 2021 June 21]. Available from: https://www.gavi.org/vaccineswork/ethics-prioritizing-covid-19-vaccination?gclid=Cj0KCQjw--GFBhDeARIsACH_kdYSo25N-8AcgNt3BI-H65eC5Y1BW48v6yre_924DT_vyslEh5SXRoaAuQOEALw_wcB
57. Sze S, Pan D, Nevill CR, Gray LJ, Martin CA, Nazareth J, et al. Ethnicity and clinical outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020;29:100630.
58. Li SL, Pereira RH, Prete CA Jr, Zarebski AE, Emanuel L, Alves PJ, et al. Higher risk of death from COVID-19 in low-income and non-White populations of São Paulo, Brazil. *BMJ Glob Health*. 2021;6(4):e004959.
59. Rocha SQ, Avelino-Silva VI, Tancredi MV, Jamal LF, Ferreira PR, Tayra A, Ferreira PM, Carvalhanas T, Domingues CS, Souza RA, Gianna MC, Kalichman AO, Leite OH, Souza TN, Gomes E Costa DA, Furtado JJ, Costa AF; HIV-COVID/SP Study Group. COVID-19 and HIV/AIDS in a cohort study in São Paulo, Brazil: outcomes and disparities by race and schooling. *AIDS Care*. 2021 Jun 4:1-7. doi: 10.1080/09540121.2021.1936444. Epub ahead of print.
60. World Health Organization (WHO). COVID-19 and mandatory vaccination: ethical considerations and caveats. Geneva: WHO; 2021 [cited 2021 June 22]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Policy-brief-Mandatory-vaccination-2021.1>
61. Graeber D, Schmidt-Petri C, Schröder C. Attitudes on voluntary and mandatory vaccination against COVID-19: evidence from Germany. *PLoS One*. 2021;16(5):e0248372.
62. Wise J. Covid-19: Is the UK heading towards mandatory vaccination of healthcare workers? *BMJ*. 2021;373:n1056.
63. McCoy T. Should a coronavirus vaccine be mandatory? In Brazil's most populous state, it will be. London: The Washington Post; 2020 [cited 2021 June 22]. Available from: https://www.washingtonpost.com/world/the_americas/virus-mandatory-vaccine-brazil-bolsonaro/2020/12/06/31767b4a-33e5-11eb-8d38-6aea1adb3839_story.html
64. Gur-Arie R, Jamrozik E, Kingori P. No jab, no job? Ethical Issues in Mandatory COVID-19 Vaccination of Healthcare Personnel. *BMJ Global Health*. 2021;6(2):e004877.