

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS
Programa de Pós-Graduação em Direito

Roberto Henrique Pôrto Nogueira

**PRESCRIÇÃO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS, ILICITUDE E
RESPONSABILIDADE CIVIL DO MÉDICO
-RESUMO EXPANDIDO-**

Belo Horizonte

2012

Roberto Henrique Pôrto Nogueira

**PRESCRIÇÃO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS, ILICITUDE E
RESPONSABILIDADE CIVIL DO MÉDICO
-RESUMO EXPANDIDO-**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Direito da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Direito Privado.

Orientador: Prof. Dr. Rodrigo Almeida Magalhães.

Belo Horizonte
2012

FICHA CATALOGRÁFICA

Elaborada pela Biblioteca da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais

N778p Nogueira, Roberto Henrique Pôrto
Prescrição *off label* de medicamentos, ilicitude e responsabilidade civil do médico / Roberto Henrique Pôrto Nogueira. Belo Horizonte, 2012.
224 f.

Orientador: Rodrigo Almeida Magalhães
Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais.
Programa de Pós-Graduação em Direito

1. Medicamentos - Prescrição. 2. Médicos - Responsabilidade civil. 3. Ilegalidade. 4. Ética médica. 5. Erros de medicação. I. Magalhães, Rodrigo Almeida. II. Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais. Programa de Pós-Graduação em Direito. III. Título.

SIB PUC MINAS

CDU: 347.628

Roberto Henrique Pôrto Nogueira

**PRESCRIÇÃO *OFF LABEL* DE MEDICAMENTOS, ILICITUDE E
RESPONSABILIDADE CIVIL DO MÉDICO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Direito da Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Direito Privado.

Dr. Rodrigo Almeida Magalhães (Orientador): PUC Minas

Dr. César Augusto de Castro Fiuza: PUC Minas

Dr. Rodolpho Barreto Sampaio Júnior: PUC Minas

Dra. Renata Barbosa de Almeida: FUNCESI

Dra. Renata Guimarães Pompeu: Centro Universitário Newton Paiva

Dra. Taisa Maria Macena de Lima: PUC Minas (Suplente)

Dr. Leonardo Macedo Poli: PUC Minas (Suplente)

Belo Horizonte, 18 de dezembro de 2012.

Ao pequeno João Manoel.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Rodrigo Magalhães, cujo incentivo, consideração, confiança e apoio foram fundamentais em todo o processo de mestrado e doutorado. Obrigado pela amizade.

Agradeço a todos os que disponibilizaram seus auxílios durante a empreitada de elaboração desse trabalho, especialmente a Geraldo, pela prontidão e paciência para as discussões que envolveram a medicina.

Aos meus pais, Lúcia e Alberto, e irmãos, Du, Isa e Natália, obrigado pelo carinho.

Agradeço aos amigos Danielle Oliveira Magalhães, Betânia Moraes Martins, Elizete Saade, Alexandra Clara Ferreira Faria, Camila Pita Figueiredo e Bruno Camilloto Arantes, que se mantêm presentes, sempre.

Pelas sugestões de leitura, ao amigo Leonardo de Faria Beraldo.

Agradeço, ainda, de forma especial, aos queridos César Fiuza e Maria de Fátima Freire de Sá, que contribuíram com discussões, opiniões, ensinamentos e amizade.

Por fim, cabe registrar a relevância do fomento da CAPES a esta pesquisa.

O saber provém do conhecimento de evidências contemporâneas, construídas a partir de consolidada metodologia científica e, por isso, capazes de gerar graus de recomendação (WANNMACHER, 2007, p. 1).

RESUMO

O trabalho objetivou compreender o regime jurídico da regulação e prescrição *off label* de medicamentos no Brasil, com ênfase em sua licitude e na responsabilidade civil do médico profissional liberal por danos decorrentes dessa prática. A prescrição *off label* de medicamentos é a recomendação de uma terapia formatada em parâmetros que excedem as orientações de segurança, eficácia e acurácia originários, definidos quando de seu registro na agência reguladora. A relevância do trabalho funda-se na amplitude da ocorrência desse método terapêutico e na necessidade da definição das normas e efeitos aplicáveis. Além disso, a interação entre medicina e direito é útil para o entendimento de aspectos científicos que envolvem essas duas áreas de conhecimento. Depois de demonstrar o cenário da aprovação de medicamentos em território nacional e de explorar a legitimidade da ANVISA para a condução desse processo, ocupa-se da prescrição *off label* de medicamentos propriamente dita, com o intuito de situá-la na teoria dos ilícitos civis e da responsabilidade médica, de maneira a definir suas peculiaridades. Para a exploração adequada do problema, são privilegiadas abordagens analíticas das fontes documentais e bibliográficas. Ao final, é proposta, argumentativamente, a construção de aparato interpretativo suficiente à fundamentação técnica do principal resultado, que foi a constatação da prestabilidade da percepção jurídica da noção de prescrição racional de medicamentos, que se baseia no sistema de evidências, nas circunstâncias individuais do paciente e na observância de deveres anexos ao contrato de prestação de serviços médicos, em especial dos deveres de informação, proteção e cuidado. A prescrição racional de medicamentos constitui verdadeiro padrão de licitude, que congrega elementos técnicos da medicina e do direito, com reflexos no campo da responsabilidade civil do médico.

Palavras-chave: Prescrição *off label*. Medicamentos. Prescrição racional. Ilicitude. Responsabilidade médica.

ABSTRACT

The study aimed to understand the regulation and off-label prescribing drugs legal system in Brazil, with emphasis on its lawful status and liability of physicians for medical malpractice, specially related to damages arising from this practice. The off-label prescribing of drugs is the recommendation of a medical therapy formatted in parameters that exceed the guidelines on safety, efficacy and accuracy originally defined by the regulatory agency. The relevance of the work is based on the extension of occurrence of this therapeutic method and the need of defining standards and related effects. Moreover, the interaction between medicine and law is useful for the understanding the suitable scientific aspects involving these two areas of knowledge. After demonstrating the panorama of drugs approval in Brazil and exploring the legitimacy of ANVISA to take its important participation in managing this process, off-label prescribing of drugs was presented itself, so that it could be situated it in unlawful acts and medical liability law, defining its peculiarities. In order to explore, adequately, the presented problem, analytical treatment of research in documentary and bibliography sources was privileged. In the end, it was proposed, argumentatively, the formation of an interpretative basis which is useful to support the main result, which was the finding of the utility of the juridical perception of rational drug prescription, which relies on the evidence based system, on individual patient circumstances and on the observance of duties attached to the health services contract to provide medical assistance, particularly the duties of information, protection and care. The rational prescription of drugs is as valid lawful standard, which brings together technical elements from medicine and law, with consequences in the field of medical liability.

Keywords: Off-label prescribing. Drugs. Rational prescribing. Unlawful acts. Medical liability.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

a. C. – antes de Cristo

AC - Acre

Ag. - Agravo

AgR. – Agravo Regimental

amp. – ampliada

AMB – Associação Médica Brasileira

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AREsp. – Agravo em Recurso Especial

art. - artigo

atual. - atualizada

BA - Bahia

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

CCB – Código Civil brasileiro

CCDMA - Centro de Controle de Drogas e Medicamentos

CDER - *Center for Drug Evaluation and Research*

CFM – Conselho Federal de Medicina

CE - Ceará

CNS - Conselho Nacional de Saúde

Dec. - Decreto

Des. - Desembargador

DF – Distrito Federal

ed. – edição

EDcl. – Embargos de declaração

EUA – Estados Unidos da América

et al. – e outros

ex. - exemplo

f. – folha

FDA - *Food And Drug Administration*

FIOCRUZ - Fundação Oswaldo Cruz

GATT - *General Agreement on Tariffs and Trade*

GEMEG - Gerência de Medicamentos Genéricos

GEMES - Gerência de Medicamentos Similares
GEPEC - Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos
GGMED - Gerência-Geral de Medicamentos
GM – Gerência de Medicamentos
GMEFH - Gerência de Medicamentos Isentos, Fitoterápicos e Homeopáticos
INCQS - Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INPI – Instituto Nacional de Propriedade Industrial
IPSEMG - Instituto de Previdência dos Servidores de Minas Gerais
Min. - Ministro
MS - Ministério da Saúde
NY – *New York*
nº - número
OMC - Organização Mundial do Comércio
OMPI - Organização Mundial de Propriedade Intelectual
p. - página
RCM - Resumo das Características do Medicamento
RDC – Resolução da Diretoria Colegiada
RE – Recurso Extraordinário
RE – Resolução
rel. - relator
RESP – Recurso Especial
REsp – Recurso Especial
rev. – revisada
RJ – Rio de Janeiro
RS – Rio Grande do Sul
SARA - Síndrome da angústia respiratória aguda
SC – Santa Catarina
SNVS - Secretaria Nacional de Vigilância Sanitária
SNVS - Sistema Nacional de Vigilância Sanitária
STA – Suspensão de Tutela Antecipada
STF – Supremo Tribunal Federal
STJ – Superior Tribunal de Justiça
SUS – Sistema Único de Saúde
SVS - Secretaria de Vigilância Sanitária

TJMG – Tribunal de Justiça de Minas Gerais

TJSP – Tribunal de Justiça de São Paulo

TRIPS - *Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*

US FDA – *United States Food And Drug Administration*

UFARM - Unidade de Farmacovigilância

UPBIH - Unidade de Produtos Biológicos e Hemoderivados

UPROC - Unidade de Produtos Controlados

USP – Universidade do Estado de São Paulo

v. – volume

v. - *versus*

v.g. - *verbi gratia*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	
2 AUTORIZAÇÃO E REGISTRO DE MEDICAMENTOS	
2.1 Distinção jurídica entre patente e registro de medicamentos	
2.2 Controle de medicamentos pelo Estado: poder normativo da agência reguladora	
2.3 Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) e a competência para o registro, fiscalização e controle de medicamentos no Brasil	
2.4 Normas específicas para registro de medicamentos	
3 PRESCRIÇÃO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS	
3.1 Contornos conceituais da prescrição <i>on label</i> e <i>off label</i>	
3.2 A relevância, a frequência e alguns problemas que envolvem a prescrição e uso <i>off label</i> de medicamentos	
3.3 Uso <i>on label</i> e <i>off label</i> de medicamentos e a posição da Anvisa	
3.4 Fundamentos possíveis à prescrição <i>off label</i> de medicamentos	
4 ILÍCITOS CIVIS	
4.1 O ilícito objetivo	
4.2 Alguns marcadores do ilícito civil objetivo	
4.3 Tentativa de categorização da prescrição <i>off label</i> de medicamentos na teoria dos ilícitos civis	
5 RESPONSABILIDADE CIVIL	
5.1 Responsabilidade subjetiva	
5.2 Responsabilidade objetiva	
5.3 Excludentes de responsabilidade	
5.4 Algumas tendências da responsabilidade civil	
5.5 Código de Defesa do Consumidor e a responsabilidade civil em seu contexto	
5.6 Ainda a relação entre ilicitude e responsabilidade civil	
6 A RELAÇÃO MÉDICO/PACIENTE, ILÍCITOS E A RESPONSABILIDADE CIVIL	
6.1 O médico e o paciente na atualidade	
6.2 A relação médico/paciente como relação de consumo	
6.2.1 O contrato de prestação de serviços médicos, a prescrição de medicamentos e os deveres anexos	
6.2.2 A prescrição <i>off label</i> de medicamentos e a disponibilização de produtos e serviços perigosos ao consumo	
6.3 O padrão de licitude da prescrição <i>off label</i> de medicamentos	
6.4 Aspectos gerais da responsabilidade civil do profissional médico	
6.5 Percepções jurisprudenciais sobre a prescrição <i>off label</i> de medicamentos	
6.6 Breve notícia da jurisprudência norte-americana sobre a responsabilidade civil por danos por prescrição <i>off label</i>	
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	
REFERÊNCIAS	

1. INTRODUÇÃO

A complexidade dos contextos sociais e relações humanas é insuflada pela tecnologia. Tal complexidade impõe aos demais sistemas sociais o aperfeiçoamento teórico de seus institutos.

Trata-se de processo crônico de crise (FIUZA, 2003, p. 23), que faz recorrente o desafio do direito em construir e revisitar teorias capazes de comportar elementos inéditos. O direito não resolve, de imediato, conflitos engendrados por outros sistemas sociais, decorrentes de sua transformação no tempo. Contudo, é da essência do direito a função de superar tais problemas a partir do emprego de sua linguagem específica, promovendo-lhe a juridicidade.

O texto ocupa-se do esforço de compreensão de institutos ou modelos havidos na relação médico/paciente para a prescrição de tratamento, particularmente no que respeita ao uso de medicamentos, empregados em parâmetros que excedem as orientações de segurança e eficácia originárias, definidas quando de seu registro no órgão competente. Essa prescrição díspar das considerações havidas em bula e autorizadas pelo órgão regulador intitula-se prescrição *off label*.¹

A descoberta de novas doenças coloca em pauta essa espécie de conduta clínica, que passa a ser articulada com frequência, apta a justificar não somente intensos e volumosos investimentos da indústria farmacêutica, mas também a promover a reflexão sobre o risco social do uso de novos fármacos, a necessidade de fiscalização, pelo Estado, do ingresso de drogas no mercado e sobretudo o enfrentamento jurídico dos efeitos dessa prática.

O estudo lida com um problema que se revela na seara da interação entre medicina e direito, para abordar aspectos específicos da atividade profissional e suas consequências jurídicas.

Um desafio apresenta-se: compreender a caracterização da regularidade da prescrição *off label* de medicamentos. E mais: estabelecer critérios para a configuração do dever do médico de indenizar o paciente.

Para tanto, há de ser buscada a contribuição da medicina, para se encontrar resposta aos questionamentos que se impõem. Em quais circunstâncias a prescrição

¹ Diante do amplo dissenso sobre a grafia, optou-se por utilizá-la sem o hífen, nos moldes preferidos pelos sítios nacionais oficiais na internet (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005b). Quando da transcrição literal de ideias de outras fontes, buscou-se guardar fidelidade à escrita original.

off label pode ser considerada lícita? Quais são os parâmetros segundo os quais o paciente tem direito de receber informações acerca da prescrição *off label*? Em quais circunstâncias se configura a responsabilidade civil do médico profissional liberal por danos decorrentes da prescrição *off label* de medicamentos?

Intenta-se, dessa forma, apreciar e entender a responsabilidade civil indenizatória do médico.

A hipótese a ser testada é de que a dispensação *off label* de medicamentos não pode ser categorizada, *a priori* e *per se*, como ilícito civil. Demandam resgate os fundamentos e elementos que, manipulados, possam definir regularidade e responsabilidade, o que pode permitir a proposta de uma subcategorização da prática em, eventualmente, lícita ou ilícita. Ademais, a responsabilidade civil do médico parece ligar-se, sobretudo, à prática de ilícitos subjetivos, mas pendem de investigação os fundamentos técnicos da apreciação desse panorama.

A empreitada justifica-se pelo interesse social no aperfeiçoamento de tratamentos insatisfatórios, assim como na intervenção estatal nos processos de invenção e colocação de drogas no mercado, para mitigar ações mercadológicas com fármacos inúteis ou prevalentemente prejudiciais à saúde.

A temática é também de relevância econômica, pois os efeitos do delineamento jurídico da questão podem significar custos consideráveis aos investimentos e práticas comerciais.

O paciente, especialmente diante do fenômeno de personalização do direito civil, passa a ter reconhecido o seu papel ativo na relação com o médico e na construção dos modelos em análise.

A categorização do modelo em alusão na teoria dos ilícitos e da responsabilidade civil há de propor a sistematização dos conhecimentos, de modo a promover a previsibilidade na aplicação do direito aos conflitos decorrentes e, em última análise, a própria segurança jurídica.

As noções teóricas e as normas jurídicas essenciais à abordagem do tema são analiticamente explicitadas com vistas à posterior categorização e estudo dos efeitos da prescrição *off label* de medicamentos. Estratégias hermenêuticas e argumentativas têm lugar, diante da imprescindível atividade discursiva e interpretativa, voltada à construção de subsídios para a validade dos argumentos que sustentarão as conclusões buscadas.

Acredita-se na dificuldade de filiação de um trabalho interdisciplinar a um único

e específico tipo de investigação. Dentre aqueles destacados por Gustin e Dias (2002), em referência a Witker e Herrera, é certo que, mesmo considerando elementos internos ao ordenamento, além de aspectos conceituais e doutrinários, as espécies prevalentes são as jurídico-descritiva e jurídico-propositiva, visto que o estudo busca a decomposição do problema, para, diante de sua observação e interpretação, propor soluções argumentativamente delineadas.

Tendo em vista a meta de organização das percepções acerca do regime jurídico aplicável ao problema evidenciado, a investigação também intenta sugerir, prospectivamente, tendências, a partir de posições doutrinárias e jurisprudenciais.

As tradicionais fontes do direito e outras fontes indiretas trazidas pela medicina e capazes de influenciar o sistema jurídico são levadas em conta na operacionalização do trabalho.

A pesquisa é documental, exploratória da concepção da prescrição *off label* e do estudo teórico da responsabilidade civil por danos decorrentes desses atos médicos, com busca de parâmetros em doutrina e jurisprudência nacionais, via coleta de dados em fonte bibliográfica. Os estudos pautam-se, ainda, em textos da área médica.

Todo o trabalho é construído com apoio numa visão estrutural do direito, sem abrir mão de seu aperfeiçoamento pelas teorias de funcionalização dos institutos jurídicos e dos direitos subjetivos. *A priori*, tais concepções podem parecer contraditórias e até mesmo incompatíveis. Porém, ao pretender-se demonstrar que a base da teorização do fato jurídico e, portanto, do ilícito civil, não prescinde de estrutura bem definida, é a funcionalização que pode conduzir à releitura dos construtos clássicos diante dos novos paradigmas do direito privado.

O trabalho apresenta-se dividido em três fases, representativas de esforços setorizados. A primeira tem o objetivo de promover a exposição detida de normas jurídico-administrativas sobre a autorização de medicamentos novos, ficando alheios ao propósito da obra os processos que envolvem medicamentos genéricos, similares e importados, fitoterápicos, imunobiológicos e os que se vinculam a políticas especiais. Nessa oportunidade, é de valor a diferenciação entre patente e autorização da comercialização e uso de medicamentos, de modo a precisar o objeto que integra o tema. Vale, assim, conhecer a estrutura, objetivos e alguns dos processos de atuação da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Vencidas essas etapas, a posição da Anvisa sobre a prescrição *off label* e a sua definição podem emergir.

A segunda fase dedica-se à tarefa de tentar classificar a prescrição *off label* de medicamentos na teoria dos ilícitos civis. Então, elementos pertinentes à legitimidade do profissional médico para prescrever e o papel do paciente na atualidade merecem atenção, haja vista que, em conjunto com o delineamento dos contornos normativos do princípio da boa-fé objetiva e do abuso de direito, auxiliam na formação das lindes do que pode ser considerado ato ilícito civil nos dias de hoje.

Por fim, a terceira fase trata da responsabilidade do médico por danos decorrentes da prescrição *off label* de medicamentos. As teorias sobre responsabilidade civil e as tendências atuais identificadas devem ser expostas, pois servem para a construção de um conjunto mais técnico de fundamentos que permitem a análise da relação médico/paciente, da responsabilidade civil no direito do consumidor e, especialmente, quando danos sobrevêm da prescrição *off label* de medicamentos.

Em finalização, a percepção da prescrição *off label* de medicamentos pelos tribunais nacionais e alguma visão do cenário de abordagem do tema no direito norte-americano ganham realce, para favorecerem o aprimoramento dos achados.

2. AUTORIZAÇÃO E REGISTRO DE MEDICAMENTOS

É comum haver confusões entre as noções de patenteamento e de autorização/registo de medicamentos.

Enfrentar essa questão é relevante para que seja definida, com clareza, a temática para a qual se volta o texto. Significa que, nesta passagem, a definição exata do objeto impõe diferenciações fundamentais. Ademais, o entendimento da tensão existente entre os sistemas de patente e registro de medicamentos, decorrente dos interesses econômicos da indústria farmacêutica contrapostos a políticas de saúde pública, permite visualizar a lógica de funcionamento e organização do atual estado de coisas.

Almeja-se abordar, sumariamente, o regime jurídico da patente de medicamentos, o seu impacto na acessibilidade e o processo de registro junto à agência de vigilância sanitária, de forma a possibilitar, ao final, a realização do recorte pretendido.

O primeiro Código de Propriedade Industrial no país, em 1945, estabeleceu a vedação da patente de medicamentos, que foi mantida pelos instrumentos normativos que viriam em seguida. A justificativa dessa postura, segundo Fábio Ulhoa Coelho (2007), era a promoção do acesso da população em geral aos medicamentos de interesse social reconhecido, a ponto de políticas públicas de saúde serem determinantes desses processos legislativos.

O Acordo sobre Propriedade Intelectual – Trips,² atualmente integrado pelos resultados da Rodada do Uruguai de Negociações Multilaterais do Gatt [*General Agreement on Tariffs and Trade*] (SILVA, 2008, p. 4336), causou reflexos no Brasil, na política de patenteabilidade de produtos e processos farmacêuticos.³

O Brasil, assim como outros países, teve que se adequar às regras

² “Constitui o Trips um acordo internacional incluído na Organização Mundial do Comércio como anexo 1-C, para complementar o sistema de proteção à propriedade intelectual da Organização Mundial de Propriedade Intelectual (OMPI), e que impõe obrigações e sanções aos Estados-partes. Esse acordo prevê a adoção de patamares mínimos para as normas protecionistas constitucionais e infraconstitucionais de cada Estado-parte, no tocante à proteção da propriedade intelectual” (SILVA, 2008, p. 4336). “O Acordo Trips (*Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights*), da Organização Mundial do Comércio (OMC), acarretou importantes mudanças nas normas internacionais referentes aos direitos de propriedade intelectual. [...] Foi esse o caso dos produtos farmacêuticos. Por sua própria natureza, as patentes permitem que os fabricantes de produtos farmacêuticos estabeleçam preços acima dos custos marginais, recuperem despesas com pesquisas e desenvolvimentos e obtenham lucro” (CORREA, 2005).

³ A despeito de o acordo ter sido incorporado ao ordenamento jurídico brasileiro por meio do Decreto nº 1.335/94, os Estados-partes tinham até o ano 2000 para postergar a efetivação das diretrizes do acordo (SILVA, 2008, p. 4338-4339).

internacionais do comércio, especialmente ao Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio (ACORDO TRIPS/OMC), que abarcou a patenteabilidade de medicamentos (SILVA, 2008, p. 4334). Foi a Lei nº 9.279 (BRASIL, 1996a) a responsável pela mudança.

Em regra, é patenteável o medicamento, assim como qualquer outra invenção, que atenda a requisitos de novidade, atividade inventiva e aplicação industrial.⁴ Os medicamentos podem ser descritos por sua constituição final ou pelos meios que permitem obtê-los. Um produto farmacêutico caracteriza-se por parâmetros diversos, dentre os quais são essenciais a estrutura do princípio ativo e a propriedade terapêutica efetivamente comprovada (GARCIA, 2005, p. 44-45).

Concluído o exame do pedido, é proferida decisão, deferindo ou indeferindo o pedido de patente. Do contexto da Lei de Propriedade Industrial (BRASIL, 1996a), fica evidente que o INPI é a autarquia federal responsável, dentre outros, pelas concessões de patentes, registros de marcas, averbações de contratos de transferência de tecnologia e franquia empresarial.

Contudo, a concessão de patentes para produtos e processos farmacêuticos depende da prévia anuência da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, que não se confunde com a autorização para comercialização, mediante registro.

O registro de medicamentos pela agência de vigilância sanitária tem requisitos próprios, distintos do processo que o INPI executa para a constituição de monopólio de exploração. A inserção do produto no mercado condiciona-se à verificação de eficácia e segurança, além de identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade à população, por meio de fixação de parâmetros à sua comercialização.

Caso o laboratório ou outro inventor do medicamento não deseje pedir a concessão da proteção patentária, afasta-se o direito de exploração exclusiva temporária que lhe poderia ser assegurado. Contudo, a concessão da patente não visa a atestar a possibilidade imediata de comercialização do produto ou comprovação de sua segurança e eficácia terapêutica.

A Anvisa, conforme será demonstrado, tem por finalidade institucional promover a proteção da saúde da população por intermédio do controle sanitário da

⁴ Fala-se em uma regra por dois motivos: primeiro porque, no caso das patentes *pipeline*, não há novidade, haja vista que em algum outro país unionista já houve a concessão da patente e o Brasil pretende somente assegurar a proteção, em território nacional, no período restante, considerada a data do primeiro depósito e concessão originária; segundo porque, nos casos de *evergreening*, é discutível se o grau de variação de fórmula ou processo, ou ainda, de uso, é suficiente para caracterizar a novidade exigida por lei para a concessão da patente.

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 (BRASIL, 1999).

As patentes, noutro norte, voltam-se à proteção do desenvolvimento econômico e tecnológico. Têm o potencial de contraposição ao propósito de promoção da acessibilidade da população aos medicamentos, tendo em vista os preços usualmente praticados pela indústria farmacêutica e o monopólio de exploração. São duas abordagens específicas, mas integradas, quais sejam, a da política de ciência e tecnologia e a da política de saúde (MARQUES, 2000).

Pelo exposto, verifica-se que a Anvisa e o INPI possuem atribuições que se relacionam, mas que são distintas, acopladas a desígnios possivelmente conflitantes, de proteção aos investimentos em desenvolvimento tecnológico e proteção à concorrência, de um lado, e de promoção da saúde, de outro.

Os trâmites para a aprovação sanitária de medicamento, patenteado ou não, são, portanto, independentes do INPI. Referem-se, em verdade, ao controle de medicamentos pelo Estado, que se realiza, dentre outras formas, pela exigência de registro, prévio à comercialização e dispensação, junto à Anvisa. Essa lógica, fixada pelo ordenamento jurídico pátrio, pode justificar-se em razão de o interesse público ligado à saúde não admitir condicionar-se a intentos meramente econômicos, próprios do regime da propriedade industrial.

Fica, pois, explícito que, na dimensão dos objetivos maiores desse texto, que se relacionam ao entendimento da prescrição *off label* de medicamentos no cenário da teoria dos ilícitos civis e da responsabilidade civil indenizatória, analisada sob prisma da relação médico/paciente, importam, em especial, as nuances do controle de medicamentos pelo Estado, particularmente aquele realizado pela Anvisa, no que respeita à segurança e eficácia terapêutica. Logo, o enfoque dado ao registro de medicamentos na agência de vigilância sanitária é procedido sem qualquer menção ao regime de propriedade industrial.

Dentre as atribuições da Anvisa, competem à agência a coordenação do Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, o estabelecimento de normas, as ações de vigilância sanitária, a autorização de funcionamento de empreendimentos empresariais de fabricação, distribuição e importação de medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias, assim

como a coordenação das ações de vigilância sanitária realizadas por todos os laboratórios que compõem a rede oficial de laboratórios de controle de qualidade em saúde e a comercialização de medicamentos.

Toda a estrutura de funcionamento da Anvisa pretende assegurar a possibilidade de êxito na função de regulamentar, controlar e fiscalizar os produtos e serviços que envolvam risco à saúde pública, inclusive medicamentos de uso humano, suas substâncias ativas e demais insumos, processos e tecnologias. Os mandatos dos diretores, que devem ser brasileiros, são de três anos, admitida uma única recondução, sendo que a exoneração imotivada de diretor da agência somente pode ser promovida nos quatro meses iniciais do mandato, findos os quais é assegurado seu pleno e integral exercício, salvo nos casos de prática de ato de improbidade administrativa, de condenação penal transitada em julgado e de descumprimento injustificado do contrato de gestão da autarquia. Ademais, aos dirigentes da agência é vedado o exercício de qualquer outra atividade profissional, empresarial, sindical ou de direção político-partidária. Assim, desenha-se o objetivo de desvincular as ações das agências das pressões do mercado e das articulações políticas que podem colocar em xeque a eficiência do papel a ser desempenhado pela vigilância sanitária na promoção da saúde pública.

A Lei nº 6.360 (BRASIL, 1976) estabelece as principais normas pertinentes à vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e outros produtos. As drogas são substâncias ou matérias-primas que tenham a finalidade medicamentosa ou sanitária. Ao mesmo tempo em que são gênero no qual se inserem os medicamentos, podem representar elementos da constituição desses últimos. O medicamento, por sua vez, é o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. Pode utilizar insumo farmacêutico, que é a droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes (BRASIL, 1973b).

Uma das finalidades da atuação da vigilância sanitária em face de medicamentos é assegurar o controle de qualidade, por meio de um conjunto de medidas garantidoras da pureza, eficácia e inocuidade, além da regularidade da atividade produtiva.

Em todo o sistema de controle e fiscalização sanitária, existe a preocupação com o fornecimento de informação precisa e esclarecedora, como forma de contribuir

para a preservação da saúde e segurança. Por esse motivo, os produtos em referência não são admitidos com nomes ou designações que induzam a erro.

O registro prévio é necessário à comercialização e entrega ao consumo. No Brasil, são atribuições do Ministério da Saúde o registro e a permissão do uso dos medicamentos, bem como a aprovação ou exigência de modificação dos seus componentes.

Esse registro de medicamento é, por definição normativa (BRASIL, 2001,⁵ o instrumento por meio do qual o Ministério da Saúde determina a inscrição prévia no órgão ou na entidade competente, pela avaliação do cumprimento de caráter jurídico-administrativo e técnico-científico relacionada com a eficácia, segurança e qualidade dos produtos a ele sujeitos, para sua introdução no mercado.

Passou a competir à Anvisa, em razão da lei que a instituiu (BRASIL, 1999), o processamento dos atos para registro de produtos submetidos ao regime de vigilância sanitária, segundo as normas de sua área de atuação.

O registro condiciona-se ao atendimento de uma série de exigências, apuráveis em procedimentos que podem ser previstos, por disposição legal, em regulamentos ou instruções do órgão competente.

Dentre os requisitos, além daqueles de ordem formal e mercadológica, destacam-se a comprovação e reconhecimento da segurança e eficácia do medicamento para o uso a que se propõe, a identidade, atividade, qualidade, pureza e inocuidade necessárias; bem como a oferta de informações detalhadas sobre composição e uso, avaliadas pelo órgão ou pela entidade competente do Ministério da Saúde ou analisadas pelo laboratório de controle, em cujas conclusões baseia-se a autoridade sanitária para conceder ou denegar o registro.

De acordo com a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº 60 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2014), que abrange o procedimento para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências; e que sucede e revoga a Resolução da Diretoria Colegiada da Anvisa RDC nº 136 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2003), é fundamental, em regra, que, como medida antecedente, todos

⁵ O Decreto n. 3.961 (BRASIL, 2001) foi revogado pelo Decreto n. 8.077 (BRASIL, 2013a). Contudo, esse último não define registro de medicamentos, de modo que apenas especifica que tais produtos somente podem ser objeto das atividades a eles relacionadas se registrados junto a Anvisa, observados seus regulamentos específicos.

os estudos clínicos sigam a legislação específica vigente para pesquisa clínica, de modo que a chancela pregressa da execução é condição para que os achados possam ser empregados na finalidade do registro.

Ademais, quando do protocolo do pedido de registro dessa sorte, deve-se apresentar, ainda, plano de farmacovigilância e relatório de segurança e eficácia, que deve conter o relatório de ensaios não-clínicos e relatório de ensaios clínicos em suas três primeiras fases, com referências bibliográficas disponíveis e informações eventualmente desfavoráveis.

Essas pesquisas clínicas são bastante criteriosas e devem observar toda a normatização pertinente, que exige desde a prévia chancela de Comitê de Ética até um extenso rol de cuidados e obrigações decorrentes do envolvimento de seres humanos. O paciente deve consentir livremente e de forma efetivamente esclarecida, com conhecimento e ponderação técnica dos desconfortos, riscos e benefícios atuais e potenciais, individuais ou coletivos, métodos alternativos existentes, ter a garantia de que os danos previsíveis serão evitados e de que a privacidade e dignidade serão preservadas. Existe exigência de estruturação metodológica fundamentada e da demonstração da essencialidade do envolvimento de seres humanos. Nos termos da RE nº 466 do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2012), que revoga a RE nº 196 (BRASIL, 1996b), tais pesquisas devem realizar-se, preferencialmente, em pessoas com autonomia plena e em menor situação de risco, o que dificulta sobremaneira os estudos com pacientes vulneráveis, como aqueles em período fértil, grávidas, crianças e adolescentes. A responsabilidade pelo dano causado é inafastável por mera disposição de vontade, majorando os custos dessas empreitadas.

A Anvisa (2005a) esclarece que a avaliação de um dossiê de registro é usualmente dividida em fases, quais sejam, a análise farmacotécnica (verificação de todas as etapas da fabricação) e a análise de eficácia e segurança, que são apreciações de “estudos pré-clínicos (ou não-clínicos) e clínicos, estes subdivididos em fases I, II, III e, eventualmente, IV,⁶ nos casos de medicamentos já registrados em outros países

⁶ Acerca da fase IV de um estudo, Cristiane da Silva Paula explica que “o estudo de fase IV é realizado depois que o medicamento já está no mercado e deve-se restringir a utilização às indicações autorizadas. Ele confirma o valor terapêutico em um grande grupo de pacientes que utilizam o produto em situação menos controlada, além de estabelecer a incidência de reação adversa já conhecida ou identificar alguma que ainda não tenha sido registrada nos estudos anteriores, incluindo interações medicamentosas” (PAULA, 2010, p. 20-21).

para os quais dados de farmacovigilância pós-mercado já são disponíveis”.

Significa que, em condições normais, os estudos clínicos necessários ao registro ou alteração⁷ de registro de um medicamento dependem da realização de três fases de pesquisa. A fase I serve para estabelecer uma evolução preliminar da segurança, do perfil farmacocinético e, eventualmente, do perfil farmacodinâmico,⁸ e corresponde ao primeiro estudo em seres humanos em grupos menores de pessoas voluntárias, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo, ou nova formulação. Em uma segunda fase, almeja-se demonstrar a atividade e estabelecer a segurança a curto prazo do princípio ativo, em pacientes afetados por uma determinada enfermidade ou condição patológica, por meio de pesquisa em um número limitado de pessoas, seguida de um estudo de administração, para que seja possível concluir por relações dose/resposta. Na terceira fase, já voltada para grupos maiores e mais plurais, os estudos são ampliados para a busca de resultado do risco/benefício a curto e longo prazos das formulações do princípio ativo e do valor terapêutico relativo, com consideração das reações adversas mais frequentes, interações clinicamente relevantes, principais fatores de modificação do efeito etc. (BRASIL, 1997).

A apreciação da qualidade ocorre na esfera do que se denomina análise farmacotécnica, que é interna à Anvisa. Lado outro, para a averiguação da segurança e eficácia, é usual a delegação a consultores externos que elaboram pareceres, em relação aos quais a Anvisa mantém autonomia quanto à decisão final pela concessão ou denegação do registro (NISHIOKA, 2006, p. 15).

Atualmente, a RDC nº 29 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2008) minudenciou a regulamentação para a realização de pesquisa clínica, tendo criado mecanismos para a aproximação da Anvisa já nas fases dos estudos clínicos.

Na Anvisa, a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) é responsável pelo registro de medicamentos. Em sua Gerência de Medicamentos Novos, Pesquisa e Ensaio Clínicos (Gepec), tramita o procedimento para registro de medicamentos novos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos que, para efeito deste estudo,

⁷ Para a alteração de registros existentes, com fins à ampliação do uso com novas indicações, posologias, mudanças de faixas etárias, novas formas de administração ou qualquer outra circunstância divergente daquela que foi comprovada segura e eficaz quando dos procedimentos do registro primitivo, são exigidos, nos termos da resolução nº 48 (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2009c), relatórios técnicos com resultados de estudos clínicos ou estudos clínicos publicados em revistas indexadas.

⁸ Farmacocinética refere-se, especialmente, aos processos de absorção, distribuição, biotransformação e excreção dos medicamentos (princípios ativos e/ou seus metabolitos). Farmacodinâmica é o campo da farmacologia que estuda as modificações que um princípio ativo produz em um sistema biológico, ou seja, corresponde aos estudos sobre os efeitos bioquímicos e fisiológicos dos medicamentos e seus mecanismos de ação (BRASIL, 1997).

toma-se por base.⁹

Diante da relevância das informações detalhadas sobre os produtos em apreço e da almejada proteção à saúde pública, são pertinentes as disposições sobre rotulagem, bulas, impressos, etiquetas e prospectos publicitários, que, igualmente, sujeitam-se a prévia chancela.

Assim, dentre as finalidades da Anvisa, consta a concessão de registro de drogas após comprovação científica de que são seguras e eficazes para o uso a que se propõem (PAULA, 2010, p. 18-19). Para tanto, pode inclusive editar orientações normativas às quais se submetem os fabricantes de medicamentos, ainda que elas contemplem diretrizes que não possuam feições meramente técnicas.

É essa teia procedimental que determina o desenho da prescrição *off label* de medicamentos no Brasil.

3. PRESCRIÇÃO OFF LABEL DE MEDICAMENTOS

Diante do grande manancial de problemas que envolvem a prescrição de drogas e equipamentos médicos no Brasil, destaca-se como objeto do trabalho a prescrição *off label* de medicamentos. Significa que não ganham maior abordagem a prática farmacêutica de dispensação¹⁰ ou questões mercadológicas sobre publicidade. Do mesmo modo, produtos relacionados, tais como outras drogas sanitárias ou tecnologias voltadas à saúde, não classificáveis como medicamentos,¹¹ permanecem apartados.

⁹ Há outras gerências, que se ocupam de registros diversos e específicos, tais como a Gerência de Medicamentos Similares (Gemes), a Gerência de Medicamentos Genéricos (Gemeg), a Gerência de Medicamentos Isentos, Fitoterápicos e Homeopáticos (GMEFH), a Unidade de Produtos Biológicos e Hemoderivados (UPBIH), a Unidade de Produtos Controlados (Uproc) e a Unidade de Farmacovigilância (Ufarm) (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 2005a). Cada tipo de registro possui normativa própria e, por esse motivo, o trabalho privilegia o registro de medicamentos novos ou a alteração de registro (sintéticos e semissintéticos), para demonstrar o rigor do procedimento na atualidade e a construção das características que constarão na bula do medicamento, tais quais chanceladas pela Vigilância Sanitária, que importarão ao tópico posterior do trabalho, na medida em que é fundamental para compreender a prescrição *off label*.

¹⁰ Dispensação é o ato de fornecimento ao consumidor de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, a título remunerado ou não (BRASIL, 1973b).

¹¹ Droga é toda substância ou matéria-prima que tenha a finalidade medicamentosa ou sanitária. Medicamento, mais especificamente, é somente o produto farmacêutico, tecnicamente obtido ou elaborado, com finalidade profilática, curativa, paliativa ou para fins de diagnóstico. O insumo farmacêutico é a droga ou matéria-prima aditiva ou complementar de qualquer natureza, destinada a emprego em medicamentos, quando for o caso, e seus recipientes. Tecnologias são as substâncias, produtos, aparelhos ou acessórios não enquadrados nos conceitos anteriores, tratados como correlatos pela legislação, cujo uso ou aplicação estejam ligados à defesa e proteção da saúde individual ou coletiva, à higiene pessoal ou de ambientes, ou a fins diagnósticos e analíticos, os cosméticos e perfumes e, ainda, os produtos dietéticos, óticos, de acústica médica, odontológicos e veterinários (BRASIL, 1973b).

Do mesmo modo, não são, nessa oportunidade, frontalmente esmiuçadas as demandas judiciais de solicitação de custeio e fornecimento de medicamentos de última geração e de elevados preços movidas contra o Estado. Contudo, é certo que os padrões de definição de licitude edificados no presente texto podem representar mecanismo adequado para o conhecimento de pedidos judiciais de pagamento, pelo poder público, de terapias alheias àquelas já incluídas nas políticas públicas de saúde. Afinal, os julgados que serão apresentados poderão servir para exemplificar situações que evidenciam um possível despreparo do Poder Judiciário para analisar, ainda que de maneira indireta, os litígios que respeitam à temática.¹²

Definir o que é possível entender por prescrição *off label* é essencial para a tarefa de explanar toda a sistemática de regulamentação da construção do conteúdo informativo que acompanha um determinado medicamento.

O problema é que, com frequência, o uso excepcional é fundamental em alguns pacientes com doenças raras, ou que não responderam a terapias convencionais. Assim, os quadros clínicos particulares, muitas vezes, são decisivos para a escolha da prescrição *off label*.

Dessarte, há casos em que, a despeito da existência de terapias consagradas, novos medicamentos apresentam uma melhor relação custo/benefício, quer pela redução de efeitos adversos, quer pelos ganhos terapêuticos.

Dentre outros motivos, isso acontece porque “os padrões de melhor prática mudam mais rapidamente do que o tempo que as autoridades regulatórias costumam levar para aprovar novos usos ou emitir novos guias” (NOBRE, 2012).

Os achados das pesquisas que buscam medir a proporção dos usos *off label* do total dos usos de medicamentos variam em suas conclusões, mas constatam, de forma geral, que essa prática é uma realidade relevante e amplamente difundida, no Brasil e no mundo. A divergência dos resultados pode dever-se à falta de consenso na definição dos usos considerados *off label*, às diferenças políticas, culturais e econômicas das regiões estudadas, aos protocolos e metodologias de pesquisa, à rigorosidade dos órgãos reguladores competentes ou ao momento histórico de realização da investigação.

Esse uso é mais presente na oncologia, em crianças, idosos e gestantes.

¹² Isso porque há indícios de que bases científicas para a utilização de novas tecnologias em saúde raramente instruem os feitos judiciais, tampouco são averiguadas em juízo, de maneira que a discussão sequer alcança fundamentos para além do diagnóstico e da mera prescrição médica (FIGUEIREDO et al., 2010, p. 110).

Destaca-se que, em pediatria, a estimativa é de que o uso *off label* seja maior que 90% (noventa por cento), enquanto em adultos esse uso varie entre 7,5% (sete e meio por cento) e 40% (quarenta por cento) das prescrições, com prevalência das classes terapêuticas dos diuréticos, antimicrobianos e anti-helmínticos (USO..., 2012, p. 398).

Pesquisa voltada à análise da utilização de medicamentos não licenciados ou sem indicação em pacientes internados na unidade de terapia intensiva neonatal de um hospital universitário de média complexidade da cidade de São Paulo, que levantou dados durante o ano de 2008, concluiu que os neonatos brasileiros estão expostos a medicamentos não licenciados e sem indicação (*off label*), sendo prevalente a exposição de recém-nascidos. 58% (cinquenta e oito por cento) dos itens de medicamentos prescritos não eram licenciados para o uso neonatal e 9,5% (nove e meio por cento) dos licenciados não tinham indicação, nos moldes do registro autorizativo concedido no Brasil. Ademais, além de constatar que os medicamentos mais empregados dessa maneira atuavam no sistema nervoso e cardiovascular, verificou que as bulas de mesmos medicamentos de diferentes fabricantes puderam apresentar informações díspares. (BRASSICA, 2009, p. 104).

Em Belo Horizonte, Minas Gerais, trabalho realizado no Hospital Governador Israel Pinheiro do Instituto de Previdência dos Servidores de Minas Gerais (IPSEMG), que objetivou descrever e determinar a prevalência de medicamentos de uso *off label* e não licenciados em prescrições na unidade de terapia intensiva pediátrica, observou pacientes internados durante o período de maio de 2008 a janeiro de 2009. Concluiu, no que concerne ao presente estudo, que 23,4% (vinte e três vírgula quatro por cento) dos medicamentos foram prescritos de modo *off label*, sendo que, dos pacientes, 86% (oitenta e seis por cento) receberam ao menos um item de uso *off label* (FERREIRA et al., 2012, p. 82).

Em trabalho diverso, Paula e outros (2011, p. 217) buscaram identificar a presença dessa sorte de prescrição em crianças e adolescentes, do nascimento até os dezoito anos de idade, nas ordens judiciais dirigidas ao Centro de Medicamentos do Paraná – Secretaria de Saúde do Paraná, no ano de 2008. O estudo relacionou 934 (novecentas e trinta e quatro) solicitações, dentre as quais 112 (cento e doze), equivalentes a 12% (doze por cento), divergiam dos preceitos aprovados pela Anvisa. Pacientes com menor idade estiveram envolvidos em um maior número de prescrições *off label*.

A análise da literatura permite confirmar que o uso desses medicamentos na

pediatria também é um problema em países desenvolvidos e envolve classes terapêuticas importantes e amplamente prescritas (FERREIRA et al., 2011, p. 123).

Nos Estados Unidos da América – EUA, investigação que buscou determinar a frequência da prescrição *off label* para crianças atendidas nos ambulatórios do país, além de definir espécies dos medicamentos, idade dos pacientes e a especialidade do médico prescritor, apreciou informações obtidas no período compreendido entre 2001 e 2004 do *National Ambulatory Medical Care Surveys*, relacionadas a quase 8.000 (oito mil) consultas ambulatoriais de crianças com idades entre zero e dezessete anos, recortadas e representativas de um total de 312 (trezentos e doze) milhões de atendimentos. Detectou-se, dentre outros achados, que em 62% (sessenta e dois por cento) dos casos, houve inclusão de alguma prescrição *off label* (BAZZANO et al., 2009, p. 81).

Na Inglaterra, pesquisa desenvolvida na *Smyth Division* do *St. Andrew's Hospital*, situado em *Northampton*, envolveu pacientes psiquiátricos adolescentes e adultos internados com transtornos mentais moderados e graves. Do grupo controle que tomou medicamentos psicotrópicos, 37% (trinta e sete por cento) das prescrições foram *off label* (HAW; STUBBS, 2005, p. 858).

Por meio da coletânea de informações e receituários de aproximadamente 9.000 (nove mil) pacientes atendidos por 35 (trinta e cinco) pediatras na Itália, outro trabalho constatou que 17% (dezessete por cento) das prescrições foram *off label* (PANDOLFINI et al., 2005, p. 753).

Com o intuito de descrever a prevalência do uso *off label* de medicamentos em pacientes pediátricos, por meio da observação de atendimentos de emergência no *Hospital General Universitario de Valencia*, na Espanha, a investigação que aconteceu por um período de quatorze meses, de junho de 2005 a agosto de 2006, concluiu que mais da metade das prescrições aos pacientes envolvidos foi *off label*, sendo que pelo menos 75% (setenta e cinco por cento) dos pacientes receberam, pelo menos, um medicamento prescrito *off label* (MORALES-CARPI et al., 2010, p. 315-316).

Pesquisa holandesa, para apreciar a prevalência do uso *off label* em hospitais não universitários naquele país, coletou dados da enfermagem pediátrica e da unidade de neonatologia do *Reinier de Graaf Hospital*, de 1º de março a 31 de julho de 2000. Em meio aos resultados, foi apontado que 44% (quarenta e quatro por cento) das prescrições foram *off label* (T JONG et al., 2002, p. 293-294).

Essas decorrências apuradas em pesquisas de campo demonstram a

relevância da prescrição e uso *off label* também em outros países, de modo a justificar o tratamento jurídico da temática.

4 ILÍCITOS CIVIS

O atual panorama do direito privado no Brasil define arquétipos plásticos de institutos aferíveis dinamicamente. Acredita-se que padrões de licitude dependam abordagens contextuais e, frequentemente, transdisciplinares.

Nessa perspectiva, parece que o desafio é elucidar os mais diversos padrões de licitude, flexíveis e definíveis em concreto, aplicáveis aos problemas mais áridos da realidade social. Logo, os padrões de licitude e a licitude propriamente dita são, necessariamente, circunstanciais.

É sabido que não há necessária relação entre a ocorrência de um ilícito e a responsabilidade civil com o conseqüente dever de indenizar. Mesmo porque o ilícito pode gerar outros efeitos para além desses citados deveres de reparação, podendo resultar na invalidação de um negócio jurídico, na autorização para a realização de uma dada conduta ou, ainda, na caducidade de um direito, de maneira a beneficiar a outra parte.

Apesar disso, na I Jornada de Direito Civil (2012) promovida pelo Centro de Estudos Judiciários do Conselho da Justiça Federal no período de 11 a 13 de setembro de 2002, e, portanto, ainda na iminência da vigência do Código Civil (BRASIL, 2002), firmou-se a proposição que foi enunciada sob o nº 37: "A responsabilidade civil que decorre do abuso de direito independe de culpa e fundamenta-se somente no critério objetivo-finalístico". O enunciado nº 539 da VI Jornada de Direito Civil (2013) do Conselho de Justiça é assertivo para sustentar que o "abuso de direito é uma categoria jurídica autônoma em relação à responsabilidade civil. Por isso, o exercício abusivo de posições jurídicas desafia controle independentemente de dano".

Pela leitura do primeiro enunciado, parece mesmo que, havendo ilícito objetivo, existe, por decorrência, ilícito indenizante, cujo dever de reparar é averiguado com prescindibilidade da verificação de culpa. Uma interpretação menos radical pode levar a considerar que, sendo indenizante o ilícito objetivo, e fundamentado somente em critérios de ordem objetivo-finalística, o modelo de responsabilidade civil a ser empregado é o da responsabilidade objetiva.

Nada mais equivocado do que a posição consubstanciada no aludido padrão interpretativo.

Não há qualquer relação entre o ilícito objetivo e a responsabilidade civil reparatória objetiva. O ilícito objetivo prescinde da culpa para configurar-se, mas poderá receber do ordenamento jurídico diversas formas de sanção, conforme o caso. Assim, do mesmo modo que os ilícitos em sentido estrito, o ilícito socio-relacional ou funcional poderá ser invalidante, caducificante, autorizante ou indenizante.

A justificativa do segundo enunciado, apesar de se referir à responsabilidade civil em um sentido mínimo, qual seja, de responsabilidade civil indenizatória, alerta que o abuso de direito deve ser utilizado para o controle preventivo e repressivo. Parece, aqui, impor consequências, responsabilidades não indenizantes, em decorrência da ilicitude.

Vale dizer, somente nos casos de ilícitos em sentido estrito indenizantes que há de se perquirir o modelo jurídico de responsabilidade reparatória subjetiva ou objetiva que será empregado para investigar se efetivamente surge, para alguém, o dever de ressarcir ou compensar determinado prejuízo.

É certo que, sendo o ilícito objetivo, a ele é inerente o atributo da antijuridicidade. Mas ainda haverá que se checar, a partir da teia referencial normativa própria da responsabilidade civil, se as circunstâncias exigirão, para impor a alguém o dever de reparação de um dano, além da antijuridicidade, dano, nexo de causalidade e culpa.

E é exatamente a ausência desse arcabouço fático fundamentalmente exigido pela norma para imputação de responsabilidade civil reparatória que, muitas vezes, fará atribuir ao ilícito outras consequências que não a indenização.

Significa dizer que não é possível fazer relação entre o ilícito não culposo à responsabilidade objetiva.

Em todos os casos de atos abusivos do CDC, sendo o imputável responsável subjetivamente, o ilícito permanecerá apurado objetivamente, e a responsabilidade, subjetivamente. É o que acontece nos casos das figuras abusivas de direito do CDC (BRASIL, 1990a), tais como as dispostas nos artigos 6º, IV, 28, 37, 39, 51, IX e XI, 60 e 67.

Outro exemplo claro é o abuso de direito de voto na assembleia de credores na recuperação judicial. Mesmo que haja ilícito objetivo e que sejam gerados danos ao devedor, não há, por lei, norma que fixe a responsabilidade objetiva. Significa que a

sanção do ordenamento poderá ser a invalidação do ato, mas para o dever de ressarcir ou compensar as perdas, a culpa será pressuposto inarredável.

O mesmo se verifica no caso do abuso em direito de família, com o poder familiar usado em favor do próprio titular. Se o ilícito for meramente objetivo, mesmo que existam danos indenizáveis, a responsabilidade civil reparatória há de ser apurada subjetivamente.

Na hipótese do abuso de direito potestativo em que a norma repressiva expressa do art. 473, parágrafo único do Código Civil (BRASIL, 2002), suspende a sua eficácia quanto à rescisão unilateral, enquanto não for superado um lapso temporal suficiente para a outra parte se compensar quanto aos investimentos efetuados para a execução do contrato, novamente poderá emergir ilicitude meramente objetiva, e ainda assim a responsabilidade reparatória há de ser investigada com base nos pressupostos de sua espécie subjetiva.

Em outros casos, pode haver abuso do direito de rescindir o contrato, como acontece nos episódios de adimplemento substancial. Haverá ilícito objetivo, apto a disponibilizar ao prejudicado uma exceção, mas não lhe advém o direito à reparação de qualquer dano, ainda que ele exsurja, pois, *a priori*, sendo a responsabilidade subjetiva, e não havendo culpa, nenhuma indenização será devida pela parte que tentou dar fim ao negócio.

O mesmo pode acontecer em todas as circunstâncias de quebra da confiança ou desconsideração da materialidade da regulação jurídica. Haverá ilícito invalidante, autorizante ou até mesmo caducificante, mas somente será indenizante quando forem perfeitos todos os pressupostos à espécie de responsabilidade civil aplicável a cada circunstância, que tem por consequência o dever de indenizar.

No caso de culpa *in contrahendo* havida nas tratativas preliminares a um contrato paritário, pode não haver responsabilidade civil reparatória se não há culpa propriamente dita. Se, por qualquer razão, a contraparte ficar desprotegida por descumprimento de um dever anexo, a jurisprudência tem decidido presumir a culpa, que é a culpa *in contrahendo*. O mesmo ocorre na culpa *post pactum finitum*. Mas o modelo de responsabilidade em alusão é subjetivo, caso a lei não lhe ressalve a objetividade ou a circunstância não se insira na cláusula geral de responsabilidade fundamentada no risco da atividade.

Todos os demais ilícitos objetivos não indenizantes e os indenizantes cujo responsável não for enquadrado, em razão das circunstâncias do caso concreto, no

arquétipo da responsabilidade objetiva, escapam à previsão do primeiro enunciado em tela.

No episódio que mais importa ao trabalho, quando o médico prescreve *off label* e, eventualmente, incide em abuso de direito, sua possível responsabilidade civil reparatória permanecerá pendente de apuração subjetiva, pois a lei não autoriza a dispensa da apreciação da culpa para a imposição do dever de indenizar. Fato é que ele pode ofender deveres acessórios (de informação), mas não agir com culpa. Haverá ilícito não culposo. Havendo dano indenizável, pode não haver responsabilidade dessa mesma sorte, pois, no modelo subjetivo, que é o aplicável, o dever de reparar não pode ser imposto na ausência de negligência, imprudência ou imperícia.

À guisa de conclusão, registra-se a crença de que o próprio enunciado confunde ilicitude e responsabilidade.

5. E RESPONSABILIDADE CIVIL

É de praxe o estudo da responsabilidade civil em conjunto com a exploração dos ilícitos, em decorrência da irrefletida relação que se costuma fazer entre eles.

José de Aguiar Dias e Rui Berford Dias (2006, p. 545) já alertavam que o CDC (BRASIL, 1990a) é, fundamentalmente, uma lei de responsabilidade civil.

O estudo pretende utilizar as noções da teoria da responsabilidade civil trazidas por esse conjunto normativo, de maneira a traduzir suas interfaces úteis ao propósito de analisar o fenômeno da prescrição *off label* de medicamentos e os efeitos, nesse campo, ao médico prescritor. Não é pretendido, por conseguinte, o esboço completo de todo o diploma legal em referência. Logo, o apanhado das características centrais do microssistema jurídico e a importação sumária do que estabelece em matéria de responsabilidade civil reparatória pelo fato do serviço já são suficientes.

A autonomia privada é dependente da ideia de exercício de liberdade, poder de decisão para a prática e conteúdo de atos, autoconformação ou autodeterminação de condutas e, portanto, de seu regramento, nas relações jurídicas contratuais.

O conteúdo das relações jurídicas passa a receber a marca firme das premissas estabelecidas pelo ordenamento, ganhando evidência a importância do princípio da boa-fé objetiva, para que o conteúdo resultante do contrato seja válido e

possa produzir efeitos. Sem dúvida a boa-fé passa a atingir o conteúdo relacional em aspectos mais diversificados, que se radicam na dinâmica da relação jurídica.

A igualdade substancial, que se volta à comutatividade contratual e à distribuição equitativa de ônus e riscos, é fixada como exigência do próprio regime jurídico atual.

Consagram-se, assim, os paradigmas do tratamento paritário e do equilíbrio econômico, este entendido não somente como distribuição equitativa de ônus, riscos e benefícios, mas também como a proscrição do comportamento economicamente abusivo, ainda que em contrato não comutativo.

Todo esse desígnio orienta-se pelo reconhecimento da vulnerabilidade do consumidor no mercado de consumo.

Do mesmo modo, é instituído um norte às ações governamentais na proteção do consumidor, que age, inclusive, pela garantia dos produtos e serviços com padrões adequados de qualidade, segurança, durabilidade e desempenho. Nesse tocante, pode-se mencionar a própria ação da Anvisa para atestar a segurança e eficácia de medicamentos, definindo, nesse mister, as prescrições *on label*.

A obtenção desses resultados passa pela harmonização dos interesses dos participantes das relações de consumo, sem comprometer a necessidade de desenvolvimento econômico e tecnológico. Significa dizer que não é intentada, pelo poder público, a criação de obstáculos ao avanço da indústria farmacêutica, de forma que, apesar da imposição de critérios à colocação de novos produtos no mercado, não são intransigentes os ditames de seus variados meios de utilização.

Aqui, o problema do qual parte o trabalho fica evidente. Sendo o paciente consumidor, o fornecedor não poderia colocar no mercado de consumo produto ou serviço que sabe ou deveria saber apresentar alto grau de nocividade ou periculosidade à saúde ou segurança. Ocorre que, no caso de tratamento médico, não oferecer as inovações tecnológicas à utilização em tratamentos pode, muitas vezes, representar exatamente prejuízo maior à saúde do consumidor.

Daí a necessidade de, estudada a relação de consumo e a responsabilidade civil, abordar, em caso de danos indenizáveis decorrentes da prescrição e uso *off label* de medicamentos, os efeitos relativos ao dever de reparar do médico.

5 A RELAÇÃO MÉDICO-PACIENTE, ILÍCITOS E A RESPONSABILIDADE CIVIL

Tecidas as considerações pregressas, ainda falta saber os parâmetros autorizadores da compreensão e do enquadramento da relação médico/paciente no arquétipo da relação de consumo e o detalhamento dos deveres que serão introjetados pelo princípio da boa-fé objetiva, com fins a, em seguida, definir ilícitos objetivos nesse contexto e apurar eventual responsabilidade civil reparatória do médico por danos decorrentes da prescrição *off label* de medicamentos.

Se, de um lado, é próprio o exercício profissional da medicina o direito de prescrever terapias, há, de outro, deveres para o exercício legítimo e regular da prescrição de medicamentos.

É, ainda, imperioso voltar o foco para o questionamento sobre a utilidade da informação, ao paciente, do *status* de registro do medicamento junto ao órgão regulador. Trata-se de informação médica? É informação imprescindível, que deve ser repassada ao paciente para que ele, autonomamente, possa participar e definir rumos de sua terapêutica? Seria essa informação irrelevante ao paciente?

Parece que esse conteúdo informativo é inseparável da noção de prescrição autônoma, consciente e segura.

Com efeito, o dever de informação deve ser cumprido tanto quanto possível, levando em consideração a segurança, a eficácia e a efetividade da vantagem analisada pela relação custo/benefício (GHINEA et al., 2012, p. 249). E mesmo que não se cogite de informação direta ao paciente em casos de emergência (mas sim da prescindibilidade ou de sua prestação aos responsáveis), é exigível a ponderação das variáveis técnicas pelo médico prescritor, que não pode dispensar a apreciação das especificidades da intervenção.

Do princípio da boa-fé objetiva, abstrai-se, portanto, para o médico, o dever de observar os limites ao exercício de sua atuação, de modo a privilegiar a observância de condutas atinentes à eticidade na relação, como, por exemplo, a prestação de informações cabais, acessíveis e inteligíveis para a contribuição na formação do consentimento livre e esclarecido, que deve ser devidamente declarado.

Noutro plano, sendo o uso consagrado ou os riscos desprezíveis, não há que se falar em formalização do consentimento, que pode ser comprovado pela mera adesão do paciente ao tratamento.

A prescrição *off label* de medicamentos (e mesmo de tratamentos) pode,

eventualmente, constituir erro no procedimento, que não se confunde, portanto, com erro de técnica ou erro profissional.¹³

O propósito primevo da dedicação de uma passagem do estudo à apreciação da jurisprudência nacional visa ao delineamento ilustrativo das posições e contribuições dessa fonte do direito ao regime jurídico investigado.

Certamente, é inviável pretender trabalhar a absoluta totalidade das decisões judiciais. Por isso, no tempo, é viável a limitação das buscas aos casos julgados na vigência do Código Civil (BRASIL, 2002). Nesse tocante, a jurisprudência anterior será desconsiderada.

Apesar de o Supremo Tribunal Federal (STF) não se dedicar, primordialmente, a aspectos de responsabilidade civil do médico prescriptor, por estarem previstos na lei infraconstitucional, suas possíveis considerações sobre o dever de fornecimento de medicamentos podem servir para delimitar suas visões sobre o uso *off label* de medicamentos.

Parecem relevantes as conclusões extraídas dos posicionamentos evidenciados nas decisões proferidas em recursos submetidos à cognição do Superior Tribunal de Justiça (STJ), na condição de revisor dos julgamentos realizados em todo o país, na matéria que interessa ao trabalho, qual seja, a responsabilidade civil do médico profissional liberal por danos por prescrição *off label* de medicamentos.

O principal objetivo dessa tarefa é determinar se esses tribunais conhecem a temática da prescrição *off label* de medicamentos e se a analisam para o fim de definir a responsabilidade civil do médico subscritor.

Em suma, em conjunto com o paradigma da essencialidade que é delineado a partir de aspectos técnicos, cabe sustentar que a ausência de sucesso nas terapias convencionais, a demonstração de que a terapia alternativa é adequada à tentativa de prevenir o agravamento da enfermidade (dano inverso) e a existência de evidências de eficácia e segurança constituem possíveis justificativas reconhecidas pelo STF para cancelar o fornecimento de medicamentos pelo Estado e podem servir, igualmente, para integrar o padrão de licitude na prescrição *off label*.

No STJ, a despeito da escassez do enfrentamento do problema da tese, as decisões servem para corroborar o resultado da discussão doutrinária anterior de que,

¹³ Rui Stoco (2011, p. 661) chama a atenção para o fato de que o erro profissional não deve ser tratado como erro médico, pois o erro profissional (ou de técnica) decorre da natureza imperfeita da ciência médica que, sendo uma realidade, força a escusa e a tolerância da falibilidade do profissional.

no Brasil, é pouco privilegiada a teoria do risco do desenvolvimento, haja vista que o dever de indenizar decorre não do mero desenvolvimento da droga, mas sobretudo da falha no dever de informar, que fez do produto um medicamento defeituoso. Ainda que sem prescrição médica, não sendo o fato exclusivo da vítima, não há rompimento do nexo. E, assim, percebe-se que a concausalidade da culpa ou fato da vítima, especialmente com a aplicação do CDC (BRASIL, 1990a), não presta para elidir no nexo entre dano e fato imputável ao fabricante, tampouco a sua responsabilidade civil.

Outros julgados trazidos na tese servem para elucidar a posição do STJ acerca da responsabilidade objetiva pelo fato do serviço imputada aos hospitais, clínicas, planos de saúde e outras instituições, mantendo-se a aferição da responsabilidade do médico de forma subjetiva. Vale dizer, o paciente deve, necessariamente, demonstrar que houve erro ou falha, e não um efeito adverso alheio ao controle da equipe médica. Então, diante do dano e do nexo de causalidade, acabam responsabilizadas as instituições mencionadas. Ademais, é cediço que a obrigação do médico é de meio, sendo concebida como de resultado apenas em circunstâncias ligadas a tratamentos estéticos eletivos. E até mesmo quando de resultado a obrigação assumida, a responsabilidade do profissional liberal (o não empresário) subsiste como de necessária subsunção ao modelo da responsabilidade subjetiva. A inversão do ônus da prova, entretanto, não é necessária, mas eventual, podendo ser do paciente a atribuição de provar a ocorrência de erro médico (culposamente imputado à equipe médica ou a um médico).

Como saída, parece convir, reafirma-se, a ideia de prescrição racional, que integra, em meio a outros parâmetros, o sistema de evidências, já tratado com fincas a definir essa forma de recomendação terapêutica.

Espera-se que os tribunais reconheçam a licitude da prática terapêutica estudada, para implementar o conhecimento das demandas para além da visão míope da dependência do registro junto à Anvisa. A noção de uso racional, o sistema de evidências e o desempenho profissional tecnicamente qualificado do médico passam a definir o exercício regular do direito de prescrever.

Na empreitada de breve notícia da jurisprudência norte-americana sobre a responsabilidade civil por danos por prescrição *off label*,

Os artigos científicos encontrados em língua estrangeira, que muito colaboram na explanação da noção de prescrição e uso *off label* de medicamentos, são, a maioria, em inglês, todos oriundos de pesquisadores que, em grande parte,

trabalhavam nos Estados Unidos da América (EUA). Fazem referência, a todo momento, a um sistema de regulação de medicamentos operado naqueles limites geográficos, em tudo considerando o modelo do FDA. Significa que a comparação do regime jurídico da responsabilidade civil do médico prescritor de terapêuticas farmacológicas *off label* deve guardar coerência com todo o arrazoado pregresso, de maneira a visar ao tracejamento de algumas linhas gerais sobre essa temática no direito norte-americano.

Outra razão para a escolha do direito norte-americano é a importância dessa discussão naquele contexto. Estima-se que entre 40% e 60% de todas as prescrições nos EUA sejam para usos *off label* (RILEY JÚNIOR; BASILIUS, 2007, p. 24).

O processo de autorização e registro do medicamento no FDA é bastante similar ao que acontece junto à Anvisa, porém, ao que aparenta, é mais rigoroso, detalhado e dispendioso à indústria farmacêutica.

Para efetivar o registro no FDA, a indústria farmacêutica precisa realizar testes prévios, coletar evidências e informações (inclusive a proposta de bula) de segurança e eficácia, encaminhá-las ao órgão competente, quando são ponderadas por uma equipe de médicos, estatísticos, químicos, farmacêuticos e outros cientistas.

Conforme já esboçado, as agências reguladoras nos Estados Unidos da América são, igualmente, integrantes do Poder Executivo. Criadas por lei, editam regulamentos para o cumprimento das normas jurídicas reconhecidas, de maneira a integrá-las. Não se questiona a validade dessas normas à indústria.

A normativa do FDA, assim como aquela da Anvisa, não se destina diretamente à atividade médica. Serve para estabelecer autorizações de comercialização e para estatuir parâmetro inicial de benefícios, riscos, indicações, posologia e outras informações úteis, não vinculantes da prescrição médica, *a priori*. Assim, o FDA parece tentar ficar longe de interferir na prática da medicina, e reconhece abertamente que não possui atribuição ou legitimidade para definir a maneira como um médico pode usar um medicamento aprovado. Ou seja, uma vez que uma droga recebe aprovação do FDA, médicos podem prescrevê-la para qualquer finalidade, inclusive, mas não unicamente, a utilização registrada (MOYER, 2005, p. 930), desde que a terapia não seja considerada meramente experimental¹⁴ (RILEY JÚNIOR; BASILIUS,

¹⁴ *Off label* não é a mesma coisa que tratamento experimental. Os tratamentos experimentais lícitos são aqueles havidos no contexto de pesquisas envolvendo seres humanos, controladas institucionalmente, e que se submetem à aprovação de comitês de ética. A motivação do médico não é o tratamento, mas o teste de eficácia e segurança

2007, p. 25).

Os pressupostos para a configuração da responsabilidade civil do médico profissional liberal, nos EUA, mais uniformes em território nacional, na linha do que é exigido no regime geral do *tort*,¹⁵ compreendem, nas palavras de Bal (2009), Budetti e Waters (2005):

- a) um dever de cuidado, devido em razão de uma relação jurídica estabelecida entre médico e paciente, que deve ser provada por esse último e que pode variar de estado para estado;
- b) a violação culposa desse dever de cuidado, como verdadeiro fundamento da responsabilidade civil do médico por danos decorrentes de seus erros;
- c) a causalidade direta entre o ato comissivo ou omissivo culposos do médico e os danos causados;
- d) danos indenizáveis (*damages*), que, reparados por meio de indenização em dinheiro, levam em conta tanto perdas econômicas quanto não econômicas, como dor e sofrimento (BUDETTI; WATERS, 2005, p. 3-4; BAL, 2009, p. 339). Sem que haja relação jurídica preestabelecida ou dever de cuidado, deverão ser seguidas as regras gerais aplicáveis ao *tort* (BAL, 2009, p. 342).

Nos casos de erro evidente, há espaço para a fixação, pelo magistrado, da presunção relativa de culpa. Nos demais casos, a atuação de perito é essencial (MEDICAL..., 2012), cabendo ao paciente, em regra, provar a culpa do médico (BAL, 2009, p. 339).

Outra característica desse sistema é a noção de *punitive damages*. Porém, os *punitive damages*, mesmo naquele ordenamento jurídico, são muito raros em casos de erro médico, e são reservados pelos tribunais para condutas em que a sociedade em geral tem particular interesse na dissuasão, como adulteração ou destruição deliberada de registros médicos e assédio sexual para com um paciente¹⁶ (BAL, 2009,

do medicamento. O tratamento meramente experimental ilícito é aquele que o médico intenta conhecer a droga, contra o interesse do paciente e, muitas vezes, sem o seu conhecimento ou compreensão plena do tratamento ao qual se submete. Os usos *off label*, ainda que pouco comuns ou baseados em evidências de pouca solidez, não são experimentais quando pautados pelos parâmetros da prescrição racional.

¹⁵ *Tort* é palavra de origem normanda para "errado". O sistema de responsabilidades civis atribui efeitos aos ilícitos civis, distintos daqueles ilícitos meramente contratuais e dos criminais (BAL, 2009, p. 340).

¹⁶ No Brasil, conforme expõe Rodolpho Barreto Sampaio Júnior (2009, p. 250), "de fato, observa-se o lento desenvolvimento de uma corrente doutrinária e jurisprudencial que admitiria a ideia da indenização punitiva, desde que não acarretasse o enriquecimento ilícito da vítima. Vale dizer, aceita-se a tese de que a indenização deveria

p. 342).

Uma exceção à responsabilidade médica pode surgir no contexto daqueles que oferecem assistência emergencial e altruísta a feridos ou doentes, excludente conhecida no direito norte-americano como “*Good Samaritan*” laws. Apesar da variação do tratamento dessa excludente entre os estados, é certo que o socorro deve ser prudente, necessário, razoavelmente perito, presumindo-se, nessas circunstâncias, o consentimento do paciente incapacitado para exarar-lo (BAL, 2009, p 340).

Desenhadas algumas nuances da responsabilidade civil do médico por danos oriundos de erros culposos nos EUA, merece atenção a responsabilidade especificamente no que diz respeito à prescrição *off label* de medicamentos.

Insta pontuar a dificuldade na busca de julgados, haja vista que os casos de erro médico raramente atingem julgamento, pois todo processo civil nos EUA é direcionado para as formas alternativas de solução de conflitos (BAL, 2009, p. 343). Havendo acordo, nem mesmo os valores das indenizações são divulgados pelas seguradoras.

A análise de Cynthia A. Moyer (2005), James B. Riley Júnior e P. Aaron Basilius (2007) é bem aplicada a alguns casos que sugerem um cenário ligado a decisões específicas acerca da responsabilidade civil do médico por prescrição *off label* de medicamento, particularmente nas jurisdições investigadas.

Numa análise geral de julgados e decisões naquele ordenamento jurídico, trazidas para a tese, é possível afirmar que a simples prescrição *off label* de medicamentos não produz a presunção relativa de culpa (RILEY JÚNIOR; BASILIUS, 2007, p. 27). Afinal, lá, é discutível se existe a necessidade de detalhar ao paciente que o tratamento possui natureza *off label*.

Parece, assim, que o direito norte-americano firmou seus próprios parâmetros de prescrição *off label* lícita, que, mesmo úteis à evolução do direito nacional, não são aproveitáveis na totalidade, por motivo de outras normativas já vigentes e consagradas, como o CDC (BRASIL, 1990a), serem plenamente aplicáveis à espécie.

Lá, além das evidências, o tratamento não deve ser experimental e deve ser a última ou pelo menos a melhor alternativa ao paciente (RILEY JÚNIOR; BASILIUS, 2007, p. 37). Presunções de culpa, inversões de ônus da prova ou dever de

ter o papel de reprimir certas condutas antissociais, mas impede-se o deferimento de indenizações vultosas”.

informação são indefinidos pelos tribunais ou pelos estatutos legais.

No Brasil, as inversões do ônus da prova nas relações de consumo podem ocorrer, dentre outras hipóteses, conforme art. 6º, VIII, do CDC (BRASIL, 1990a), mas depende da casuística, conforme critérios de verossimilhança e hipossuficiência, reconhecidos pelo juiz no caso concreto.

Este trabalho opta por tratar todas as espécies de prescrição *off label* em um mesmo grupo, para os fins de delinear os efeitos no campo da responsabilidade civil, haja vista que, além de não visualizar, por enquanto, razão para a segregação, tampouco existe arcabouço doutrinário e jurisprudencial para tanto. Diante dos problemas e litígios, que serão, por certo, vindouros no direito nacional, é possível que, em um estudo futuro, sejam apreciadas as responsabilidades civis dos médicos prescritores de medicamento *off label* conforme a modalidade ou espécie de prescrição desse gênero.

De todo modo, o direito norte-americano elucida o papel das circunstâncias na análise da responsabilidade civil por danos decorrentes de uso *off label* de medicamentos, e acrescenta a lição de que é possível trabalhar com um sistema de presunções menos uniforme. Ademais, em algumas decisões, já consta a menção à relevância do sistema de evidências para o tracejamento das circunstâncias eventualmente justificadoras da prescrição.

O direito norte-americano aborda a responsabilidade do médico num viés subjetivo, mas reserva espaço para inversões de ônus da prova e presunções de culpa mais pontuais e menos generalizadas. Conforme explicitado, admite as evidências em meio às circunstâncias úteis ao conhecimento das razões da atuação médica, mas não parece contemplar outros parâmetros também integrantes do que se chama de prescrição racional.

Assim, para o Brasil, poderia ser aproveitada a lição de que é viável fixar presunções nos termos de cada espécie de prescrição terapêutica dessa sorte e a depender da casuística, evitando-se tratamentos idênticos a situações tão diferentes, no contexto do direito do consumidor.

Acredita-se que este trabalho propõe, para além das possíveis sugestões advindas do direito norte-americano, a importação, da medicina para o direito, da noção de prescrição racional de medicamentos *off label*, que é mais ampla e, portanto, conglobante do sistema de evidências.

Trata-se do oferecimento de um suporte técnico médico à apreciação jurídica

da responsabilidade civil nos litígios que versarem sobre problemas pertinentes à temática em discussão. Afinal, para a prescrição racional, não se consideram a existência, qualidade e, secundariamente, quantidade das evidências, além do conteúdo informativo para a garantia do exercício da autonomia privada na condução do tratamento e o melhor interesse do paciente, inclusive em atenção a seu estado de saúde, a depender de estar enfrentando doença rara, de difícil recuperação, negligenciada, sem cura ou sem resposta às alternativas tradicionais. Igualmente relevantes são a eficácia e os riscos conhecidos e desconhecidos da exposição a determinado uso *off label*.

Em todo caso, o tratamento experimental é somente aquele desenvolvido no contexto de uma pesquisa clínica, não se confundindo com as terapias *off label*, ainda que pouco difundidas. Os tratamentos meramente experimentais também são alheios à prescrição racional.

Por fim, ao contrário do que parece prevalecer no direito norte-americano, no que tange à desnecessidade de informação da natureza *off label* da prescrição médica ao paciente, no Brasil, o CDC (BRASIL, 1990a) impõe posição em sentido oposto. Diante do dever de informação que deve perpassar todas as relações de consumo, a serem orientadas pela transparência e esclarecimento do consumidor, não resta alternativa ao médico, para preservar a licitude de sua conduta, senão a prestação da informação dessa sorte.

7. CONCLUSÃO

A meta originária é o enfrentamento de um problema que envolve efeitos jurídicos de uma situação que incorpora modelo prático-profissional próprio da medicina, qual seja, a prescrição *off label* de medicamentos. A pretensão é a abordagem da licitude desse método e a promoção do desenho das repercussões no campo da responsabilidade civil do médico profissional liberal por danos decorrentes dos tratamentos enquadrados nesse arquétipo.

De início, presta-se atenção na proximidade das matérias que envolvem os registros e as patentes de medicamentos. Isso porque, para as patentes de medicamentos, o órgão de vigilância sanitária deve manifestar-se, por meio da figura da anuência prévia à concessão do monopólio. Para a clareza do objetivo do estudo

e, principalmente, para a definição das lindes da temática da prescrição *off label*, essas distinções são relevantes.

Igualmente importantes são as conclusões acerca da legitimidade da Anvisa para a fiscalização e regulação do registro de medicamentos e sua autorização para comercialização no Brasil, haja vista que as normas jurídicas que precisam desse processo são complementadas por essa autarquia. E se a definição do que se chama de *label* passa por seu crivo, atestar a sua legitimidade para atuar nesse processo e decidir sobre o registro é pressuposto sobre o qual foi edificada toda a argumentação do texto.

A prescrição *off label* de medicamentos é definida como aquela que se apoia em parâmetros que excedem as orientações de acurácia, segurança e eficácia originárias, definidos quando de seu registro no órgão competente. Trata-se, exatamente, dessa prescrição díspar das considerações havidas em bula e autorizadas pelo órgão regulador.

O problema central da tese é que, constatada a amplitude da prescrição e uso *off label* de medicamentos no Brasil e no mundo, efetivamente atestada por resultados de pesquisas de campo resgatadas em fontes secundárias, tornam-se forçosos alguns questionamentos relativos à eventual existência de justificativa, para essa prática, de natureza social, econômica e científica que possa ser aproveitada ao direito.

Da medicina, autores destacam a importância de serem encontrados fundamentos técnicos à prescrição *off label* de medicamentos, propondo-se como o principal deles o sistema de evidências, que considera o formato e a metodologia das pesquisas clínicas que sugerem eficácia e segurança de um uso alternativo, cabendo ao médico desenvolver a habilidade (perícia) para a apreciação da validade técnica das conclusões e da qualidade dos achados, podendo, somente então, considerar a quantidade. Esse sistema de evidências, conjugado à apreciação das circunstâncias individuais do paciente, serve, na medicina, como subsídio para a prática em referência.

Diante do estudo da teoria dos ilícitos civis, fica ressaltado que a responsabilidade indenizatória não é decorrência inderrogável da ilicitude civil. Ao contrário, diversos outros efeitos podem advir da ilicitude, aptos a gerar implicações no âmbito da responsabilidade civil, para além do dever de indenizar. Ademais, essa ilicitude pode ser subjetiva ou objetivamente apreciada, conforme dependa ou não da aferição de culpa para a sua configuração.

Como um dos resultados da tese, destaca-se a constatação da estabilidade da percepção jurídica da noção de prescrição racional de medicamentos, na definição da licitude e da responsabilidade civil indenizatória na prescrição *off label* de medicamentos.

O padrão de prescrição racional importa, da medicina, as justificativas de última razão, essencialidade ou utilidade da prescrição *off label*, conforme não haja tratamento disponível e registrado para uma determinada doença, ou o paciente não apresente resposta à terapia convencional, quando os ganhos do uso *off label* são bastante superiores. Importa, ainda, os fundamentos do sistema de evidências, que considera, conforme exposto, a existência, qualidade e quantidade dos achados publicados sobre eficácia e segurança de medicações *off label*.

Fica claro, portanto, que toda a sistemática normativa da licitude é diretamente formatada pela noção da prescrição racional de medicamentos. Diante da prescrição racional acompanhada dos alegóricos jurídicos de regularidade, não há sequer ilicitude objetiva. A observância desse padrão afasta a antijuridicidade.

A responsabilidade civil indenizatória pelo fato do serviço do médico em razão de danos por prescrição *off label* é, portanto, modalidade de responsabilidade subjetiva por ato próprio, com aplicação do Código de Defesa do Consumidor (BRASIL, 1990a). A relação contratual comporta obrigação de meio, sendo que o ônus da prova dos danos e mesmo da culpa tende a caber ao paciente, quando não verificadas as hipóteses de presunção de culpa.

No Brasil, as lições da jurisprudência trazidas ao texto ratificam as conclusões pela responsabilidade preponderantemente subjetiva do médico profissional liberal, com o reconhecimento da natureza de meio de sua obrigação contratualmente assumida e da aplicabilidade do direito do consumidor à relação médico/paciente.

Achados jurisprudenciais de tratamento inespecífico da matéria permitem a apropriação de lastros de licitude pelo regime jurídico de direito privado próprio da prescrição *off label*.

O padrão de licitude composto pela prescrição racional de medicamentos, com seus efeitos no campo da responsabilidade civil reparatória, desponta como fundamento para a definição desse regime jurídico.

Da jurisprudência norte-americana, aproveitam o apontamento da utilidade, para o direito, do sistema de evidências, assim como a concepção de um ordenamento que não se prende a regras estanques de inversão de ônus de prova ou de presunção

de culpa. Mas a informação do *status* regulatório do medicamento possui regramento especial, no Brasil, pelo CDC, devendo ser prestada ao paciente, ao contrário do que parece prevalecer no direito norte-americano.

Em tudo, a interação entre medicina e direito concebe frutos ao emprego adequado da ciência e, sobretudo, da técnica em cada um desses sistemas. Não enxergar as contribuições do entorno conduz a erros perigosos, que levam ao afastamento da compreensão dos fatos sociais e, portanto, da aplicação adequada do direito. O padrão de licitude, plástico e epistemologicamente aberto, integrado pela prescrição racional é expressão dessa conexão necessária e, em futuras oportunidades, ainda pode servir para o estudo da licitude e responsabilidade civil em casos de danos advindos do uso *off label* de medicamentos em relações jurídicas que envolvam outros atores, tais como o Estado, a indústria farmacêutica, hospitais, clínicas, médicos que não se enquadrem na definição de profissionais liberais.

A responsabilidade civil estudada, de cunho multifuncional de operatividade em um contexto de dimensões plurais que podem se direcionar tanto à proteção de posições jurídicas vulneráveis quanto ao rechaçamento de posições jurídicas inadmissíveis, formata a autonomia privada do médico e do paciente, assim como define nuances de sua relação.

Em todo caso, os futuros voos não podem se afastar da premissa de que o saber provém do conhecimento de evidências contemporâneas. E que essas evidências possam ser notadas, ainda que eventualmente um pouco distantes da visão do direito. Mais do que nunca, a complexidade social exige a percepção da diversidade, inclusive no campo da ciência.

REFERÊNCIAS

ABBOTT labs to pay \$1.5 billion to resolve criminal and civil investigations of off-label promotion of depakote. Washington: FDA, 7 maio 2012. Disponível em: <<http://www.fda.gov/ICEC/CriminalInvestigations/ucm303539.htm>>. Acesso em: 6 out. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Cartilha de vigilância sanitária: cidadania e controle social*. 2. ed. Brasília: Anvisa, 2002. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/institucional/snvs/coprh/cartilha.pdf>>. Acesso em: 11 jun. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Como a Anvisa avalia o registro de medicamentos novos no Brasil*. Brasília: Anvisa, 20 jan. 2005a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_novos.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Como a Anvisa vê o uso off label de medicamentos*. Brasília: Anvisa, 23 maio 2005b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/registro/registro_offlabel.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Instrução normativa nº 5, de 20 maio 2009 (Sobre a RDC n. 96, de 18 dez. 2008). *Diário Oficial da União*, Brasília, 21 maio 2009a. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/propaganda/rdc/instrucao_normativa_05_2009.pdf>. Acesso em: 12 mar. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 29, de 12 de maio de 2008. Aprova o regulamento técnico para o cadastramento nacional dos Bancos de Células e Tecidos Germinativos (BCTG) e o envio da informação de produção de embriões humanos produzidos por fertilização *in vitro* e não utilizados no respectivo procedimento. Brasília, *Diário Oficial da União*, maio 2008. Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/bc7c12804986e3528e5aff4ed75891ae/RDC_29_2008.pdf?MOD=AJPERES>. Acesso em: 27 ago. 2012.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 38, de 12 ago. 2013. Aprova o regulamento para os programas de acesso expandido, uso compassivo e fornecimento de medicamento pós-estudo. Brasília, *Diário Oficial da União*, 13 ago. 2013. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2013/rdc0038_12_08_2013.html>. Acesso em: 20 jul. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 47, de 8 set. 2009. Estabelece regras para elaboração, harmonização, atualização, publicação e disponibilização de bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde. Brasília, *Diário Oficial da União*, 9 set. 2009b. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/bulas/rdc_47.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 48, de 6 out.

2009. Dispõe sobre realização de alteração, inclusão, suspensão, reativação, e cancelamento pós-registro de medicamentos e dá outras providências. Brasília, *Diário Oficial da União*, 7 out. 2009c. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/areas/coges/legislacao/2009/RDC_48_2009.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 60, de 10 out. 2014. Dispõe sobre os critérios para a concessão renovação do registro de medicamentos com princípios ativos sintéticos e semissintéticos, classificados como novos, genéricos e similares, e dá outras providências. Brasília, *Diário Oficial da União*, 11 out. 2014. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/legislacao#/visualizar/29265>>. Acesso em: 30 jun. 2016.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Resolução RDC nº 136, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o registro de medicamento novo. Brasília, *Diário Oficial da União*, jun. 2003. Disponível em: <<http://www.icf.com.br/site/arquivos/downloads/resolucao-rdc-n-136-de-29-de-maio-de-2003-1531418.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2012.

ALLERGAN agrees to plead guilty and pay \$600 million to resolve allegations of off-label promotion of Botox®. [S.l.]: FDA, 1 Set. 2010. Disponível em: <<http://www.fda.gov/CECI/CriminalInvestigations/ucm247741.htm>>. Acesso em: 6 out. 2012.

ALMEIDA, Elizangela Santos de; XAVIER, Elton Dias. O poder normativo e regulador das agências reguladoras federais: abrangência e limites. *Âmbito Jurídico*, Rio Grande, v. 15, n. 98, mar. 2012. Disponível em: <http://www.ambito-juridico.com.br/site/index.php?n_link=revista_artigos_leitura&artigo_id=11293>. Acesso em: 16 maio 2012.

AMARAL, Francisco. *Direito civil*: introdução. 6. ed. Rio de Janeiro: Renovar, 2006.

ANDRADE, Darcy Bessone de Oliveira. *Do contrato*: teoria geral. 3. ed. Rio de Janeiro: Forense, 1987.

ANDRADE, Leticia Queiroz de. Poder normativo das agências reguladoras (legitimação, extensão e controle). *Revista Eletrônica de Direito Administrativo Econômico*, Salvador, n. 15, ago./set./out. 2008. Disponível em: <<http://www.direitodoestado.com/revista/REDAE-15-AGOSTO-2008-LETICIA%20QUEIROZ.pdf>>. Acesso em: 16 maio 2012.

ASCENSÃO, José de Oliveira. A desconstrução do abuso do direito. In: DELGADO, Mário Luiz; ALVES, Jones Figueiredo. *Questões controvertidas no direito das obrigações e dos contratos*. São Paulo: Método, 2005. v. 4, p. 33-54.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA; CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. *Projeto Diretrizes*. Estabelece protocolos de auxílio à decisão médica elaborados pelas diferentes Sociedades de Especialidades afiliadas à Associação Médica Brasileira. São Paulo: AMB e CFM, 2012. Disponível em: <http://www.projetediretrizes.org.br/projeto_diretrizes/texto_introdutorio.pdf>. Acesso

em: 22 ago. 2012.

AZEVEDO, Álvaro Villaça. *Curso de direito civil: teoria geral das obrigações*. 8. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2000.

BAL, B. Sonny. An introduction to medical malpractice in the United States. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, New York, v. 467, n. 1, p. 339-347, 2009. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2628513/pdf/11999_2008_Article_636.pdf>. Acesso em: 6 out. 2012.

BAZZANO, A. et al. Off-label prescribing to children in the United States outpatient setting. *Academic Pediatrics*, New York, v. 9, n. 2, p. 81-88, mar. 2009. Disponível em: <http://ac.els-cdn.com/S1876285908002696/1-s2.0-S1876285908002696-main.pdf?_tid=4d9ea1e0-f899-11e4-bd89-00000aacb360&acdnat=1431429984_05456c270ab94f32800120a7a28cb44a>. Acesso em: 7 ago. 2012.

BERALDO, Leonardo de Faria. A responsabilidade civil no parágrafo único do art. 927 do código civil e alguns apontamentos do direito comparado. *Revista Novos Estudos Jurídicos*, Itajaí, v. 9, n. 2, p. 317-340, maio/ago. 2004.

BERNARDES, André José de Castro. *A responsabilidade civil tecnicamente aplicada*. 2012. 182f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Direito, Belo Horizonte. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucminas.br/teses/Direito_BernardesAJC_1.pdf>. Acesso em: 21 set. 2012.

BIERWAGEN, Mônica Yoshizato. *Princípios e regras de interpretação dos contratos no novo código civil*. 2. ed. São Paulo: Saraiva, 2003.

BRAGA NETTO, Felipe Peixoto. *Teoria dos ilícitos civis*. Belo Horizonte: Del Rey, 2003.

BRASIL. Constituição (1988). Constituição da República Federativa do Brasil de Brasília, *Diário Oficial da União*, Brasília, 5 out. 1988. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Constituicao/Constituicao.htm>. Acesso em: 20 jun. 2016.

BRASIL. Decreto-Lei n. 200, de 25 fevereiro de 1967. Dispõe sobre a organização da administração federal, estabelece diretrizes para a reforma administrativa e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 27 fev. 1967. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto-lei/del0200.htm>. Acesso em: 5 jul. 2012.

BRASIL. Decreto nº 20.931, de 11 janeiro 1932. Regula e fiscaliza o exercício da medicina, da odontologia, da medicina veterinária e das profissões de farmacêutico, parteira e enfermeira, no Brasil, e estabelece penas. *Diário Oficial da União*, Rio de Janeiro, 31 dez. 1932. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/1930-1949/d20931.htm>. Acesso em: 12 mar. 2012.

BRASIL. Decreto nº 3.961, de 10 outubro 2001. Altera o Decreto nº 79.094, de 5 de janeiro de 1977, que regulamenta a Lei nº 6.360, de 23 de setembro de 1976. *Diário Oficial da União*, Brasília, 11 out. 2001. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/decreto/2001/D3961.htm#art1>. Acesso em: 25 mar. 2012.

BRASIL. Decreto nº 8.077, de 14 agosto 2013. 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. *Diário Oficial da União*, Brasília, 15 ago. 2013a. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/decreto/d8077.htm>. Acesso em: 31 jul. 2016.

BRASIL. Lei Federal nº 10.406, de 10 janeiro 2002. Institui o Código Civil. *Diário Oficial da União*, Brasília, 11 jan. 2002. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2002/L10406.htm>. Acesso em: 27 ago. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 12.842, de 10 julho 2013. Dispõe sobre o exercício da medicina. *Diário Oficial da União*, Brasília, 11 jul. 2013b. Disponível em: <https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2011-2014/2013/lei/l12842.htm>. Acesso em: 25 jul. 2014.

BRASIL. Lei Federal nº 3.071, de 1 janeiro 1916. Código Civil dos Estados Unidos do Brasil. *Diário Oficial da União*, Brasília, 5 jan. 1916. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l3071.htm>. Acesso em: 27 ago. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 5.081, de 24 agosto 1966. Regula o exercício da Odontologia. *Diário Oficial da União*, Brasília, 26 ago. 1966. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l5081.htm>. Acesso em: 12 mar. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 5.517, de 23 outubro 1968. Dispõe sobre o exercício da profissão de médico-veterinário e cria os Conselhos Federal e Regionais de Medicina Veterinária. *Diário Oficial da União*, Brasília, 25 out. 1968. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5517.htm>. Acesso em: 12 mar. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 556, de 25 junho 1850. Código Comercial. *Coleção de Leis do Brasil*, Rio de Janeiro, 1850. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L0556-1850.htm>. Acesso em: 25 ago. 2010.

BRASIL. Lei Federal nº 5.869, de 11 janeiro 1973. Institui o Código de Processo Civil. Brasília: *Diário Oficial da União*, 17 jan. 1973a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5869.htm>. Acesso em: 31 jul. 2016.

BRASIL. Lei Federal nº 5.991, de 17 dezembro 1973. Dispõe sobre o controle sanitário do comércio de drogas, medicamentos, insumos farmacêuticos e correlatos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 19 dez. 1973b. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L5991.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Lei Federal nº 6.360, de 23 setembro 1976. Dispõe sobre a vigilância sanitária a que ficam sujeitos os medicamentos, as drogas, os insumos farmacêuticos e correlatos, cosméticos, saneantes e outros produtos, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 24 set. 1976. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L6360.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Lei Federal nº 6.437, de 20 agosto 1977. Configura infrações à legislação sanitária federal, estabelece as sanções respectivas, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 24 ago. 1977. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L6437.htm>. Acesso em: 6 abr. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 7.498, de 25 junho 1986. Dispõe sobre a regulamentação do exercício da enfermagem, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 26 jun. 1986. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L7498.htm>. Acesso em: 12 mar. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 8.078, de 11 setembro 1990. Dispõe sobre a proteção do consumidor e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 12 set. 1990a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L8078.htm>. Acesso em: 27 ago. 2012.

BRASIL. Lei Federal nº 8.080, de 19 setembro 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 set. 1990b. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/ccivil/leis/l8080.htm>>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Lei Federal nº 9.279, de 14 maio 1996. Regula direitos e obrigações relativos à propriedade industrial. *Diário Oficial da União*, Brasília, 15 maio 1996a. Disponível em: <<http://www.planalto.gov.br/CCIVIL/Leis/L9279.htm>>. Acesso em: 15 nov. 2009.

BRASIL. Lei Federal nº 9.782, de 26 janeiro 1999. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 27 jan. 1999. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/Leis/L9782.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Medida Provisória nº 1.791, de 30 dezembro 1998. Define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária, cria a Agência Nacional de Vigilância Sanitária, e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, Brasília, 30 dez. 1998a. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/MPV/Antigas/1791.htm>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Educação. *Classificação da produção intelectual*: qualis-periódicos. Brasília: Capes, 21 maio 2014. Disponível em: <<http://www.capes.gov.br/avaliacao/instrumentos-de-apoio/classificacao-da-producao-intelectual>>. Acesso em: 8 set. 2016.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 3.916/MS/GM, de 30 outubro 1998. Aprova a política nacional de medicamentos. *Diário Oficial da União*, Brasília, 10 nov. 1998b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/1998/prt3916_30_10_>

1998.html>. Acesso em: 2 ago. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria SVS/MS nº 344, de 12 maio 1998. **Aprova o Regulamento Técnico das substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial.** *Diário Oficial da União*, Brasília, 31 dez. 1998c. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br/scriptsweb/anvisa legis/VisualizaDocumento.asp?ID=939&Versao=2>>. Acesso em: 12 mar. 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10 outubro 1996. **Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** *Diário Oficial da União*, Brasília, out. 1996b. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1996/res0196_10_10_1996.html>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 251, de 7 agosto 1997. **Aprova normas de pesquisa envolvendo seres humanos para a área temática de pesquisa com novos fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos.** *Diário Oficial da União*, Brasília, 23 set. 1997. Disponível em: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/cns/1997/res0251_07_08_1997.html>. Acesso em: 25 abr. 2011.

BRASIL. Ministério da Saúde. Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 466, de 12 dez. 2012. **Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** *Diário Oficial da União*, Brasília, 13 jun. 2013. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>. Acesso em: 21 maio 2016.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Administrativo. Responsabilidade civil. Erro médico. Obrigação de meio. Recurso Especial 1269832/RS. Min. Relator: Castro Meira. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 13 set. 2011. Disponível em: <<http://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/21080567/recurso-especial-resp-1269832-rs-2011-0184187-2-stj>>. Acesso em: 4 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Agravo Regimental no Agravo em Recurso Especial. Responsabilidade civil. Dano moral. Erro médico não configurado. AgRg. no AREsp. nº 54096/RS. Min. Relator: Marco Buzzi. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 26 jun. 2012. Disponível em: <<http://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/22258977/agravo-regimental-no-agravo-em-recurso-especial-agrg-no-arep-54096-rs-2011-0153928-8-stj/inteiro-teor-22258978>>. Acesso em: 4 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Agravo Regimental em Recurso Especial – Responsabilidade civil – Erro médico. AgRg. no AREsp. nº 182174/PA. Min. Relator: Sidnei Beneti. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 29 ago. 2012. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/revistaeletronica/Abre_Documento.asp?sLink=ATC&sSeq=23344365&sReg=201201057328&sData=20120829&sTipo=51&formato=PDF>. Acesso em: 4 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Civil e processual. Agravo Regimental

Responsabilidade civil. AgRg. no Ag. nº 910036/RJ. Min. Relator: Aldir Passarinho Júnior. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 10 dez. 2007. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/revistaeletronica/ita.asp?registro=200701012384&dt_publicacao=10/12/2007>. Acesso em: 3 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Agravo Regimental no Agravo em Recurso Especial Responsabilidade civil objetiva. Erro médico na aplicação de fármaco. AgRg no AREsp nº 21133 / AC. Min. Relator: Napoleão Nunes Maia Filho. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 2 fev. 2012. Disponível em: <<http://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/21284831/agravo-regimental-no-agravo-em-recurso-especial-agrg-no-aresp-21133-ac-2011-0142787-1-stj>>. Acesso em: 4 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Direito do consumidor. Consumo de Survector, medicamento inicialmente vendido de forma livre em farmácias. REsp. nº Recurso Especial 971845/DF. Min. Relator: Humberto Gomes de Barros; Relatora: do acórdão Min. Nancy Andrighi. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 1 dez. 2008. Disponível em: <<http://stj.jusbrasil.com.br/jurisprudencia/2441974/embargos-de-declaracao-no-recurso-especial-edcl-no-resp-971845-df-2007-0157382-1>>. Acesso em: 3 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal de Justiça. Embargos declaratórios no Recurso Especial – Ação indenizatória – Trauma e perda de visão após intervenção cirúrgica. EDcl. no REsp. nº 1052203/RS. Min. Relator: Marco Buzzi. *Diário de Justiça Eletrônico*, Brasília, 24 ago. 2012. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/revistaeletronica/ita.asp?registro=200800912099&dt_publicacao=24/08/2012>. Acesso em: 4 out. 2012.

BRASIL. Superior Tribunal Federal. Responsabilidade civil. Plano de saúde. Recurso especial nº 1253696 - SP. Min. Relator: Luis Felipe Salomão. *Diário do Judiciário Eletrônico*, Brasília, 1 ago. 2011. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/processo/revista/documento/mediado/?componente=MON&sequencial=16297195&num_registro=201101087654&data=20110801&tipo=0>. Acesso em: 31 jul. 2016.

BRASIL. Superior Tribunal Federal. Trata-se de Recurso Especial interposto pelo Estado do Rio de Janeiro. Recurso especial nº 1.523.409 - RJ. Min. Relator: Regina Helena Costa. *Diário do Judiciário Eletrônico*, Brasília, 11 maio 2015. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/processo/revista/documento/mediado/?componente=MON&sequencial=47515276&num_registro=201500680000&data=20150511&tipo=0>. Acesso em: 31 jul. 2016.

BRASIL. Superior Tribunal Federal. Trata-se de recurso especial interposto pelo Ministério Público Federal. Recurso especial nº 1.365.920 – SC. Min. Relator: Gurgel de Faria. *Diário do Judiciário Eletrônico*, Brasília, 3 ago. 2016. Disponível em: <https://ww2.stj.jus.br/processo/revista/documento/mediado/?componente=MON&sequencial=62492024&num_registro=201300260760&data=20160803&tipo=0>. Acesso em: 3 ago. 2016.

BRASIL. Supremo Tribunal Federal. Agravo regimental em recurso extraordinário. Ag.Reg. no recurso extraordinário nº 831.385/RS. Min. Relator:

Menlo Park: Kaiser Family Foundation, 2005. Disponível em: <<http://www.kff.org/insurance/upload/medical-malpractice-law-in-the-united-states-report.pdf>>. Acesso em: 6 out. 2012.

CARDOSO, Vladimir Mucury. O abuso de direito na perspectiva civil-constitucional. In: MORAES, Maria Celina Bodin de. *Princípios do direito civil contemporâneo*. Rio de Janeiro: Renovar, 2006. p. 61-109.

CARVALHO FILHO, José dos Santos. Agências reguladoras e poder normativo. *Revista Eletrônica de Direito Administrativo Econômico*, Salvador, n. 9, fev./mar./abr. 2007. Disponível em: <<http://www.direitodoestado.com.br/redae.asp>>. Acesso em: 16 maio 2012.

CARVALHO FILHO, José dos Santos. *Manual de direito administrativo*. 23. ed. rev., ampl. e atual. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2010.

CAVALIERI FILHO, Sérgio. *Programa de responsabilidade civil*. São Paulo: Atlas, 2010.

COÊLHO, Fábio Ulhoa. *Curso de direito comercial: direito de empresa*. 10. ed. rev. e atual. São Paulo: Saraiva, 2007. v. 1.

CONROY, S. Unlicensed and off-label drug use: issues and recommendations. *Paediatric Drugs*, [S.l.], v. 4, n. 6, p. 353-359, 2002. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174-30e6bfec3bc%40sessionmgr12&vid=2&hid=25>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (BRASIL). *Código de Ética Médica: Resolução CFM nº 1.931 de 17 set. 2009*. Brasília: CFM, 2009. Disponível em: <<http://www.nhu.ufms.br/Bioetica/Textos/%C3%89tica/C%C3%93DIGO%20DE%20%C3%89TICA%20M%C3%89DICA.pdf>>. Acesso em: 12 ago. 2012.

CORDEIRO, António Manuel da Rocha e Menezes. *Da boa fé no direito civil*. Coimbra: Almedina, 2007a.

CORDEIRO, António Manuel da Rocha e Menezes. *Tratado de direito civil português: volume 1: parte geral, tomo 4: exercício jurídico*. Coimbra: Almedina, 2007b.

CORREA, Carlos M. O acordo trips e o acesso a medicamentos nos países em desenvolvimento. *Revista Internacional de Direitos Humanos*, São Paulo, ano 2, n. 3, dez. 2005. Disponível em: <http://www.surjournal.org/conteudos/artigos3/port/artigo_correa.htm>. Acesso em: 20 mar. 2012.

DIAS, Hélio Pereira. *Direito sanitário*. Brasília: Anvisa, 2003. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/divulga/artigos/artigo_direito_sanitario.pdf>. Acesso em: 15 maio 2012.

DIAS, José de Aguiar; DIAS, Rui Berford. *Da responsabilidade civil*. 11. ed. rev. São Paulo: Renovar, 2006.

DICIONÁRIO *Oxford escolar*. para estudantes brasileiros de inglês. Oxford: Oxford University Press, 1999.

DRESSER, R; FRADER, J. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight. *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, Boston, v. 37, n. 3, p. 476-486, set. 2009. Disponível em: <[http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174-30e6bfec3bc%40sessionmgr12 &vid=2&hid=25](http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174-30e6bfec3bc%40sessionmgr12&vid=2&hid=25)>. Acesso em: 7 ago. 2012.

DUARTE, Ronnie Preuss. A responsabilidade civil no novo código: contributo para uma revisitação conceitual. In: DELGADO, Mário Luiz; ALVES, Jones Figueiredo. *Questões controvertidas no direito das obrigações e dos contratos*. São Paulo: Método, 2005. v. 4, p. 415-469.

DWORKIN, Ronald. *O império do direito*. Tradução Jefferson Luiz Camargo. São Paulo: Martins Fontes, 2003.

ELGER, Christian; HOPPE, Christian. Informed consent in off-label use and incapacitated persons. *Epilepsia*, Nova Iorque, v. 50, n. 12, p. 79-80, dez. 2009. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1528-1167.2009.02354.x/pdf>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

EPSTEIN, R. S.; HUANG, S-M. The many sides of off-label prescribing. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, Alexandria, v. 91, n. 5, p. 755-758, maio 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1038/clpt.2012.37/abstract>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

FARIAS, Cristiano Chaves de; ROSENVALD, Nelson. *Direito civil: teoria geral*. 8. ed. ampl. e atual. Rio de Janeiro: Lumen Juris, 2010.

FERREIRA, Aurélio Buarque de Hollanda. *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*. Curitiba: Positivo Informática, 2004. Versão 5.0. CD Rom.

FERREIRA, Fábio Franca e. *Punitive damages: estudo sobre a possibilidade de sua aplicação no ordenamento jurídico brasileiro*. 2012. 150f. Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Direito. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucminas.br/teses/Direito_FerreiraFF_1.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2012.

FERREIRA, Lilian de Abreu et al. A alta prevalência de prescrições de medicamentos off-label e não licenciados em unidade de terapia intensiva pediátrica brasileira. *Revista da Associação Médica Brasileira*, São Paulo, v. 58, n. 1, fev. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000100019&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 7 ago. 2012.

FERREIRA, Lilian de Abreu et al. Medicamentos off label e não licenciados na pediatria: uma revisão da literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*, Goiás, v. 8, n. 3, p. 114-126, jul. 2011. Disponível em: <<http://revistas.ufg.br/index.php/REF/article/viewFile/15807/9703>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

FIGUEIREDO, Tatiana Aragão et al. Um enfoque sanitário sobre a demanda judicial de medicamentos. *Physis*, Rio de Janeiro, v. 20, n. 1, 2010. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010373312010000100007&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 7 ago. 2012.

FIUZA, César. Crise e interpretação no direito civil: da escola da exegese às teorias da argumentação. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades*. Belo Horizonte: Del Rey, 2003. p. 23-59.

FIUZA, César. *Direito civil: curso completo*. 8. ed. Belo Horizonte: Del Rey, 2004a.

FIUZA, César. Para uma releitura da teoria geral da responsabilidade e do ilícito. In: FIUZA, César (Org.). *Curso avançado de direito civil*. 2. ed. Rio de Janeiro: Forense, 2009. p. 559-568.

FIUZA, César. Para uma releitura da teoria geral da responsabilidade civil. *Revista da Faculdade Mineira de Direito*, Belo Horizonte, v.7, n. 13-14, p. 9-15, 1º e 2º sem. 2004b.

FIUZA, César; BRITO, Lucas Pimenta de Figueiredo. Para uma compreensão integral do abuso de direito no contexto da responsabilidade delitual e da boa-fé objetiva. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades III*. Belo Horizonte: Del Rey, 2009. p. 347-382.

FIUZA, César; NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto. Extinção das obrigações por novação: em busca da definição conceitual a partir da jurisprudência do STJ. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades IV*. Belo Horizonte: Del Rey, 2010. p. 377-399.

GARCIA, Balmes Vega. *Contrafação de patentes: violação de direitos de propriedade industrial com ênfase na área químico-farmacêutica*. São Paulo: LTr, 2005.

GHINEA, N. et al. No evidence or no alternative? Taking responsibility for off-label prescribing. *Internal Medicine Journal*, Sydney, v. 42, n. 3, p. 247-251, mar. 2012. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174-30e6bfec3bc%40sessionmgr12&vid=2&hid=25>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

GILLICK, Muriel R. Controlling off-label medication use. *Annals of Internal Medicine*, Filadélfia, v. 150, n. 5, p. 344-347, mar. 2009. Disponível em: <<http://annals.org/article.aspx?articleid=744341>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

GONÇALVES NETO, Alfredo de Assis. *Direito de empresa: comentários aos artigos 966 a 1.195 do Código Civil*. 2. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2008.

GONÇALVES, Carlos Roberto. *Responsabilidade civil*. 10. ed. São Paulo: Saraiva, 2008.

GROTTI, Dinorá Adelaide Musetti. As agências reguladoras. *Revista Eletrônica de*

Direito Administrativo Econômico, Salvador, n. 6, maio/jul. 2006. Disponível em: <<http://www.direitodoestado.com/revista/REDAE-6-MAIO-2006-DINORA.pdf>>. Acesso em: 12 abr. 2012.

GUSTIN, Miracy Barbosa de Sousa; DIAS, Maria Tereza Fonseca. *(Re)pensando a pesquisa jurídica: teoria e prática*. Belo Horizonte: Del Rey, 2002.

MEDICAL malpractice law. [S.l.]: HG.org Legal Resources, 2012. Disponível em: <<http://www.hg.org/medical-malpractice.html>>. Acesso em: 6 out. 2012.

HAW, C.; STUBBS J. A survey of off-label prescribing for inpatients with mild intellectual disability and mental illness. *Journal of Intellectual Disability Research*, London, v. 4, pt. 11, p. 858-864, nov. 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16207284>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

HEINEN, Juliano. *Sobre o fornecimento de remédios off label*. Porto Alegre: Esapergs, 2010. Disponível em: <http://www.esapergs.org.br/site/arquivos/tese_1299781765.pdf>. Acesso em: 2 ago. 2012.

HIRONAKA, Giselda Maria Fernandes Novaes. *Responsabilidade pressuposta*. Belo Horizonte: Del Rey, 2005.

HIRONAKA, Giselda Maria Fernandes Novaes. Tendências do direito civil no século XXI. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades*. Belo Horizonte: Del Rey, 2003, p. 93-114.

HOW DRUGS are developed and approved. [S.l.]: FDA, 2012. Disponível em: <<http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/default.htm>>. Acesso em: 6 out. 2012.

HULLEY, Stephen B. et al. *Delineando a pesquisa clínica: uma abordagem epidemiológica*. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

JORNADA DE DIREITO CIVIL, I, III, IV e V. AGUIAR JÚNIOR, Ruy Rosado de (Org.). *Enunciados aprovados*. Brasília: Conselho da Justiça Federal, 2012.

JORNADA DE DIREITO CIVIL, VI. Brasília: Conselho da Justiça Federal, 2013.

KESSLER, Daniel P. Evaluating the medical malpractice system and options for reform. *The Journal of Economic Perspectives*, Pittsburgh, v. 25, n. 2, p. 93-110, abr./jun. 2011. Disponível em: <<https://www.aeaweb.org/articles.php?doi=10.1257/jep.25.2.93>>. Acesso em: 6 out. 2012.

KUHN, Adriana Menezes de Simão. *Os limites do dever de informar do médico e o nexos causal na responsabilidade civil na jurisprudência brasileira*. 2009. 129f. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-graduação em Direito, Porto Alegre. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/16165/000698286.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 21 nov. 2012.

LATHAM Stephen R. Speaking off label. *The Hastings Center Report*, New York, v. 40, n. 6, p. 9-10, Nov. 2010. Disponível em: <<http://www.thehastingscenter.org/Publications/HCR/Detail.aspx?id=4953>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

LIMA, Alvino; SANDOVAL, Ovídio Rocha Barros. *Culpa e risco*. 2. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1999.

LORENZETTI, Ricardo Luis. La responsabilidad civil. *Revista de Direito do Consumidor*, São Paulo, ano 12, n. 46, p. 41-76, abr./jun., 2003.

LUCCHESI, Geraldo. A Vigilância Sanitária no Sistema Único de Saúde. In: AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. *Cadernos de textos: eixo II*. Brasília: Anvisa, 2001. p. 53-69. [Caderno de textos da Conferência Nacional de Vigilância Sanitária].

LUHMANN, Niklas. *El derecho de la sociedad*. Traducción Javier Torres Nafarrate. México: Universidad Iberoamericana, 2002.

MAGALHÃES, Rodrigo Almeida; NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto. *Documento eletrônico: teoria geral dos contratos e os títulos de crédito virtuais*. Belo Horizonte: RHJ, 2008.

MARQUES, Claudia Lima; BENJAMIN, Antônio Herman; MIRAGEM, Bruno. *Comentários ao código de defesa do consumidor*. 2. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2006.

MARQUES, Claudia Lima. *Contratos no código de defesa do consumidor: o novo regime das relações contratuais*. 5. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2006.

MARQUES, Marília Bernardes. Patentes farmacêuticas e acessibilidade aos medicamentos no Brasil. *História, Ciências, Saúde - Manguinhos*, Rio de Janeiro, v. 7, n. 1, mar./jun. 2000. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-59702000000200001>. Acesso em: 17 jan. 2012.

MARTINEZ-PAREDA, José Manuel. Responsabilidad civil de los profesionales. In: DE LA CUESTA, Ignacio Sierra Gil. *Tratado de responsabilidad civil*. Barcelona: Bosch, 2008. t. 2, p. 1025-1107.

MARTINS, Pedro Baptista. *O abuso do direito e o ato ilícito*. Rio de Janeiro: Oficina Gráfica Editora Renato Americano, 1935.

MARTINS-COSTA, Judith. *A boa-fé no direito privado: sistema e tópica no processo obrigacional*. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2000.

MEADOWS, W.; HOLLOWELL, B. Off-label drug use: an FDA regulatory term, not a negative implication of its medical use. *International Journal of Impotence Research*, London, v. 20, n. 2, p. 135-144, Mar. 2008. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174->

30e6bfec3bc%40sessionmgr12&vid=2&hid=25>. Acesso em: 7 ago. 2012.

MELLO, Marcos Bernardes de. *Teoria do fato jurídico: plano de existência*. 12. ed. São Paulo: Saraiva, 2003.

MELLO, Michelle M.; STUDDERT, David M.; BRENNAN, Troyen. Shifting terrain in the regulation of off label promotion of pharmaceuticals. *New England Journal of Medicine*, Boston, v. 360, n. 15, p. 1557-1566, Apr. 2009. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMhle0807695>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

MORALES-CARPI, Cristina et al. Drug utilization and off-label drug use among Spanish emergency room paediatric patients. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlim, v. 66, n. 3, p. 315-320, mar. 2010. Disponível em: <<http://web.ebscohost.com/ehost/search/basic?sid=d1afa853-1e0b-4829-a174-30e6bfec3bc%40sessionmgr12&vid=2&hid=25>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

MOYER, Cynthia A. Off label use and the medical negligence standard under Minnesota Law. *William Mitchell Law Review*, Saint Paul - Minnesota, v. 31, n. 3, p. 927-938, mar. 2005. Disponível em: <<http://open.wmitchell.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1016&context=wmlr>>. Acesso em: 6 out. 2012.

NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire de. Da relação jurídica médico/paciente: dignidade da pessoa humana e autonomia privada. *Virtuajus*, Belo Horizonte, ano 2, n. 1, ago. 2003. Disponível em: <http://www.fmd.pucminas.br/Virtuajus/Ano2_08_2003_arquivos/Docente/Rela%E7%E3o%20jur%EDdica%20m%E9dico-paciente.doc>. Acesso em: 21 nov. 2012.

NEGREIROS, Teresa. O princípio da boa-fé contratual. In: MORAES, Maria Celina Bodin de. *Princípios do direito civil contemporâneo*. Rio de Janeiro: Renovar, 2006. p. 221-253.

NISHIOKA, Sérgio de Andrade. Como é feito o registro de medicamentos novos no Brasil. *Prática Hospitalar*, São Paulo, ano 8, n. 45, p. 13-17, maio 2006. Disponível em: <http://www.eassertiva.com.br/pdf/Pratica_Hospitalar_Dr_Sergio_A_Nishioka.pdf>. Acesso em: 17 ago. 2012.

NOBRE, Patrícia Fernandes da Silva. Prescrição off label no Brasil e nos EUA: aspectos legais e paradoxos. *Ciência e Saúde Coletiva*, Rio de Janeiro, v. 18, n. 3, mar. 2012. No prelo. Disponível em: http://www.cienciaesaudecoletiva.com.br/artigos/artigo_int.php?id_artigo=8749. Acesso em: 7 ago. 2012.

NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto; FARIA, Alexandra Clara Ferreira de. Ensaio sobre os ilícitos civis e a prescrição off label de medicamentos. In: XX Encontro Nacional do CONPEDI, 2011, Belo Horizonte. *Anais do XX Encontro Nacional do CONPEDI*. Florianópolis: Fundação Boiteux, 2011. v. 1. p. 1597-1620.

OXFORD Centre for Evidence-based Medicine - levels of evidence. Oxford: Cebem, March, 2009. Disponível em: <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>>. Acesso em: 22 ago. 2012.

PANDOLFINI, Chiara et al. Italian paediatricians and off-label prescriptions: loyal to regulatory or guideline standards? *Acta Paediatrica*, Oslo, v. 94, n. 6, p. 753-757, jun. 2005. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1651-2227.2005.tb01976.x/full>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

PASTORE, Karina. O paraíso dos remédios falsificados: como opera a máfia que transformou o Brasil num dos campeões da fraude de medicamentos. *Veja on-line*, São Paulo, v. 31, n. 27, p. 40-47, jul. 1998. Disponível em: <http://veja.abril.com.br/080798/p_040.html>. Acesso em: 5 jul. 2012.

PAULA, Cristiane da Silva et al. Uso *off label* de medicamentos em crianças e adolescentes. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 32, n. 2, p. 217-223, 2011. Disponível em: <http://serv-bib.fcfar.unesp.br/seer/index.php/Cien_Farm/article/viewFile/1214/1105>. Acesso em: 7 ago. 2012.

PAULA, Cristiane da Silva. *Uso off label de medicamentos: análise das demandas judiciais no Cemepar e conduta dos farmacêuticos no Paraná*. 2010. 196f. Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Paraná, Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Curitiba. Disponível em: <http://www.researchgate.net/profile/Cristiane_Paula2/publication/43656748_Uso_off_label_de_medicamentos/links/004635343dccb165fd000000.pdf>. Acesso em: 25 abr. 2011.

PIOVESAN, Márcia Franke. *A construção política da Agência Nacional de Vigilância Sanitária*. 2002. 102f. Dissertação (Mestrado) - Fundação Oswaldo Cruz, Escola Nacional de Saúde Pública, Rio de Janeiro. Disponível em: <http://portalteses.icict.fiocruz.br/transf.php?script=thes_cover&id=000098&lng=pt&nr=iso>. Acesso em: 8 mar. 2012.

POLI, Leonardo Macedo. Ato ilícito. In: FIUZA, César (Org.). *Curso avançado de direito civil*. 2. ed. Rio de Janeiro: Forense, 2009. p. 569-585.

POMPEU, Renata Guimarães. *O exercício dialógico da autonomia privada como expressão da concidadania: por uma visão crítico-reconstrutiva da relação jurídica contratual*. 2012. 135f. Tese (Doutorado) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Direito. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucminas.br/teses/Direito_PompeuRG_1.pdf>. Acesso em: 13 out. 2012.

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE MINAS GERAIS. Pró-reitoria de Graduação. Sistema de Bibliotecas. *Orientações para elaboração de trabalhos científicos: projetos de pesquisa, teses, dissertações, monografias, relatório entre outros trabalhos acadêmicos, conforme a Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT)*. 2. ed. Belo Horizonte: PUC Minas, 2016. Disponível em: <<http://www.pucminas.br/biblioteca>>. Acesso em: 31 jul. 2016.

PORTUGAL. *Código civil português*: aprovado pelo decreto-lei nº 47.344, de 25 de novembro de 1966. Coimbra: Almedina, 2002.

RÁO, Vicente; SANDOVAL, Ovídio Rocha Barros. *O direito e a vida dos direitos*. 5. ed. atual. São Paulo: Revista dos Tribunais, 1999.

RATNER, Mark; GURA, Trisha. Off label or off limits? *Nature Biotechnology*, Nova Iorque, v. 26, n. 28, p. 867-875, ago. 2008. Disponível em: <<http://www.nature.com/nbt/journal/v26/n8/full/nbt0808-867.html>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

USO *off label*: erro ou necessidade? *Revista de Saúde Pública*, São Paulo, v. 46, n. 2, abr. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v46n2/it_decit.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2012.

RIBEIRO, Marcelo Marques Antunes. *Punitive damages*: a aplicação deste instituto no sistema brasileiro de responsabilidade civil. 2006. 78f. Dissertação (Mestrado) - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, Programa de Pós-graduação em Direito, Belo Horizonte. Disponível em: <http://www.biblioteca.pucminas.br/teses/Direito_RibeiroMM_1.pdf> Acesso em: 22 set. 2012.

RILEY JÚNIOR, James B.; BASILIUS, Aaron P. Physicians' liability for off-label prescriptions. *Hematology & Oncology News & Issues*, Phoenix, v. 6, n. 5, p. 24-37, maio 2007. Disponível em: <http://www.mcguirewoods.com/newsresources/publications/health_care/Off_Label.pdf>. Acesso em: 6 out. 2012.

ROSENVALD, Nelson. Refundação das penas privadas. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades IV: teoria e prática no direito privado*. Belo Horizonte: Del Rey, 2010. p. 625-647.

SÁ, Maria de Fátima Freire de; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira. *Manual de biodireito*. Belo Horizonte: Del Rey, 2009.

SAMPAIO JÚNIOR, Rodolpho Barreto. O princípio do pleno ressarcimento e a indenização punitiva. In: FIUZA, César; NAVES, Bruno Torquato de Oliveira; SÁ, Maria de Fátima Freire (Coord.). *Direito civil: atualidades III: princípios jurídicos no direito privado*. Belo Horizonte: Del Rey, 2009. p. 227-569.

SILVA, José Carlos Loureiro da. Direito de acesso aos medicamentos no Brasil face à tutela jurídica das patentes farmacêuticas. In: ENCONTRO PREPARATÓRIO PARA O CONGRESSO NACIONAL DO CONPEDI, 17. 2008, Brasília. *Anais...* Florianópolis: Fundação Boiteux, 2008. p. 4330-4349. v. 1.

SILVA, Michael César; NOGUEIRA, Roberto Henrique Pôrto. Direito à informação qualificada na relação médico/paciente: estudo das implicações da diferença entre certificado de pós-graduação lato sensu e título de especialista em dermatologia. *Revista de Informação Legislativa*, Brasília, v. 189, p. 243-258, 2011.

STANCIOLI, Brunello Souza. *Relação jurídica médico/paciente*. Belo Horizonte: Del Rey, 2004.

STOCO, Rui. *Tratado de responsabilidade civil*. 8. ed. São Paulo: Revista dos Tribunais, 2011.

TARTUCE, Flávio. *Função social dos contratos: do código de defesa do consumidor ao código civil de 2002*. 2. ed. São Paulo: Método, 2007.

TEIXEIRA, Ivan Lobato Prado. *Capacidade e consentimento na relação médico/paciente*. 2009. 210f. Dissertação (Mestrado em Direito Civil) – Faculdade de Direito, Universidade de São Paulo, São Paulo. Disponível em: <<http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/2/2131/tde-07052010-085547/>>. Acesso em: 13 out. 2012.

T JONG, Geert et al. Unlicensed and off label drug use in a paediatric ward of a general hospital in the Netherlands. *European Journal of Clinical Pharmacology*, Berlin, v. 58, n. 4, p. 293-297, Jul. 2002. Disponível em: <[http://download-v2.springer.com/static/pdf/14/art%253A10.1007%252Fs00228-002-0479-9.pdf?token2=exp=1432127839~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F14%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00228-002-0479-9.pdf*~hmac=a73db46a040602952dfd11287da95dc03546efd2899e6a0dc0628918c6e813d4](http://download.v2.springer.com/static/pdf/14/art%253A10.1007%252Fs00228-002-0479-9.pdf?token2=exp=1432127839~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F14%2Fart%25253A10.1007%25252Fs00228-002-0479-9.pdf*~hmac=a73db46a040602952dfd11287da95dc03546efd2899e6a0dc0628918c6e813d4)>. Acesso em: 7 ago. 2012.

UNIÃO EUROPEIA. *Convenção de Oviedo*, 1997. Disponível em: <<http://www.gddc.pt/siii/docs/oviedo.pdf>>. Acesso em: 31 jul. 2016.

VARELA, Antunes. *Das obrigações em geral*. 10. ed. Coimbra: Almedina, 2000.

VEIGA, Fábio Silva; LARANJEIRA, Amanda Lúcia Araújo. O dever de informação na relação médico/paciente e a responsabilidade médica. *Orbis Revista Científica*, v. 3, p. 395-417, 2012.

WANG, Sally. False claims act: the right treatment for off-label marketing? *The Journal of Law, Medicine & Ethics*, Boston, v. 38, n. 3, p. 708-713, set. 2010. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1748-720X.2010.00524.x/pdf>>. Acesso em: 7 ago. 2012.

WANNMACHER, Lenita. A ética do medicamento: múltiplos cenários. *Uso racional de medicamentos: temas selecionados*, Brasília, v. 4, n. 8, p. 1-6, jul. 2007. Disponível em: <http://www.gruponitro.com.br/atendimento-a-profissionais/%23/pdfs/artigos/multidisciplinares/etica_em_medicamentos.pdf>. Acesso em: 7 ago. 2012.