



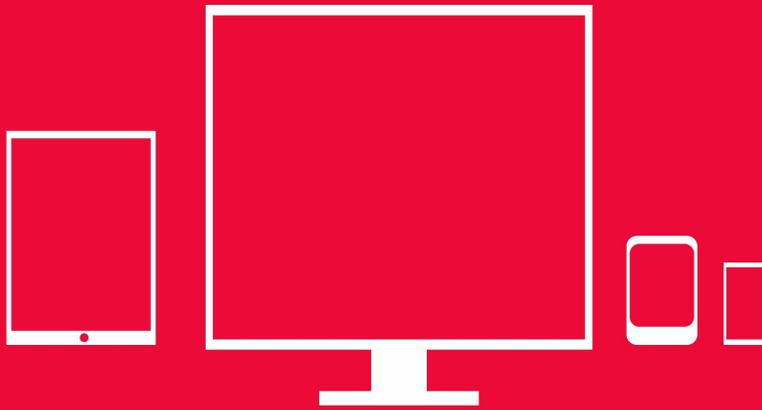
# MEDICAMENTOS Mortais e CRIME Organizado

Como a indústria  
farmacêutica  
corrompeu a  
assistência  
médica

GANHADOR DO  
PRÊMIO ANUAL DA  
BRITISH MEDICAL  
ASSOCIATION EM  
2014 NA CATEGORIA  
BASE DA MEDICINA



PETER C.  
GÖTZSCHE



# Aviso

---

Todo esforço foi feito para garantir a qualidade editorial desta obra, agora em versão digital. Destacamos, contudo, que diferenças na apresentação do conteúdo podem ocorrer em função das características técnicas específicas de cada dispositivo de leitura.



## **DIRETORIA DA SBMFC (2014-2016)**

Thiago Gomes da Trindade	<b>Presidente</b>
Daniel Knupp	<b>Vice-Presidente</b>
Paulo Poli Neto	<b>Secretário Geral</b>
Samantha França	<b>Diretora Administrativo-Financeira</b>
Rodrigo Bandeira de Lima	<b>Diretor de Comunicação</b>
Nulvio Lermen Junior	<b>Diretor de Titulação e Certificação</b>
Denize Ornelas	<b>Diretora de Exercício Profissional e Mercado de Trabalho</b>
André Silva	<b>Diretor de Medicina Rural</b>
Nilson Ando	<b>Diretor de Residência e Pós-Graduação <i>Lato Sensu</i></b>
Marcelo Rodrigues Gonçalves	<b>Diretor de Graduação e Pós-Graduação <i>Stricto Sensu</i></b>
Gustavo Gusso	<b>Diretor Científico e de Desenvolvimento Profissional Contínuo</b>
Maria Eugênia Bresolin Pinto	Departamento de Especialização
André Andrade Justino	Departamento de Residência
Marcos Vasconcelos	Departamento de Graduação
Roberto Umpierre	Departamento de Pós-Graduação <b><i>Stricto Sensu</i></b>
Luiz Felipe Fabi	Departamento de Educação Permanente
Sandro Batista	Departamento de Pesquisa

Obra traduzida a partir do original em língua inglesa intitulado *Deadly medicines and organised crime: how big pharma has corrupted healthcare*

ISBN 9781846198847

Copyright © 2014, Radcliffe Publishing Ltd.

Copyright © Peter C. Gøtzsche

Gerente editorial: *Letícia Bispo de Lima*

### **Colaboraram nesta edição**

Editora: *Daniela de Freitas Louzada*

Preparação de originais: *Alda Rejane Barcelos Hansen*

Leitura final: *Ana Claudia Regert Nunes*

Capa: *Márcio Monticelli*

Imagem da capa: ©*shutterstock.com / WHYFRAME, Injection into red apple - Concept for Genetically modified fruit and syringe with colorful chemical GMO food*

Editoração: *Kaéle Finalizando Ideias*

---

G683m Gøtzsche, Peter C.

Medicamentos mortais e crime organizado : como a indústria farmacêutica corrompeu a assistência médica [recurso eletrônico] / Peter C. Gøtzsche ; tradução: Ananyr Porto Fajardo ; revisão técnica: Daniel Knupp Augusto. – Porto Alegre : Bookman, 2016.  
e-PUB.

Editado como livro impresso em 2016.

ISBN 978-85-8260-404-5

1. Indústria farmacêutica. 2. Saúde - Doenças. I. Título.

CDU 615.12

---

Catálogo na publicação: Poliana Sanchez de Araujo – CRB 10/2094



Reservados todos os direitos de publicação, em língua portuguesa, à  
BOOKMAN EDITORA LTDA., uma empresa do GRUPO A EDUCAÇÃO S.A.  
Av. Jerônimo de Ornelas, 670 – Santana  
90040-340 – Porto Alegre – RS  
Fone: (51) 3027-7000 Fax: (51) 3027-7070

SÃO PAULO

Rua Doutor Cesário Mota Jr., 63 – Vila Buarque  
01221-020 – São Paulo – SP  
Fone: (11) 3221-9033

SAC 0800 703-3444 – [www.grupoa.com.br](http://www.grupoa.com.br)

É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, sob quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição na Web e outros), sem permissão expressa da Editora.

# **MEDICAMENTOS** **Mortais e** **CRIME** **Organizado**

Como a indústria  
farmacêutica  
corrompeu a  
assistência  
médica

**PETER C. GØTZSCHE**

**Tradução:**

Ananyr Porto Fajardo

**Revisão técnica desta edição:**

Daniel Knupp Augusto

Médico de família e comunidade.

Mestre em Epidemiologia pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ).

Vice-presidente da Sociedade Brasileira de Medicina de Família e Comunidade (SBMFC).

Versão impressa

desta obra: 2016



2016



# Sobre o Autor

**Peter C. Gøtzsche** pós-graduou-se como mestre em biologia e química em 1974 e como médico em 1984. É especialista em medicina interna; trabalhou com ensaios clínicos e assuntos regulatórios na indústria farmacêutica entre 1975 e 1983 e em hospitais em Copenhague entre 1984 e 1995. Foi cofundador da Colaboração Cochrane em 1993 e fundou o *The Nordic Cochrane Centre* no mesmo ano. Tornou-se professor de Delineamento e Análise de Pesquisa Clínica em 2010 na University of Copenhagen.

Tendo publicado mais de 50 artigos nos ‘cinco grandes’ (*BMJ*, *Lancet*, *JAMA*, *Annals of Internal Medicine* e *New England Journal of Medicine*) e com trabalhos científicos citados mais de dez mil vezes, Gøtzsche refere como temas de interesse a estatística e a metodologia de pesquisa. É membro de diversos grupos que publicam diretrizes clínicas para o bom relato das pesquisas e foi coautor do CONSORT para ensaios randomizados ([www.consort-statement.org](http://www.consort-statement.org)), STROBE para estudos observacionais ([www.strobe-statement.org](http://www.strobe-statement.org)), PRISMA para revisões sistemáticas e metanálises ([www.prisma-statement.org](http://www.prisma-statement.org)) e SPIRIT para protocolos de ensaios ([www.spirit-statement.org](http://www.spirit-statement.org)). Peter Gøtzsche é editor no Cochrane Methodology Review Group.

## OUTRAS OBRAS DO MESMO AUTOR

Gøtzsche PC. *Mammography Screening: truth, lies and controversy*. London: Radcliffe Publishing; 2012.

Gøtzsche PC. *Rational Diagnosis and Treatment: evidence-based clinical decision-making*. 4.th. Chichester: Wiley; 2007.

Gøtzsche PC. [On safari in Kenya] [em dinamarquês]. Copenhagen: Samlerens Forlag; 1985.

Wulff HR, Gøtzsche PC. Rationel klinik. *Evidensbaserede diagnostiske og terapeutiske beslutninger*. [Rational clinical practice. Evidence-based diagnostic and therapeutic decisions.] 5.th. Copenhagen: Munksgaard Danmark; 2006.



# Apresentação

Não tenho dúvidas de que a maioria dos médicos pratica a profissão na intenção de ajudar as pessoas que lhes procuram. Da mesma forma, é razoável pensar que essa boa intenção se traduz frequentemente em um exercício intelectual que envolve todo o processo de cuidado, desde a identificação do motivo de uma consulta até a decisão de qual a melhor alternativa de tratamento, para aquela determinada pessoa, diante de um determinado diagnóstico. Certamente também somos levados a crer que o processo de decisão acerca do tratamento mais apropriado leva em consideração o conhecimento que temos daquela determinada pessoa, nossa própria experiência e um certo domínio do saber científico.

Entretanto, como Peter Gøtzsche apresenta em sua obra, é notável que nós, médicos, estamos sendo cúmplices de um modelo de cuidados à saúde que causa mais danos às pessoas do que podemos supor e que é contrário às nossas melhores intenções. Esse contrassenso prontamente nos causa grande desconforto, pois o processo de cuidado em que se baseia a medicina é dotado de uma lógica aparentemente robusta, e é justamente essa lógica que é colocada em xeque com os apontamentos que vão sendo feitos ao longo da obra.

O processo de manipulação dos dados de estudos científicos a fim de favorecer as intenções comerciais da indústria farmacêutica também fere outro valor essencial à medicina, que é o contrato social estabelecido com os pacientes: essa relação, fundamentada na confiança, tem por premissa uma ação benevolente, cujo objetivo primário é a melhora da saúde das pessoas. Ou seja, elas confiam seu maior bem – que é a sua própria vida – aos médicos. Passam a utilizar medicamentos e submetem-se a procedimentos médicos com base nesse contrato social.

Também é parte desse contrato social o envolvimento das pessoas como voluntários em estudos científicos. Elas se sujeitam a utilizar uma nova droga, da qual *a priori* não se sabe exatamente nem os possíveis efeitos colaterais, porque entendem que assim estão ajudando a produzir conhecimento que poderá ser utilizado em benefício da saúde de muitas outras pessoas. Entretanto, elas são lesadas nesse contrato na medida em que

a indústria farmacêutica, sem que se saiba, controla os estudos científicos de forma a encontrar os resultados que lhe convém.

Por outro lado, o autor demonstra ainda que certos grupos da sociedade muitas vezes deixam o papel de vítima para assumir o papel de cúmplice dos crimes cometidos pela indústria farmacêutica. Estamos falando especificamente das associações e grupos de pacientes portadores de uma ou outra determinada doença (por exemplo, associações de portadores de esclerose múltipla, de Alzheimer, de câncer ou de diabetes), que fazem *lobby* junto à população e, especialmente, junto aos governos, requerendo que sejam investidos recursos públicos em pesquisas científicas e na aquisição e distribuição à população dos insumos produzidos pela indústria. Fazem isso com base na sua imagem de credibilidade. Entretanto, frequentemente há conflitos de interesse, recebem incentivos financeiros da própria indústria farmacêutica para assumirem determinadas posições.

Outro agravante abordado pelo autor de forma concreta e embasada em fatos, como o faz ao longo de todo o livro, é a corrupção das revistas científicas, que recebem recursos financeiros da indústria farmacêutica para publicarem os estudos científicos mais interessantes (aos propósitos da indústria). O esquema fraudulento é feito de tal forma que essas revistas se tornam dependentes dos recursos oriundos da indústria, de modo que é difícil que um periódico científico sobreviva sem isso. Infelizmente – e aí se encontra o agravo –, os médicos são largamente influenciados pelos resultados de estudos publicados nas revistas científicas, sendo possível demonstrar mudanças na prática médica a partir da publicação de determinados artigos, muitas vezes com prejuízo à saúde dos pacientes.

A prática da Medicina Baseada em Evidências pode ser entendida como uma maneira de se proteger do esquema corrupto organizado pela indústria. Uma espécie de vacina contra os males que esse esquema causa na medicina. Infelizmente, porém, é pouco provável que isso ocorra, pois, a Medicina Baseada em Evidências, como uma ferramenta, utiliza em sua base um conjunto de elementos que estão corrompidos em sua origem por esse esquema fraudulento. Não que devamos abandonar a Medicina Baseada em Evidências, pelo contrário. Mas o autor nos ajuda a compreender que precisamos ir além.

No fundo, Peter Gøtzsche nos apresenta a esse cenário estarrecedor com o propósito de nos fazer um convite para uma prática médica em outro patamar de qualidade. Uma prática médica baseada no pensamento crítico, na ética e na autonomia, na qual a transparência esteja invariavelmente presente e as premissas do método científico sejam respeitadas. Uma prática profissional que abandona a posição de passividade diante da produção da ciência e que assume uma postura ativa na defesa da saúde e de uma medicina que venha antes dos interesses da indústria farmacêutica.

*Daniel Knupp Augusto*

*Médico de família e comunidade*



# Prefácio

Muitas pessoas devem estremecer quando ficam sabendo que Peter Gøtzsche falará em uma reunião ou leem seu nome no sumário de um periódico. Ele é como o garoto que não apenas conseguiu enxergar que o imperador estava sem roupas, mas que também o disse em voz alta. A maioria de nós não consegue enxergar que o imperador está nu ou não o anunciará quando enxergar sua nudez, e é por essa razão que precisamos tanto de pessoas como Peter. Ele não faz concessões nem dissimula e gosta de linguagem forte e direta e metáforas. Algumas pessoas, talvez muitas, possam ser dissuadidas de ler este livro pela insistência de Peter em comparar a indústria farmacêutica a uma quadrilha criminosa, mas aqueles que não o lerem perderão uma grande oportunidade de compreender algo importante sobre o mundo - e de se chocarem.

Peter termina seu livro com uma história de como a Sociedade de Reumatologia da Dinamarca pediu a ele para falar sobre o tema *Colaboração com a indústria farmacêutica. É MUITO prejudicial?* O título original era *Colaboração com a indústria farmacêutica. É prejudicial?*, porém a Sociedade achou que era forte demais. Peter começou sua palestra enumerando os ‘crimes’ dos patrocinadores do encontro. A Roche tinha crescido vendendo heroína ilegalmente. A Abbot obstruiu o acesso de Peter a ensaios inéditos de reguladores de medicamentos que, no fim, mostraram que uma pílula para emagrecer era perigosa. A UCB também ocultou dados de ensaios, enquanto a Pfizer tinha mentido à Food and Drug Administration e tinha sido multada em 2,3 bilhões de dólares nos Estados Unidos por promover o uso de quatro medicamentos para finalidades não autorizadas. A Merck, última patrocinadora, tinha, disse Peter, causado a morte de milhares de pacientes com seu comportamento fraudulento em relação a um medicamento para artrite. Após esse começo da sua fala, lançou-se em sua condenação da indústria.

Você deve estar imaginando uma reunião com os patrocinadores explodindo de raiva e os organizadores extremamente constrangidos. Peter cita, então, um colega, dizendo que ele achava que a abordagem direta poderia ter afastado algumas pessoas que

estavam em dúvida. Mas a maior parte do público estava concentrada e percebia a legitimidade nas questões apontadas por Peter.

As muitas pessoas que apoiavam entusiasticamente a mamografia de rotina para prevenir mortes por câncer de mama conseguiam ser empáticas com os patrocinadores – porque Peter tem sido crítico sobre eles e publicou um livro sobre sua experiência em torno da mamografia. Para mim, o ponto importante é que Peter era uma das poucas pessoas criticando a mamografia de rotina quando iniciou suas investigações, mas – apesar dos ataques intensos contra ele – comprovou estar muito certo a respeito. Gøtzsche não tinha nenhuma opinião particular sobre a mamografia quando foi solicitado pelas autoridades dinamarquesas a examinar as evidências, mas concluiu rapidamente que muitas delas eram de má qualidade. Sua conclusão geral era que a mamografia de rotina poderia salvar algumas vidas, embora muito menos do que os entusiastas diziam que faria, mas a custo de muitos falsos-positivos, mulheres submetendo-se a procedimentos invasivos e criadores de ansiedade sem nenhum benefício e de sobrediagnóstico de câncer inofensivo. Os argumentos subsequentes em torno da mamografia de rotina eram amargos e hostis, mas a opinião de Peter seria agora chamada de uma visão ortodoxa. Seu livro sobre o assunto mostra de maneira detalhada como os cientistas distorceram as evidências para sustentar suas crenças.

Há muito tempo reconheço que a ciência é realizada por seres humanos, não robôs e, portanto, está sujeita a muitas falhas, mas fiquei chocado com as histórias no livro de Peter sobre mamografia.

Muito deste livro que o leitor tem em mãos também é chocante e de maneira semelhante: mostra como a ciência pode ser corrompida para favorecer determinados argumentos e como dinheiro, lucros, empregos e reputações são os corruptores mais potentes.

Peter reconhece que alguns medicamentos trouxeram grandes benefícios. Diz isso em uma sentença: “Meu livro não é sobre os bem-conhecidos benefícios dos medicamentos, como nossos grandes sucessos no tratamento de infecções, doenças cardíacas, alguns tipos de câncer e deficiências hormonais como diabetes do tipo 1”. Alguns leitores podem achar isso insuficiente, mas Peter deixa muito claro que este é

um livro sobre as falhas do sistema inteiro de descoberta, produção, publicidade e regulação de medicamentos. Não é um livro sobre seus benefícios.

Muitos daqueles que lerem este livro perguntarão se Peter excedeu-se ao sugerir que as atividades da indústria farmacêutica lembram o crime organizado. As características do crime organizado, atividades ilegais, são definidas na legislação dos Estados Unidos como engajar-se repetidamente em determinados tipos de atos ilícitos, incluindo extorsão, fraude, crimes federais relacionados a drogas, suborno, peculato, obstrução da justiça, obstrução do cumprimento da lei, manipulação de testemunhas e corrupção política. Peter produz evidências, a maioria delas em detalhes, para apoiar seu argumento de que as empresas farmacêuticas são culpadas da maioria dessas infrações à lei.

E ele não é o primeiro a comparar a indústria com a máfia ou o crime organizado. Cita um ex-vice-presidente da Pfizer, que disse: “É assustador quantas semelhanças existem entre esta indústria e o crime organizado. O crime organizado ganha quantias obscenas de dinheiro, como a indústria. Os efeitos colaterais do crime organizado são matanças e mortes, e os efeitos colaterais são os mesmos nesta indústria. O crime organizado suborna políticos e outros, e assim faz a indústria farmacêutica...”.

Certamente a indústria muitas vezes tem sido vítima do Departamento de Justiça dos Estados Unidos, havendo casos em que as empresas foram multadas em bilhões. Peter descreve as dez maiores empresas em detalhes, mas há muito mais. Também é verdade que transgrediram a lei repetidas vezes, calculando talvez que há muito lucro em debochar da legislação e pagar as multas. As multas podem ser pensadas como “o custo de fazer negócios”, como ter que pagar por aquecimento, eletricidade e aluguel.

Muitas pessoas são mortas pela indústria, muito mais do que são mortas pelo crime organizado. Certamente, centenas de milhares são mortas a cada ano por medicamentos sob prescrição. Muitos pensarão que isso é quase inevitável porque os medicamentos estão sendo usados para tratar doenças, elas mesmas causadoras de morte. Mas um contra-argumento é que os benefícios dos medicamentos são exagerados, muitas vezes devido a sérias distorções das evidências por trás dos medicamentos, um ‘crime’ que seguramente pode ser atribuído à indústria.

O grande médico William Osler admiravelmente disse que seria bom para a humanidade e ruim para os peixes se todos os medicamentos fossem jogados no mar. Falava antes da revolução terapêutica em meados do século XX que levou à penicilina, outros antibióticos e muitos outros medicamentos eficazes, mas Peter chega perto de concordar com ele e especula que ficaríamos melhor sem a maioria dos medicamentos psicoativos, cujos benefícios são pequenos, os danos são consideráveis e o volume de prescrição é maciço.

A maior parte deste livro de Peter desenvolve a questão de que a indústria farmacêutica vem sistematicamente corrompendo a ciência para enfatizar os benefícios e minimizar os danos de seus medicamentos. Como epidemiologista com amplo conhecimento matemático e uma paixão por detalhes, o que faz dele um líder mundial na crítica a estudos clínicos, Peter está aqui em terreno muito sólido. Reúne-se a muitos outros, inclusive ex-editores do *New England Journal of Medicine*, ao demonstrar essa corrupção. Também mostra como a indústria comprou médicos, acadêmicos, periódicos, organizações de profissionais e de pacientes, departamentos de universidades, jornalistas, reguladores e políticos. Esses são os métodos do crime organizado.

O livro não permite que médicos e acadêmicos evitem sentir culpa. Certamente, poderia ser discutido que as empresas farmacêuticas estão fazendo o que se esperava delas ao maximizarem o retorno financeiro aos acionistas, mas médicos e acadêmicos devem ter uma vocação maior. A legislação exigindo que as empresas declarem pagamentos aos médicos estão mostrando que proporções muito elevadas desses profissionais são dependentes da indústria farmacêutica e que muitos estão recebendo somas de milhares em troca de prestarem consultoria a empresas ou darem palestras em nome delas. É difícil escapar da conclusão de que esses ‘líderes de opinião-chave’ estão sendo comprados. São os ‘mercenários’ da indústria. E, assim como no crime organizado, qualquer um que delate ou forneça evidências contra a indústria deve tomar cuidado. Peter conta diversas histórias de delatores sofrendo perseguições, e o romance de John le Carré, descrevendo a crueldade da empresa farmacêutica, tornou-se um campeão de vendas e um filme de Hollywood bem-sucedido.

Então, não é inteiramente fantasioso comparar a indústria farmacêutica ao crime organizado, e o público, apesar de seu entusiasmo por utilizar medicamentos, é cético

em relação a ela. Em uma enquete na Dinamarca, o público classificou a indústria farmacêutica em penúltimo lugar entre aquelas nas quais tinha confiança, e, em uma enquete nos Estados Unidos, foi classificada nos últimos lugares, juntamente com as indústrias do tabaco e de petróleo. O médico e autor Ben Goldacre traz à tona, em seu livro *Bad Pharma*, o interessante pensamento de que os médicos vêm a encarar como “normal” uma relação com a indústria farmacêutica que o público enxerga como completamente inaceitável quando a compreendem inteiramente. Na Grã-Bretanha, os médicos podem acompanhar jornalistas, membros do Parlamento e banqueiros rumo à desgraça se não enxergarem como os caminhos que escolheram são corruptos. No momento, o público tende a confiar nos médicos e desacreditar nas empresas farmacêuticas, mas essa confiança poderia ser rapidamente perdida.

Nem todo o livro de Peter é sobre problemas: ele propõe soluções, algumas com maior probabilidade de acontecer do que outras. Parece muito improvável que as empresas farmacêuticas sejam nacionalizadas, mas é provável que todos os dados usados para licenciar medicamentos sejam disponibilizados. A independência dos reguladores deve ser aprimorada. Alguns países poderiam ser tentados a incentivar mais avaliações de medicamentos por organizações do setor público, e está se disseminando o entusiasmo pela exposição dos vínculos financeiros entre empresas farmacêuticas e médicos, associações de profissionais e de pacientes e periódicos. Certamente a gestão de conflitos de interesse precisa ser aperfeiçoada.

A publicidade pode sofrer mais restrições, e a resistência à propaganda direta ao consumidor está aumentando.

Os críticos da indústria farmacêutica estão aumentando em número, respeitabilidade e veemência, e Peter ultrapassou todos eles ao comparar a indústria com o crime organizado. Espero que ninguém deixe de ler este livro pela ousadia de sua comparação e, talvez, a franqueza da mensagem leve a uma reforma valiosa.

***Richard Smith, MD Former editor-in-chief, BMJ***



# Indignação Baseada em Evidências

Existem centenas de relatórios de estudos científicos e muitos livros escritos sobre a maneira como as empresas farmacêuticas pervertem o processo científico e, usando sua maciça riqueza, com elevada frequência trabalham contra os interesses dos pacientes que afirmam ajudar. Eu mesmo contribuí para este conjunto de informações. Então, o que faz deste livro algo novo e que valha sua atenção?

A resposta é simples: habilidades, pesquisas, integridade, confiabilidade e coragem científicas originais do autor. A experiência de Gøtzsche é inigualável. Trabalhou na área comercial de empresas farmacêuticas tanto como representante, jogando comprimidos para os médicos, como gerente de produto. É médico e pesquisador científico e construiu uma alta reputação como diretor do *Nordic Cochrane Centre*. Então, quando fala sobre viés, embasa suas opiniões em pesquisas cuidadosas realizadas por décadas e publicadas em periódicos revisados por pares. Compreende profundamente os aspectos estatísticos do viés e as técnicas de análise de relatórios de ensaios clínicos. Também tem estado na linha de frente do desenvolvimento de revisões sistemáticas e rigorosas e metanálises de relatórios de ensaios clínicos, para encontrar, usando critérios estritos, a verdadeira eficácia de medicamentos e testes. Muitas vezes é desagradavelmente persistente, mas é sempre orientado pelas evidências.

Sendo assim, confio que Gøtzsche está bem informado. Minha confiança está embasada em evidências sólidas e na minha própria experiência ao longo de décadas lutando com os resultados da influência da empresa farmacêutica sobre meus colegas pesquisadores clínicos e sobre o público. Além disso, confio em Gøtzsche porque sei que está certo quando escreve sobre eventos dos quais tenho conhecimento independente.

Minha última razão para confiar nos escritos de Gøtzsche tem a ver com meu próprio trabalho como editor em um periódico clínico médico muito grande. Os editores são os primeiros a examinarem o relatório escrito quando chega de uma instituição de pesquisa. Os editores ou seus revisores detectam problemas de viés nos

artigos submetidos a seus periódicos e é aos editores que as reclamações e denúncias são dirigidas.

Escrevi repetidos e, muitas vezes, indignados editoriais revelando o comportamento antiético de pesquisadores comercialmente sustentados e seus patrocinadores. Pelo menos três editores que conheço bem, os Drs. Jerome Kassirer e Marcia Angell (*The New England Journal of Medicine*) e Richard Smith (*British Medical Journal*) escreveram livros nos quais expressam desânimo com a magnitude do problema. Outros editores, como Fiona Godlee, do *British Medical Journal*, escreveram eloquentemente sobre a influência corruptora do dinheiro e a maneira como enviesa o tratamento de pacientes e aumenta os custos.

Não pretendo responder por todos os fatos de Gøtzsche – este é um texto falando desta obra, não uma auditoria –, mas o quadro geral oferecido por ele é demasiadamente familiar. Enquanto Gøtzsche pode parecer falar por hipérboles, minhas próprias experiências lamentáveis – e dos editores e pesquisadores médicos que conheço pessoalmente – me dizem que ele está certo.

Em uma palestra que fiz para um público de juízes, observei que os pesquisadores clínicos e a profissão jurídica usavam a mesma palavra, *trial*, para dois tipos de processo, um legal (julgamento) e outro científico (ensaios clínico). Falando para minha própria profissão, eu tinha reconhecido que os *trials* legais (julgamentos) eram desenvolvidos de uma maneira que em geral era justa e embasada em um alicerce ético mais sólido do que os ensaios clínicos. (Gøtzsche cita isso na página 57.)

Gøtzsche tem propostas e clama por uma revolução. Para mim, nada ajudará, a menos que desconectemos completamente o desempenho e a avaliação de ensaios do seu financiamento. Fundamentamos nossos tratamentos nos resultados de ensaios clínicos, então os resultados são uma questão de vida e morte. Os pacientes que se permitem ingressar em ensaios clínicos esperam que seu sacrifício beneficie a humanidade. O que não esperam é que seus resultados sejam retidos e manipulados como segredos comerciais. Esses resultados são um bem público e deveriam ser financiados pelo governo utilizando impostos pagos pela indústria e disponibilizados a todos. Da maneira como está, temos a irônica situação nos Estados Unidos em que as empresas farmacêuticas pagam à agência – a FDA – para avaliar seus projetos. Alguém

se surpreenderia que a agência tenha sido capturada pela indústria que supostamente deve regular?

Revolução? Gøtzsche está certo. Chegamos ao nosso caos atual graças a incontáveis erros no passado, e Peter descreve muitos deles em seu detalhado inventário. Inclui a falha de cientistas clínicos, suas instituições e editores dos periódicos que publicam sua ciência em compreender como foram completamente capturados pelos comerciantes que os remuneram. Acredito que será necessária uma revolução para abolir décadas de atitudes em interesse próprio pela indústria.

Espero que leia este livro e tire suas próprias conclusões. As minhas? Se Gøtzsche está irritado com o comportamento da academia e da indústria, tem esse direito. O que precisamos é de mais indignação baseada em evidências de Gøtzsche.

*Drummond Rennie, MD Deputy editor, JAMA*

# Sumário

Capa

Aviso

Ficha

Folha de Rosto

Sobre o Autor

Apresentação

Prefácio

Indignação baseada em evidências

## Capítulo 1 - Introdução

Referências

## Capítulo 2 - Confissões de um informante

As mortes por asma foram causadas por inaladores para asma

Marketing e pesquisas duvidosas

Referências

## Capítulo 3 - Crime organizado, o modelo de negócios das grandes empresas farmacêuticas

Hoffman-La Roche, a maior traficante de drogas

O hall da vergonha para grandes empresas farmacêuticas

- 1 A Pfizer concordou em pagar 2,3 bilhões de dólares em 2009
- 2 A Novartis concordou em pagar 423 milhões de dólares em 2010
- 3 A Sanofi-Aventis pagou mais de 95 milhões de dólares para encerrar acusação de fraude em 2009
- 4 A GlaxoSmithKline pagou 3 bilhões de dólares em 2011
- 5 A AstraZeneca pagou 520 milhões de dólares em 2010 para encerrar um caso de fraude
- 6 A Roche convenceu governos a estocar Tamiflu
- 7 A Johnson & Johnson foi multada em mais de 1,1 bilhão de dólares em 2012
- 8 A Merck pagou 670 milhões de dólares devido a fraude contra o Medicaid em 2007
- 9 A Eli Lilly pagou mais de 1,4 bilhão de dólares por realizar comercialização ilegal em 2009
- 10 A Abbott pagou 1,5 bilhão de dólares por cometer fraude contra o Medicaid em 2012

Os crimes são repetitivos

É crime organizado

Referências

## Capítulo 4 - Poucos pacientes beneficiam-se dos medicamentos que ingerem

## Referências

### Capítulo 5 - Ensaio clínico, um contrato social rompido com pacientes

#### Referências

### Capítulo 6 - Conflitos de interesse em periódicos médicos

#### Referências

### Capítulo 7 - A influência corruptora do dinheiro fácil

#### Referências

### Capítulo 8 - O que milhares de médicos fazem na folha de pagamento da indústria?

#### Ensaio de sementeira

Alugue um líder-chave de opinião para “aconselhar”

Alugue um líder-chave de opinião para “educar”

#### Referências

### Capítulo 9 - Venda agressiva

Os ensaios clínicos são marketing disfarçado

Redação-fantasma

A máquina de marketing

enda agressiva ad nauseam

Medicamentos altamente caros

Excessos em hipertensão

Organizações de pacientes

Novoseven para soldados com hemorragia

Referências

## Capítulo 10 - Regulação impotente de medicamentos

Conflitos de interesse em agências de medicamentos

Corrupção em agências de medicamentos

A insuportável leveza dos políticos

Regulação de medicamentos baseada na confiança

Testagem inadequada de medicamentos novos

Não é suficiente haver apenas dois ensaios controlados por placebo mostrando um efeito

Ensaio com medicamento em países com corrupção disseminada

Um efeito sobre um desfecho substituto não é suficiente

A falta de dados adequados de segurança não é aceitável

Advertências demais e medicamentos demais

Estatinas

As advertências são tapeações

Sabemos muito pouco sobre polifarmácia

Referências

## Capítulo 11 - Acesso público aos dados em agências de medicamentos

Nossa reviravolta na European Medicines Agency em 2010

Acesso a dados em outras agências de medicamentos

Pílulas para emagrecimento mortais

Referências

## Capítulo 12 - Neurontin, um medicamento para epilepsia e para tudo

Referências

## Capítulo 13 - Merck, onde os pacientes morrem primeiro

Referências

## Capítulo 14 - O fraudulento ensaio celecoxibe e outras mentiras

O marketing é prejudicial

Referências

## Capítulo 15 - Trocando medicamentos baratos por caros nos mesmos pacientes

Novo Nordisk desvia pacientes para insulina cara

Astrazeneca desvia pacientes para similar caro de omeprazol

Referências

## Capítulo 16 - A glicose sanguínea estava bem, mas os pacientes morreram

A Novo Nordisk interfere em uma publicação acadêmica

Referências

## Capítulo 17 - Psiquiatria, o paraíso da indústria de medicamentos

Estamos todos loucos ou o quê?

Psiquiatras como traficantes de drogas

A mentira do desequilíbrio químico

Rastreamento para transtornos psiquiátricos

Pílulas da infelicidade

Prozac, um medicamento terrível da Eli Lilly transformado em campeão de vendas

Exercício é uma boa intervenção

Mais mentiras sobre pílulas da felicidade

Referências

## Capítulo 18 - Levando crianças ao suicídio com pílulas da felicidade

Estudo 329 da Glaxo

Escondendo suicídios e tentativas de suicídio em ensaios clínicos

Citalopram tornado perene pela Lundbeck

Medicamentos antipsicóticos

Zyprexa, outro medicamento terrível que a Eli Lilly transformou em campeão de vendas

Considerações finais sobre medicamentos psicotrópicos

Referências

## Capítulo 19 - Intimidação, ameaças e violência para proteger as vendas

Talidomida

Outros casos

Referências

## Capítulo 20 - Demolindo os mitos da indústria

Mito 1: Os medicamentos são caros devido aos elevados custos de descoberta e desenvolvimento

Mito 2: Se não usarmos medicamentos caros, a inovação vai desaparecer

Mito 3: A economia é maior do que o custo para medicamentos caros

Mito 4: As descobertas vêm da pesquisa financiada pela indústria

Mito 5: As empresas farmacêuticas competem em um mercado livre

Mito 6: As parcerias entre setor público e indústria são benéficas para os pacientes

Mito 7: Os ensaios com medicamentos são feitos para melhorar o tratamento dos pacientes

Mito 8: Precisamos de muitos medicamentos do mesmo tipo porque os pacientes variam em suas respostas

Mito 9: Não use medicamentos genéricos, pois sua potência varia

Mito 10: A indústria paga por educação médica continuada porque o erário público não pagará

Referências

## Capítulo 21 - O fracasso geral do sistema clama por uma revolução

Nossos medicamentos nos matam

Precisamos realmente de quantos medicamentos e a que custo?

O modelo com fins lucrativos está errado

Ensaio clínico

Agências reguladoras de medicamentos

Os desfechos substitutos não deveriam ser aceitos

Populações de pacientes, comparadores e desfechos relevantes

Segurança

Todos os dados clínicos devem estar publicamente disponíveis

Conflitos de interesse

Rotulagem de medicamentos

Comitês de elaboração de listas de medicamentos sob prescrição e de diretrizes clínicas

Marketing de medicamentos

Médicos e suas organizações

Subvenções não educacionais restritas

Pacientes e suas organizações

Periódicos médicos

Jornalistas

Referências

## Capítulo 22 - Rindo por último das grandes empresas farmacêuticas

Dinheiro não tem cheiro

Criando doenças

Referências

Conheça também

Conheça o Grupo A



# 1

## Introdução

As grandes epidemias de doenças infecciosas e parasitárias que no passado roubavam muitas vidas estão agora sob controle na maioria dos países. Aprendemos a prevenir e tratar a aids, o cólera, a malária, o sarampo, a peste e a tuberculose e erradicamos a varíola. As taxas de morte por aids e por malária ainda são muito elevadas, mas isso não se deve a não sabermos tratá-las. Isso ocorre pois ainda existem desigualdades de renda e custos excessivos dos medicamentos imprescindíveis para pessoas em países de baixa renda.

Infelizmente, agora sofremos de duas epidemias produzidas pelo homem: tabaco e medicamentos sob prescrição. Ambas imensamente letais. Nos Estados Unidos e na Europa,

os medicamentos prescritos são a terceira causa de morte no mundo, depois das doenças cardíacas e do câncer.

Explicarei, neste livro, por que isso ocorre e o que podemos fazer a respeito. Se as mortes por medicamentos fossem uma doença infecciosa, uma doença cardíaca ou um câncer causado pela poluição ambiental, haveria incontáveis grupos de pacientes arrecadando dinheiro para combatê-las e iniciativas políticas de longo alcance. Tenho dificuldade para compreender isso – como tratam-se de medicamentos, as pessoas não fazem nada.

O tabaco e as indústrias farmacêuticas têm muito em comum. O desrespeito moralmente repugnante por vidas humanas é a norma. A indústria tabagista se orgulha de ter aumentado as vendas em países vulneráveis e de baixa e média renda e, sem um traço de ironia ou vergonha, a equipe de gestão da Imperial Tobacco relatou aos investidores em 2011 que a empresa localizada no Reino Unido recebeu a classificação

Gold Award em um índice de responsabilidade corporativa.<sup>1</sup> As empresas de tabaco veem “muitas oportunidades... para desenvolver nosso negócio”, o que o *Lancet* descreveu como “vender, criar dependência e matar, certamente o modelo de negócios mais cruel e corrupto que os seres humanos poderiam ter inventado”.<sup>1</sup>

Os executivos do tabaco sabem que são mercadores da morte e o mesmo ocorre com os executivos da indústria farmacêutica. Já não é mais possível esconder o fato de que o tabaco é um assassino importante, mas, de modo surpreendente, a indústria farmacêutica tem conseguido ocultar muito bem o fato de que seus medicamentos também o são. Neste livro, descreverei como as empresas farmacêuticas deliberadamente esconderam os danos letais de seus medicamentos por meio de comportamento fraudulento tanto na pesquisa como no *marketing* e por negação da empresa quando confrontada com os fatos. Da mesma forma, todos os diretores-gerais do tabaco declararam, em uma audiência no Congresso dos Estados Unidos em 1994, que a nicotina não causava dependência, embora soubessem há décadas que isso era mentira.<sup>2</sup> A Philip Morris, gigante do tabaco dos Estados Unidos, fundou uma empresa de pesquisa que documentou os perigos do fumo passivo, e embora mais de oitocentos relatórios científicos tivessem sido produzidos, nenhum deles foi publicado.<sup>2</sup>

Ambas as indústrias utilizam mercenários. Quando pesquisas importantes demonstram que um produto é perigoso, diversos estudos abaixo do padrão são produzidos dizendo o contrário, o que confunde o público pois – como os jornalistas dirão a você – “os pesquisadores discordam”. Essa indústria da dúvida é muito eficaz ao distrair as pessoas para ignorarem os danos; a indústria ganha tempo enquanto as pessoas continuam a morrer.

Isso é corrupção. A corrupção tem muitos significados e, segundo meu próprio dicionário, em geral, a corrupção é a decadência moral. Outro sentido é o suborno, que pode significar um pagamento secreto, geralmente em dinheiro, por um serviço que não seria prestado de outra maneira, ou pelo menos não de forma tão rápida. Entretanto, conforme veremos, a corrupção na atenção à saúde tem muitas faces, incluindo o pagamento por uma atividade que parece nobre, o que pode ser apenas uma desculpa para entregar dinheiro a uma parcela substancial da comunidade médica.

As personagens do romance de Aldous Huxley, de 1932, *Admirável Mundo Novo*, podem ingerir comprimidos de Soma todos os dias para terem controle sobre suas vidas e se manterem distantes de pensamentos preocupantes. Nos Estados Unidos, comerciais de televisão conclamam o público a fazer exatamente o mesmo. Apresentam personagens infelizes que readquirem o controle e parecem felizes assim que ingerem um comprimido.<sup>3</sup> Já suplantamos a imaginação mais audaz de Huxley, e o uso de medicamentos ainda está aumentando. Na Dinamarca, por exemplo, usam-se tantos medicamentos que cada cidadão, doente ou saudável, pode estar em tratamento com 1,4 dose diária para adultos todos os dias, do berço ao túmulo. Embora muitos medicamentos salvem vidas, pode-se suspeitar de que seja prejudicial medicar nossas sociedades nessa dimensão, e irei comprovar que certamente esse é o caso.

A principal razão pela qual ingerimos tantos medicamentos é que as empresas farmacêuticas não vendem medicamentos: elas vendem mentiras sobre medicamentos. Mentiras gritantes que – em todos os casos estudados por mim – continuaram depois que foi comprovado que as declarações estavam equivocadas. É isso que torna os medicamentos tão diferentes de qualquer outra coisa na vida. Se desejarmos comprar um carro ou uma casa, podemos julgar por nós mesmos se a aquisição é boa ou ruim, mas não temos essa possibilidade se for-nos oferecido um medicamento. Praticamente tudo o que sabemos sobre medicamentos é o que as empresas escolheram dizer a nós e aos nossos médicos. Talvez eu deva explicar o que quero dizer por mentira. Uma mentira é uma declaração que não é verdadeira, no entanto uma pessoa que conta uma mentira não é necessariamente mentirosa. As equipes de vendas de medicamentos contam muitas mentiras, mas com frequência foram iludidas por seus superiores na empresa, que lhes ocultam a verdade de forma intencional (e, portanto, são mentirosos, da maneira como vejo). Em seu bom livrinho *On Bullshit*, o filósofo moral Harry Frankfurt diz que uma das características evidentes de nossa cultura é a existência de besteiras demais, o que ele considera “quase mentiras”.

Meu livro não é sobre os benefícios bem-conhecidos dos medicamentos, como nossos grandes êxitos em tratar infecções, doenças cardíacas, alguns tipos de câncer e deficiências hormonais como diabetes tipo 1. O livro aborda uma falha geral do sistema causada por crime disseminado, corrupção e regulação impotente de medicamentos, que precisa de reformas radicais. Alguns leitores acharão meu livro parcial e polêmico, no

entanto é pouco útil descrever o que está bem em um sistema fora do controle social. Se um criminologista realizar um estudo sobre assaltantes, ninguém espera um relatório “equilibrado” mencionando que muitos assaltantes são bons homens de família.<sup>4</sup>

Se você não acha que o sistema está fora de controle, por favor envie-me um *e-mail* e explique por que os medicamentos são a terceira principal causa de morte na parte do mundo que usa a maioria dos medicamentos. Se uma epidemia tão letal, ou mesmo um centésimo dela, tivesse sido causada por uma nova bactéria ou vírus, faríamos tudo que pudéssemos para colocá-la sob controle. A tragédia é que poderíamos facilmente colocar nossa epidemia de medicamentos sob controle, mas nossos políticos que têm o poder de fazer mudanças não tomam atitudes para isso. Quando agem, em geral pioram a situação porque sofreram tanto *lobby* por parte da indústria, que foram levados a acreditar em todos seus mitos sedutores, os quais irei desmascarar em cada capítulo do livro.

O principal problema do nosso sistema de atenção à saúde é que os incentivos financeiros que o orientam impedem seriamente o uso racional, econômico e seguro dos medicamentos. A indústria farmacêutica é próspera nisso e exerce um forte controle da informação. A literatura de pesquisa sobre medicamentos é distorcida de forma sistemática por meio de ensaios com delineamentos e análises imperfeitos, publicação seletiva de ensaios e dados, supressão de resultados indesejados e artigos redigidos por escritores-fantasmas. Os escritores-fantasmas redigem manuscritos por contrato, sem revelarem sua identidade nos artigos, os quais têm médicos influentes como “autores”, embora eles pouco ou nada tenham contribuído para o manuscrito. Essa improbidade científica vende medicamentos.

Comparando com outras indústrias, a indústria farmacêutica é o maior fraudador do governo federal dos Estados Unidos sob o *False Claims Act*.<sup>5</sup> O público geral parece saber o que a indústria de medicamentos defende. Em uma pesquisa de opinião que pediu a 5 mil dinamarqueses que classificassem 51 indústrias em termos da confiança que tinham nelas, a indústria de medicamentos ficou em penúltimo lugar, superada apenas pelas empresas de consertos de automóvel.<sup>6</sup> Uma pesquisa nos Estados Unidos também classificou a indústria farmacêutica nas posições inferiores, juntamente com empresas tabagistas e petroleiras.<sup>7</sup> Em outro levantamento, 79% dos cidadãos norte-americanos disseram que a indústria de medicamentos estava fazendo um bom trabalho

em 1997, o que caiu para 21% em 2005,<sup>8</sup> um declínio extraordinariamente rápido na confiança do público.

Com base nisso, parece um tanto contraditório que os pacientes tenham grande confiança nos medicamentos prescritos pelos médicos. Mas tenho certeza de que o motivo pelo qual os pacientes confiam em seus medicamentos é que extrapolam a confiança que têm em seus médicos para os medicamentos que prescrevem. Os pacientes não imaginam que, embora seus médicos possam saber muito sobre doenças, fisiologia e psicologia humana, sabem muito, muito pouco sobre medicamentos que não foram cuidadosamente preparados e embalados pela indústria farmacêutica. Além disso, não sabem que seus médicos podem ter razões de interesse próprio para escolherem determinados medicamentos para eles, ou que muitos dos crimes cometidos pela indústria farmacêutica não seriam possíveis se os médicos não contribuíssem para eles.

É difícil mudar sistemas, e não surpreende o fato de que as pessoas que precisam viver com um sistema defeituoso tentem tirar o máximo dele, embora muitas vezes resulte em pessoas bem-intencionadas fazendo coisas ruins. Entretanto, muitas pessoas com anos de experiência na indústria farmacêutica não podem ser desculpadas dessa maneira, pois mentiram de forma deliberada para médicos, pacientes, reguladores e juízes.

Dedico este livro às muitas pessoas honestas que trabalham na indústria farmacêutica, que estão tão estarecidas quanto eu com as repetidas ações criminosas de seus superiores e suas consequências prejudiciais para os pacientes e nossas economias. Algumas dessas fontes internas disseram-me que desejariam que seus patrões fossem presos, pois a ameaça disso é a única coisa que poderia impedi-los de continuar cometendo crimes.

# REFERÊNCIAS

1. Tobacco companies expand their epidemic of death. *Lancet*. 2011; **377**: 528.
2. Diethelm PA, Rielle JC, McKee M. The whole truth and nothing but the truth? The research that Philip Morris did not want you to see. *Lancet*. 2005; **366**: 86–92.
3. Tanne JH. Drug advertisements in US paint a “black and white scenario”. *BMJ*. 2007; **334**: 279.
4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
5. Almashat S, Preston C, Waterman T, *et al*. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen*. 16 dez. 2010.
6. Straarup B. [Good treatment – then hotels are no. 1]. *Berlingske Tidende*. 25 nov. 2005.
7. Harris G. Drug makers seek to mend their fractured image. *New York Times*. 8 jul. 2004.
8. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.



**2**

# Confissões de um informante

*“Você deve tomar dois comprimidos de vitamina por dia, um verde e um vermelho”, disse minha mãe. Eu tinha apenas 8 anos de idade, mas perguntei:*

*“Por quê?”*

*“Porque fazem bem a você”.*

*“Como você sabe?”*

*“Porque o vovô diz isso”.*

Fim da discussão. O vovô tinha muita autoridade. Era um clínico-geral, era brilhante e, portanto, estava certo. Quando eu estudava medicina, uma vez perguntei a ele se tinha guardado alguns livros-texto que eu pudesse comparar com os meus para ver quanto progresso tinha havido em 50 anos. Sua resposta me atordoou. Tinha doado todos seus livros para estudantes mais jovens logo depois que se graduou. Achou que não precisava mais deles porque sabia o que continham!

Eu tinha um grande respeito pelo meu avô e sua memória extraordinária, mas sou cético em relação aos meus genes. Como ele poderia ter tanta certeza de que os comprimidos eram bons para mim? Além disso, os comprimidos tinham gosto e cheiro ruim apesar de serem cobertos de açúcar; abrir os frascos parecia com entrar em uma farmácia.

Deixei de tomar os comprimidos e sem dúvida minha mãe descobriu por que duravam tanto tempo, mas não tentou forçar-me a ingeri-los.

Tudo parecia tão simples naquela época, no fim da década de 1950. Como as vitaminas são essenciais para nossa sobrevivência, deve ser bom ingerir comprimidos de vitamina para garantir o suficiente do que necessitamos para nos desenvolvermos. Mas raras vezes a biologia é simples. Os seres humanos desenvolveram-se por milhões de anos até a espécie atual, que é muito bem adaptada ao seu ambiente. Assim, se ingerirmos uma dieta variada, pode-se esperar obter quantidades adequadas de vitaminas e outros micronutrientes. Se alguns de nossos antepassados tivessem muito

pouco de uma vitamina essencial, teriam menos chance de reproduzir seus genes do que as pessoas que precisavam de menos vitamina ou absorviam-na melhor.

Também necessitamos de minerais essenciais, como zinco e cobre, para fazer nossas enzimas funcionarem. Porém, se ingerirmos demais, ficamos intoxicados. Assim, dado o que sabemos sobre o corpo humano, não podemos supor que comprimidos de vitamina devem ser saudáveis. É a memória mais precoce que tenho de uma intervenção médica profilática e demorou cerca de 50 anos até que se soubesse se as vitaminas são benéficas ou prejudiciais. Uma revisão de 2008 de ensaios de antioxidantes (betacaroteno, vitamina A e vitamina E) controlados com placebo mostrou que aumentam a mortalidade geral.<sup>1</sup>

Outra memória de infância ilustra o quão prejudicial e desonesta é a comercialização de medicamentos. Devido ao nosso clima geralmente ruim na Dinamarca, meus pais, que eram professores com férias longas, migravam para o sul a cada verão. No começo, apenas para a Alemanha e Suíça, mas depois de alguns períodos pesados de mau tempo com chuva torrencial até mesmo lá, o que não é grande diversão quando você vive em uma barraca, o norte da Itália transformou-se em destino. Meu avô nos dava Enteroviofórmio (clioquinol) para ser usado se tivéssemos diarreia. Esse medicamento foi lançado em 1934 e tinha sido muito pouco estudado.<sup>2</sup> O que meu avô não sabia e não tinha sido dito pela equipe de vendas da empresa suíça Ciba era que o medicamento só gerava um possível efeito benéfico nos casos de diarreia causada por protozoários (ameba e *Giardia*) e por bactérias *Shigella*, e que mesmo esse efeito poderia ser discutido, pois nenhum ensaio randomizado tinha comparado o medicamento com placebo. Além disso, não era provável que fôssemos expostos a esses organismos na Itália. A diarreia do viajante é quase sempre causada por bactérias diferentes da *Shigella* ou por vírus.

Da mesma forma que muitos outros clínicos-gerais, mesmo na atualidade, meu avô gostava das visitas de vendedores de medicamentos, mas ele tinha sido vítima de *marketing* duvidoso, o que tinha resultado no uso banalizado de medicamentos.<sup>3</sup> A Ciba começou a vender o clioquinol para combater a disenteria por ameba,<sup>2</sup> mas na época em que a empresa ingressou no lucrativo mercado japonês, em 1953, estava promovendo o clioquinol no mundo todo para todas as formas de disenteria. O medicamento é neurotóxico e causou um desastre no Japão, onde 10 mil pessoas

desenvolveram neuropatia mielo-óptica subaguda (NMOS) em 1970.<sup>2</sup> As vítimas de NMOS sofriam de uma dormência nos pés que então se transformava em perda total de sensação e, mais tarde, em paralisia dos pés e das pernas. Alguns sofriam de cegueira, e outros de distúrbios oculares sérios.

A Ciba, que posteriormente se transformou em Ciba-Geigy e Novartis, estava ciente dos danos, porém os escondeu durante muitos anos.<sup>4</sup> Quando a catástrofe no Japão ficou conhecida, a empresa divulgou declarações defendendo o medicamento, dizendo que o clioquinol não poderia ser a causa de NMOS, pois era essencialmente insolúvel e não podia ser absorvido pelo corpo.<sup>2</sup> Entretanto, advogados que preparavam uma ação judicial contra a empresa encontraram evidências perturbadoras de que o medicamento poderia, de fato, ser absorvido, o que a companhia também sabia. Em 1944, os inventores do clioquinol já haviam aconselhado, à luz de estudos com animais, que a administração do medicamento fosse estritamente controlada e que o tratamento não excedesse duas semanas.

Em 1965, um veterinário suíço publicou achados de que cães tratados com clioquinol desenvolveram convulsões epiléticas agudas e morreram. Imagine qual foi a resposta da Ciba a isso. A Ciba inseriu uma advertência na embalagem do medicamento na Inglaterra de que não deveria ser usado em animais!

Em 1966, dois pediatras suecos estudaram um menino de 3 anos de idade que tinha sido tratado com clioquinol e estava com severa deficiência visual. Esses pediatras relataram seus achados na literatura médica e também informaram à Ciba que o clioquinol era absorvido e podia danificar o nervo óptico. Esses eventos, incluindo a catástrofe no Japão, não tiveram qualquer efeito visível na empresa, que continuou seus esforços de *marketing* ao redor do mundo. Em 1976, o clioquinol ainda estava amplamente disponível, como um medicamento para venda sem restrições para profilaxia e tratamento de diarreia dos viajante, apesar da falta de evidências de sua eficácia.<sup>3</sup> As bulas em 35 países mostravam uma grande variação na dosagem, na duração do tratamento, nas contraindicações para uso, nos efeitos colaterais e nas advertências; uma bagunça total.

Em 1981, a Ciba-Geigy tinha pago mais de 490 milhões de dólares às vítimas japonesas de NMOS, no entanto a empresa não retirou o medicamento do mercado até

1985, 15 anos depois que a catástrofe ocorreu. Em comparação, o Ministério da Saúde do Japão banuiu o medicamento um mês depois que ficou sabido, em 1970, que o clioquinol estava por trás da tragédia de NMOS.

A história também ilustra uma falha grosseira e bastante comum das agências reguladoras de medicamentos, que deveriam ter entrado em ação, mas não fizeram nada.

Um terço de minhas lembranças de infância sobre medicamentos que meu avô usava está relacionado a corticosteroides. Quando a cortisona recentemente sintetizada foi oferecida pela primeira vez a 14 pacientes com artrite reumatoide em 1948, na Clínica Mayo, em Rochester, Minnesota, o efeito foi miraculoso.<sup>5</sup> Os resultados foram tão fabulosos que algumas pessoas acreditaram que tinha sido descoberta uma cura para artrite a reumatoide. Os corticosteroides são altamente eficazes para muitas outras doenças, inclusive asma e eczema, mas o entusiasmo inicial evaporou-se de modo rápido quando foi descoberto que também há muitos efeitos adversos sérios.

Em meados da década de 1960, meu avô fraturou o quadril e a fratura não consolidava. Passou dois anos no hospital, deitado de costas e imobilizado com sua perna em um gesso enorme. Deve ter batido algum tipo de recorde para uma fratura de quadril. Tenho dificuldade em recordar de forma exata o que ele me disse, mas a razão para seus problemas era que tinha abusado de corticosteroides durante muitos anos. Era algo sobre o medicamento ter tantos efeitos bons que ele pensou que valeria a pena ingeri-los mesmo que estivesse saudável para aumentar sua força e para ficar animado. Conforme explicarei nos capítulos seguintes, parece que nunca morre o sonho de uma “solução rápida”, seja por uma droga legal ou ilegal, que melhore nosso desempenho físico, humor ou capacidade intelectual natural.

Na época, descobri ser muito provável que meu avô tivesse sido persuadido por um vendedor de medicamentos a ingerir o corticosteroide, pois raras vezes os vendedores dizem muito sobre os danos dos fármacos, enquanto rotineiramente exageram seus benefícios e recomendam os medicamentos também para indicações não aprovadas. Em termos de vendas, nada supera convencer aqueles que estão saudáveis a consumirem medicamentos dos quais não precisam.

Todas as minhas lembranças da infância sobre medicamentos são negativas. Medicamentos que supostamente seriam benéficos prejudicaram-me. Eu sofria de enjoo

por movimento e meu avô dava-me um medicamento contra isso, sem dúvida um anti-histamínico, que me deixava tão sonolento e desconfortável que eu decidi, depois de algumas tentativas, que era pior do que a doença e recusei-me a tomar mais. Em vez de tomá-lo, pedia que parassem o carro quando eu precisava vomitar.

Os jovens são imprevisíveis e pode ser difícil escolher uma ocupação. Quando eu tinha 15 anos de idade, abandonei a escola para me tornar mecânico de rádio, pois tinha sido radioamador durante alguns anos e fiquei fascinado com a área. No meio do verão, mudei de ideia e comecei o Ensino Médio, agora convencido de que me tornaria um engenheiro elétrico, mas isso tampouco durou muito tempo. Mudei meu interesse para biologia, que era um dos assuntos mais populares no fim da década de 1960; o outro era psicologia. Sabíamos que não havia muitos empregos em nenhuma das duas disciplinas, mas não nos importávamos com um problema tão trivial. Afinal, tornamo-nos estudantes em 1968, quando as tradições viraram de cabeça para baixo e o mundo se estendia a nossa frente. Borbulhávamos com otimismo, e o mais importante era encontrar uma filosofia pessoal de vida. Depois de ler Sartre e Camus, aderi à ideia de que não se deve seguir rotinas, tradições ou conselhos de outras pessoas, mas sim decidir por si mesmo. Mudei de ideia outra vez, e agora queria me tornar médico.

Terminei por fazer os dois cursos. Passei muitas férias com meus avós e uma dessas visitas convenceu-me de que eu não deveria desperdiçar minha vida sendo médico. Meu avô tinha me convidado para ir ao seu consultório durante meu último ano de faculdade. Situava-se em uma parte rica de Copenhague e eu não podia evitar observar que muitos dos problemas que os pacientes apresentavam não eram sérios, mas um reflexo do tédio. Diversas mulheres tinham muito pouco a fazer, não trabalhavam fora e tinham empregadas domésticas para ajudá-las a cuidar da casa. Então, por que não consultar com o médico gentil e bonito, como na piada sobre as três mulheres que se encontravam regularmente na sala de espera? Um dia, uma faltou e uma das que compareceu perguntou à outra o que tinha acontecido. “Ah,” respondeu ela, “não consegui vir porque ficou doente”.

O estudo dos animais parecia mais importante e eu acelerei ao longo do curso como se fosse uma competição esportiva apenas para dar-me conta de que ainda não sabia o que fazer com minha vida. Minhas chances de conseguir um emprego eram baixas, pois

não tinha feito qualquer pesquisa durante os estudos nem tinha tomado outras iniciativas que tornariam os empregadores mais interessados em mim do que em 50 outros.

O que a maioria das pessoas fazia nessa situação era tornar-se docente de escola. Tentei, mas não funcionou. Eu mal tinha saído da escola antes de retornar a ela, sendo a única diferença que agora eu estava do outro lado da mesa do professor. Não era muito mais velho do que meus alunos e sentia que pertencia mais a esse grupo do que à minha nova tribo de docentes que, aliás, fumava de maneira inacreditável. Embora eu pudesse aprender a fumar cachimbo, não estava maduro para esse emprego e também tinha dificuldade em aceitar que era isso o que eu iria fazer pelos próximos 45 anos. Como se a vida estivesse terminando antes de começar.

Duas coisas me incomodaram durante os seis meses em que tentei aprender como ensinar, sendo supervisionado por outro professor. Em biologia, não usávamos muito livros-texto, embora existissem livros-texto maravilhosos à disposição. Estávamos agora na escura década de 1970, em que nossas universidades e vida acadêmica, em geral, eram pesadamente influenciadas por dogmas, em especial pelo marxismo, e não era saudável questionar demais se as coisas poderiam ser feitas de outro modo. Meu supervisor exigiu que, em vez de usar livros-texto, eu mesmo produzisse o material educativo, pois precisava ser relevante para a época em que estávamos vivendo. Alguns chamaram apropriadamente esses anos como o período livre de história. Encontrei-me recortando artigos de jornal sobre a indústria e a poluição do petróleo e gastei horas infinitas junto à fotocopadora montando minha coletânea de “manchetes”. Não desejo insinuar que esses assuntos não sejam interessantes nem relevantes, mas meu assunto era biologia, o que remonta a bilhões de anos, então por que essa ênfase inquieta sobre algo que aconteceu ontem?

O outro problema era a moda prevalente em pedagogia, que ditava que eu precisava redigir um plano detalhado antes de cada aula, delineando quais metas de aprendizagem eu queria alcançar, subitens a serem atingidos, como eu os alcançaria, etc. Depois de cada aula, era esperado que eu analisasse meu desempenho e discutisse com meu supervisor se todas as metas tinham sido alcançadas. Refletir sobre o que você deseja alcançar de antemão e avaliá-lo a seguir é muito razoável, naturalmente, mas havia tanto disso que me exauria, pois não sou do tipo contabilista. Também lecionei química e, em especial nessa matéria, o padrão rígido parecia excessivo. Ensinar às pessoas por

que e como as substâncias químicas reagem é objetivo. Como na matemática, existem alguns fatos e princípios que as pessoas precisam aprender e, se não quiserem ou não conseguirem aprendê-los, não há muito que o professor possa fazer. Imagine se fosse esperado que uma professora de piano construísse planos elaborados antes de cada aula de música e que avaliasse a si mesma depois. Tenho certeza de que ela fugiria rapidamente.

As sessões com meus supervisores lembravam-me das aulas dinamarquesas no Ensino Médio, quando éramos solicitados a interpretar poesia. Eu era muito ruim nesse tipo de adivinhação e irritava-me que os autores não tivessem escrito com mais clareza o que estava em suas mentes se queriam se comunicar conosco, mortais. O professor estava em uma posição muito melhor, visto que possuía um padrão-ouro, que era um manual redigido por um estudioso que havia interpretado os poemas usados por professores. Isso é verdadeiramente divertido. Eu já ouvi críticos de arte interpretarem pinturas e quando, mais tarde, o artista foi questionado se estavam certos, riu e exclamou que não quis dizer nada com suas pinturas, apenas pintou e se divertiu ao fazê-lo. Pablo Picasso pintou em muitos estilos ao longo dos anos e uma vez foi perguntado sobre o que estava procurando. Picasso respondeu: “Eu não procuro, eu encontro.”

De acordo com meus alunos, me saí bem, mas não conforme meus supervisores. Foi-me dito que poderia ser aprovado, mas com uma avaliação que poderia dificultar a obtenção de um emprego como professor. Preferiram me reprovar a darem uma chance de pensar se eu realmente queria ser professor. Foi a única vez em que fui reprovado em um exame, porém sou imensamente grato por terem tomado essa sábia decisão. Tinha investido muito pouco esforço em minha nova profissão. Meus anos de universidade tinham sido tão fáceis que eu nem tinha sonhado em trabalhar à noite, em comparação com aqueles professores que eram mais bem-sucedidos do que eu. Não tinha ideia alguma de que lecionar fosse considerado tão difícil. Mais tarde, lecionei teoria da ciência por mais de 20 anos na universidade.

Depois de ter me candidatado e não ter conseguido qualquer emprego como químico ou biólogo, meu avô sugeriu que eu atuasse na indústria farmacêutica. Enviei três pedidos de emprego e fui chamado para duas entrevistas. Minha primeira experiência foi bem estranha. Eu quase conseguia sentir o cheiro dos comprimidos de vitamina da

minha infância quando entrei no escritório. O homem que me entrevistou tinha uma aparência empoeirada e era parcialmente calvo, com suíças longas, que teriam feito dele um personagem perfeito em um filme de faroeste, vendendo remédios de charlatão ou uísque – alguém de quem eu não compraria um carro usado. Também era o tipo de vendedor que eu associava a alguém que vendia roupa íntima ou perfume feminino. Até mesmo o nome da empresa era antiquado. Estava bem claro que ambos nos sentíamos incomodados na presença um do outro.

A segunda empresa era moderna e atraente. Era o Grupo Astra, com matriz na Suécia. Consegui o emprego e passei sete semanas em Södertälje e Lund em diversos cursos que, na maioria, abordavam fisiologia humana, doenças e medicamentos. Também havia um curso em “técnica de informação”; sugeri ao líder do curso que seria mais adequado chamar de “técnica de vendas”. Ele não comentou minha sugestão, mas o curso era sobre como manipular os médicos para prometerem usar os produtos da empresa em vez dos de seus concorrentes e usar até mesmo mais medicamentos da empresa para novos tipos de pacientes e em doses aumentadas. Era sobre aumentar as vendas, o que aprendemos por meio de dramatização em que alguns de nós interpretavam diversos tipos de médicos, variando dos ranzinzas aos disponíveis, e outros tentavam avançar e “fechar negócio”.

Quando aprendi sobre o uso de medicamentos, meu primeiro pensamento foi: “Meu Deus, é surpreendente que existam tantos medicamentos e que sejam tão usados para todos os tipos de problemas. Realmente pode ser verdade que sejam tão eficazes a ponto de esse uso expressivo ser justificado?”

Andava pelo meu distrito como vendedor de medicamentos, era oficialmente chamado de representante farmacêutico e visitava clínicos-gerais, especialistas e médicos de hospitais. Eu não gostava. Tinha uma formação acadêmica completa com notas altas em meu currículo, no entanto sentia-me inferior quando conversava com médicos que, às vezes, me tratavam mal, o que eu compreendia inteiramente. Deve ser incômodo passar tempo com vendedores, e muitas vezes eu me questionava por que eles não se negavam. Havia tantas empresas e era comum que um clínico-geral recebesse mais de uma visita por semana.

Os desafios acadêmicos eram muito pequenos e eu pensava que minha formação universitária definiria de modo rápido se eu não trocasse de emprego. O trabalho também ameaçava minha autoestima e identidade como pessoa. Para ser um vendedor eficaz, você precisa se comportar como camaleão, adaptando sua própria personalidade à pessoa a sua frente. O risco de interpretar tantos papéis e fingir concordar com os médicos de quem você discorda é de você se perder. Eu havia lido alguns trabalhos de Søren Kierkegaard e sabia que perder-se era o pior erro que alguém pode cometer. Se você engana não apenas os médicos, mas também a si mesmo, é doloroso demais olhar-se no espelho e aceitar o que você enxerga. É mais fácil viver uma mentira, e isso me tocou profundamente quando assisti à peça de Arthur Miller de 1949, *A Morte de um Caixeiro-Viajante*, anos depois em um teatro em Londres. Eu sabia exatamente do que se tratava.

Os médicos escutavam meus argumentos de vendas sem fazer perguntas incômodas, mas em algumas ocasiões diziam-me que eu estava errado. A Astra tinha desenvolvido um novo tipo de penicilina, azidocilina, que tinha recebido um nome atraente, Globacillin, como se fosse eficaz contra tudo. Em uma de nossas campanhas, tentamos vender o medicamento para sinusite aguda. Informamos os médicos sobre um estudo que mostrava que o medicamento penetrava na mucosa nas cavidades sinusais difíceis de alcançar, onde as bactérias estavam localizadas, e indicava que essa era uma vantagem em relação à penicilina. Um cirurgião otorrinolaringologista disse-me que não era possível fazer biópsias e medir a concentração de um antibiótico na mucosa, visto que se incluíam, de forma acidental, capilares na amostra, onde a concentração era mais elevada. Era muito humilhante escutar de um especialista que minha empresa tinha me enganado. Os profissionais formados são treinados para pensar por si, mas eu não tinha a habilidade de fazer isso em um contexto médico.

Outro argumento para usar o novo medicamento mais caro era de que seu efeito sobre uma bactéria específica, *Hemophilus influenzae*, era 5 a 10 vezes melhor do que a penicilina. Essa afirmativa resultava de experiências laboratoriais em uma placa de Petri. As perguntas corretas a fazer seriam:

1. Esses estudos foram realizados pela empresa e os resultados foram replicados por pesquisadores independentes?

2. Qual é o efeito de tratar sinusite aguda com penicilina ou azidocilina, comparando com placebo? E se houver um efeito, é grande o suficiente para justificar o tratamento rotineiro de sinusite com antibióticos, considerando os efeitos adversos dos medicamentos?
3. Mais importante ainda, a azidocilina foi comparada com a penicilina em ensaios randomizados de sinusite aguda e o efeito foi melhor?

Essas perguntas teriam esclarecido que não havia qualquer base racional para usar a azidocilina. Não obstante, tivemos êxito em vender o medicamento com nossos argumentos duvidosos para alguns médicos por algum tempo, no entanto ele já não está mais no mercado.

Depois de apenas oito meses como vendedor, deixei as ruas e tornei-me gerente de produtos com responsabilidade pelos materiais escritos e pelas nossas três campanhas de vendas anuais, em colaboração com o gerente de vendas. Não fico orgulhoso em recordar o que estávamos fazendo. Vendíamos um medicamento contra asma, terbutalina (Bricanyl), e em uma das campanhas tentamos convencer os médicos de que os pacientes precisavam não apenas de tratamento constante com comprimidos, mas também de um *spray*. Mais uma vez, não fornecemos aos médicos informações relevantes, que teriam sido os resultados de ensaios randomizados do tratamento combinado *versus* tratamento ou com *spray*, ou com comprimidos.

## AS MORTES POR ASMA FORAM CAUSADAS POR INALADORES PARA ASMA

Atualmente, o tratamento regular com inaladores que contêm medicamentos como terbutalina não é recomendado; de fato, esses tratamentos foram proscritos na maioria das diretrizes por questões de segurança. O epidemiologista Neil Pearce, da Nova Zelândia, escreveu um relatório muito perturbador acerca dos poderes da indústria de medicamentos e seus aliados remunerados entre os médicos com relação à asma.<sup>6</sup> Quando os inaladores chegaram ao mercado na década de 1960, as taxas de morte por asma aumentaram da mesma maneira que as vendas, e depois que os reguladores advertiram a respeito do uso excessivo, ambas diminuíram de novo. Pearce queria estudar em detalhes um dos medicamentos, isoprenalina, da Riker, e recebeu dados da empresa, esperando que sua pesquisa demonstrasse que a teoria sobre os medicamentos como causa das mortes estava errada. Entretanto, confirmou a teoria e, quando enviou seu manuscrito à empresa (o que nunca deve ser feito), disseram-lhe que seria processado. Sua universidade prometeu colocar seus advogados à disposição em caso de litígio e ele publicou o artigo, mas então foi violentamente atacado por especialistas em asma.

Os médicos tendem a ficar muito irritados se você lhes disser que prejudicaram seus pacientes, mesmo quando o fizeram em boa fé. Escrevi um livro inteiro sobre minhas experiências depois que demonstrei, em 1999, as consequências prejudiciais do rastreamento por mamografia, o que converte muitas mulheres saudáveis em pacientes com câncer.<sup>7</sup>

Isso foi em 1972. Embora os achados de Pearce fossem sustentados naquela época, especialistas em asma disseram-lhe, 16 anos mais tarde, quando ingressou novamente na pesquisa de asma, que a teoria tinha sido refutada. Ninguém conseguiu dizer a ele então como ou qual era a explicação para o aumento e a diminuição em mortes por asma na década de 1960. O equívoco parecia ter sido criado e alimentado pela indústria da dúvida, ou seja, empresas farmacêuticas encomendando pesquisas abaixo do padrão a seus consultores remunerados entre os especialistas em asma. “A dúvida é nosso produto”, disse uma vez um executivo do tabaco,<sup>8</sup> e essa cortina de fumaça

sempre parece funcionar. Crie muito ruído remunerado e confunda as pessoas para duvidarem do estudo original rigoroso e acreditem no ruído.

Em 1976, começou uma nova epidemia de mortes por asma na Nova Zelândia. Quando os colegas de Pearce sugeriram que poderia ser causada por excesso de prescrição de tratamento, foram recebidos com reações extremamente hostis da Força-Tarefa em Asma oficial, que acreditava que o problema era a falta de tratamento. Essa é uma posição-padrão da indústria e certamente o principal financiador da pesquisa em asma na Nova Zelândia era a Boehringer Ingelheim, fabricante do fenoterol (Berotec).

Quando Pearce *et al.* descobriram que a nova epidemia era igual à curva de vendas de fenoterol, foi um pandemônio. Encontraram resistência de todos os quadrantes e exigências de que outros deveriam examinar cuidadosamente seus dados, não apenas pessoas com relações amigáveis com a empresa; a própria empresa também requisitou os dados. Um advogado, por precaução, recomendou a eles que ignorassem todas as ameaças legais e não mostrassem o artigo à empresa antes de que fosse aceito para publicação.

As pressões cresceram, tanto por parte do Conselho de Pesquisa Médica, embora não tivesse financiado o estudo, como da universidade. Não compreendiam, ou optaram por ignorar, que não tinham direito algum de interferir com a pesquisa. A única saída era, portanto, chegar ao topo, o Departamento de Saúde, onde os investigadores escutaram, contudo, que a Boehringer Ingelheim tinha estado lá primeiro. Foram disseminados todo tipo de boatos falsos, incluindo acusações falsas de que não havia qualquer protocolo para o estudo, embora o protocolo tivesse sido lido pela Asthma Foundation e o Conselho de Pesquisa Médica, que se recusaram a financiar o estudo. A Boehringer Ingelheim conseguiu postergar – e quase impedir – a publicação no *Lancet*, que se amedrontou depois de ter aceitado o artigo devido à imensa pressão. O *Lancet* recebia diversos longos faxes diários da empresa e teve que pedir que parassem.

A Boehringer Ingelheim tinha investido muito nos médicos e isso rendeu bastante. Eles estavam do lado da empresa, preocupados que sua filial na Nova Zelândia poderia fechar; não estavam pensando em seus pacientes. O Departamento de Saúde também aliou-se à empresa e quebrou a confidencialidade, fornecendo-lhe uma cópia do manuscrito que ela tinha requisitado aos pesquisadores.

Pior, impossível. O primeiro estudo dos pesquisadores não foi financiado e o mesmo ocorreu com o seguinte, de modo que o hospital Dunedin recusou-se a permitir que acessassem seus registros. O Departamento de Saúde não deu qualquer garantia aos pesquisadores de que também não mostraria o manuscrito do segundo estudo à empresa, e quando não o obteve junto aos pesquisadores, requisitou-o de suas universidades sob o *Freedom of Information Act*. A Boehringer forneceu os dados dos pesquisadores aos seus amigos remunerados para que pudessem inventar outros resultados mesmo antes dos dados originais aparecerem impressos.

Isso foi uma transgressão ultrajante das bases éticas para a ciência mas, apesar de seus métodos sujos, a Boehringer perdeu a batalha. A participação no mercado para o fenoterol caiu de 30% para menos de 3% em apenas três anos, e as mortes por asma desabaram de forma simultânea, justificando a pesquisa de Pearce *et al.*

## MARKETING E PESQUISAS DUVIDOSAS

Uma vez, visitamos médicos pneumologistas e mostramos-lhes um filme de pequenas partículas brancas que tinham sido colocadas no muco na traqueia. O movimento dessas partículas para a boca foi gravado com e sem oferecer terbutalina aos pacientes, e a questão era que os cílios movimentavam as partículas mais rapidamente quando os pacientes eram tratados. A ideia era convencer os médicos de que deveriam não apenas usar o medicamento para asma, mas também para bronquite crônica. Esses pacientes tossiam muito e foi por esse motivo que foi especulado que um transporte mais rápido dos irritantes para fora dos pulmões seria benéfico. Porém, mais uma vez, uma pergunta simples teria revelado que o imperador estava nu. Não havia qualquer ensaio randomizado mostrando que a terbutalina era eficaz em pacientes com bronquite crônica. Mesmo hoje, a terbutalina só está aprovada para asma e outros broncoespasmos, não para bronquite crônica.

É ilegal introduzir no mercado um medicamento para indicações não aprovadas; chama-se isso de uso não autorizado. Conforme veremos no próximo capítulo, a comercialização ilegal é muito comum, sendo também rotina as empresas driblarem a lei. Não é ilegal discutir resultados de pesquisa com os médicos, portanto poderíamos mostrar o filme sem quebrar a lei, contanto que não sugeríssemos a eles que usassem o medicamento para bronquite crônica. Se tivessem perguntado, poderíamos dizer que não tínhamos permissão para recomendar o medicamento para essa indicação, mas que os resultados eram interessantes e os médicos tinham liberdade para usar medicamentos para qualquer finalidade que achassem razoável. Absurdamente, essas recomendações indiretas não são ilegais. Na minha opinião, deveriam ser. Não há qualquer boa razão para apresentar resultados de pesquisas preliminares a médicos que clinicam; é apenas razoável discuti-los com pesquisadores acadêmicos com a finalidade de embarcar em um ensaio clínico definitivo, esperando que a nova indicação seja aprovada pelos reguladores de medicamentos.

Também andamos na corda bamba da lei com outra indicação, mas antes disso, preciso explicar o que é a Colaboração Cochrane. Trata-se de uma organização sem fins lucrativos, que foi fundada em 1993 por Iain Chalmers, em Oxford, Reino Unido. Ela foi criada devido à frustração comum entre pesquisadores e outros profissionais de

que a maior parte das pesquisas médicas era de má qualidade e tendenciosa e devido ao pensamento de que precisávamos de revisões sistemáticas rigorosas dos ensaios randomizados, que pudessem nos dizer mais claramente quais eram os benefícios e os danos de nossas intervenções. Depois de fundada, a Colaboração Cochrane cresceu de forma rápida e atualmente congrega cerca de 30 mil pessoas. As revisões são publicadas no formato eletrônico na Biblioteca Cochrane e há mais de 5 mil revisões, que são atualizadas com frequência. Metade da população mundial tem acesso gratuito às revisões completas por meio de assinaturas nacionais, em geral financiadas por governos; a outra metade tem acesso aos resumos.

Tossir é muito comum e existe um mercado enorme para antitussígenos vendidos sem prescrição. Uma revisão sistemática Cochrane de ensaios randomizados mostra que nenhum deles é eficaz,<sup>9</sup> o que significa que o enorme mercado também é um imenso desperdício de dinheiro. Medicamentos como a terbutalina tampouco parecem funcionar,<sup>10</sup> entretanto alguém na Astra cunhou a ideia de que deveríamos sugerir aos médicos que a terbutalina tinha efeito sobre a tosse, com referência ao estudo ilustrado no filme da mucosa.

Eu não acreditava nisso. Por que um medicamento usado para dilatar as vias aéreas em pacientes com asma funcionaria para tosse que não fosse causada por broncoespasmo? Independentemente das tecnicidades legais, considero isso promoção sem indicação, e não havia ninguém que pudesse testemunhar em que medida os médicos eram incentivados a testar o medicamento para tosse, pois a maioria das visitas era individual, quando apenas o médico e o vendedor estavam presentes.

Também fizemos uma coisa boa. Produzimos uma orientação ilustrada para pacientes com asma, em oito etapas, sobre como usar o *spray*, que também mostrava como estimar o número restante de doses ao se mergulhar o recipiente na água e observar se flutuava ou afundava.

Durante meus dois anos na Astra, de 1975 a 1977, lançamos um produto novo, pastilhas de zinco, que foi aprovado para tratamento de úlceras venosas e isquêmicas da perna e uma doença de deficiência de zinco muito rara, a acrodermatite enteropática, que afetava a captação de zinco. Ainda tenho a brochura de 20 páginas que escrevi para o lançamento, embasada em uma brochura semelhante em sueco.

É revelador comparar a brochura com a revisão Cochrane sobre zinco para úlceras da perna.<sup>11</sup> O primeiro estudo na brochura também é o maior e foi publicado em um periódico prestigiado, o *Lancet*, o que é muito atraente para fins de *marketing*. Os resultados eram impressionantes.<sup>12</sup> De acordo com a brochura, as úlceras, nos 52 pacientes tratados com zinco, cicatrizaram após 32 dias, enquanto demorou 77 dias para os 52 pacientes tratados com placebo. Entretanto, o ensaio não era fidedigno. A brochura afirmava que, como os resultados para os primeiros 16 pacientes mostravam claramente qual grupo foi tratado com zinco, não era possível continuar o estudo de maneira duplo-cego. O estudo foi excluído da revisão Cochrane porque não era randomizado, como normalmente esperamos que os estudos cegos sejam.

A brochura relatava efeitos positivos a partir dos ensaios randomizados, mas os autores da Cochrane interpretaram os mesmos ensaios de maneira diferente. Incluíram seis ensaios pequenos de qualidade medíocre e não encontraram qualquer evidência de efeito benéfico do zinco. Como o Globacillin, o zinco desapareceu do mercado.

Em 1977, recebi uma oferta para trabalhar na Astra-Syntex, uma nova empresa de parceria entre a Astra e a Syntex, com base na Califórnia. Minha tarefa era fundar um departamento médico e ser responsável por ensaios clínicos e solicitação de registros para novos medicamentos e indicações. Estava muito feliz em deixar o *marketing*, mas também estava preocupado com as pesquisas que a empresa fazia e queria sair. Escolhi a saída mais árdua e comecei a estudar medicina em 1978, enquanto continuava a trabalhar para a empresa. Graduei-me seis anos depois e saí da empresa para trabalhar em diferentes hospitais em Copenhague.

A sobrevivência da Astra-Syntex dependia de um único medicamento, o naproxeno (Naprosyn), um medicamento anti-inflamatório não esteroideal (AINE) usado para artrite. Realizei diversos ensaios com o medicamento e, ao longo do caminho, descobri que eu não estava imune à influência da empresa. Havia muitos AINEs no mercado, porém de algum modo você se acostuma tanto com a ideia de que *seu* medicamento *pode* ser melhor do que os outros, que termina pensando que é melhor, como se fosse seu filho. Uma das razões pela qual a comercialização de medicamentos é tão eficaz é que os vendedores acreditam que estão vendendo um medicamento muito bom.

Um indicativo claro de minha ingenuidade foi quando perguntei à matriz em Londres por que não realizávamos um ensaio comparando o naproxeno com um analgésico simples, o paracetamol, por exemplo, em lesões nos esportes. O diretor médico gentilmente explicou que não estavam interessados nesse tipo de ensaio, mas nunca disse por qual motivo, embora eu perguntasse em mais de uma ocasião. A razão era, naturalmente, que um ensaio como esse poderia mostrar que um analgésico muito mais barato era tão eficaz quanto ele e, além disso, já sabíamos que o paracetamol era muito mais seguro do que o naproxeno. A fim de atrair as pessoas para preferirem o naproxeno ao paracetamol, foi, portanto, necessário dar aos médicos a impressão – sem ter qualquer dado que a sustentasse – de que o naproxeno era mais eficaz.

O truque foi feito usando argumentos teóricos. Essa é uma ferramenta de *marketing* muito poderosa, embora os argumentos raras vezes sejam sólidos. Nos livros-texto de farmacologia, descreve-se que o naproxeno tem propriedades anti-inflamatórias, e o argumento exagerado é mais ou menos o seguinte: quando você tem uma lesão por esporte, existe uma lesão de tecido e inflamação com edema e é importante atenuar a inflamação para acelerar a recuperação.

É muito fácil levar os médicos a fazerem coisas erradas ao fazê-los escutar o canto das sereias quando muitos são remunerados, tanto por cantar como por escutar (veja o Cap. 8). Conforme explicarei em detalhes mais adiante, os AINEs são medicamentos perigosos, e muitos milhares de pessoas morrem todos os anos por causa de sangramento de úlceras estomacais e ataques cardíacos, para mencionar apenas os dois piores danos. Mas o *marketing* é tudo que é necessário. Alguns anos atrás, a televisão dinamarquesa enfocou o uso liberal de AINEs em clubes de futebol profissional para todos os tipos de dor. O *status* de medicamento sob prescrição não era um empecilho, pois os médicos de esporte forneciam grandes suprimentos, deixando os futebolistas ingerirem tanto quanto quisessem, sem nem mesmo pedirem. Houve um escândalo, mas como é usual com escândalos, desapareceu rapidamente e suponho que agora os negócios voltaram ao que eram.

Por volta de 1980, fui abordado por um reumatologista que cuidava da seleção dinamarquesa de futebol. Ele queria descobrir se o naproxeno era melhor do que a aspirina para lesões no esporte. A aspirina também é um AINE – o mais antigo em existência e muito barato – no entanto com frequência é usada em doses baixas, quando

se supõe que não tenha nenhum efeito anti-inflamatório, apenas um efeito analgésico. Fizemos o ensaio usando a baixa dose de aspirina, apesar das preocupações de meus superiores em Londres e, justamente como eles previram, não houve qualquer diferença significativa entre os dois medicamentos. Entretanto, os resultados foram analisados por nosso departamento de estatística na Suécia, que fez uma “pescaria” e, no fim, descobriu algo que poderia diminuir as preocupações da empresa de que o naproxeno não fosse melhor que a aspirina. O resumo do artigo publicado diz:<sup>13</sup>

“As lesões recentes estavam em maior número no grupo do ácido acetilsalicílico ( $p < 0,01$ ) e quando todos os pacientes foram analisados juntos [isto é, de ambos os braços de tratamento], foi obtido um resultado de tratamento significativamente melhor quanto mais curto fosse o intervalo entre lesão e começo do tratamento. Isso poderia ter influenciado os resultados deste estudo.”

Oh não. Contribuí para isso como autor. Em princípio, não existe nada de errado com ressalvas em um resumo, mas imagine se o naproxeno tivesse tido significativamente melhor do que a aspirina e tivesse havido mais lesões recentes no grupo do naproxeno. Essa ressalva sobre as boas notícias para a empresa então teria sido inserida no resumo? Dificilmente, e duvido que houvesse qualquer coisa sobre isso no texto principal.

Primeiro submetemos nosso artigo ao *British Journal of Sports Medicine*. O editor estava bem ciente das prioridades comerciais na indústria; disse que ficou surpreso por termos postado nosso estudo de Syntex, pois nosso trabalho contradizia as afirmativas que a empresa tinha feito sobre o naproxeno ser mais eficaz do que o paracetamol e a aspirina. Ficamos surpresos que um editor tivesse se aliado com tanta franqueza aos interesses comerciais de uma empresa, e sua observação seguinte nos fez rir. Ele observou que 18 pacientes receberam aspirina durante os três primeiros dias de lesão em comparação com apenas dois no naproxeno. Sugeriu então que seria uma comparação mais justa se tratássemos outro grupo de pacientes, pelo menos 16, com naproxeno durante os primeiros três dias após a lesão. Se estivéssemos dispostos a fazer isso, ele reconsideraria seriamente nosso artigo. Meu Deus! Como ele imaginou que poderíamos incluir outros 16 pacientes em apenas um dos medicamentos em um ensaio randomizado duplo-cego? Não pode ser feito. Efetivamente enterramos o ensaio

– embora não fosse nossa intenção – ao publicá-lo em um periódico razoavelmente desconhecido, que parou de ser publicado cinco anos depois.<sup>13</sup>

Sempre fiquei pensando em como foi possível dizer que os AINEs têm efeitos anti-inflamatórios ou se isso foi apenas um estratagema de *marketing*. Se um medicamento tivesse um efeito analgésico, levaria a uma mobilização mais rápida e seria esperado que diminuísse o edema. Como alguém poderia então postular que também havia um efeito anti-inflamatório separado? Os AINEs tinham algum efeito em ratos que haviam sido tratados de tal maneira que suas patas ficaram inchadas e doloridas, mas o que isso provou? Muitas vezes levantei essa questão junto a reumatologistas, mas nunca recebi uma resposta satisfatória.

Entretanto, um dia fui contatado por um grupo de cirurgiões ortopedistas que queria estudar o efeito do naproxeno em entorses do tornozelo. Aproveitei a oportunidade para estudar também o efeito sobre o edema, o qual foi medido ao mergulhar o pé na água e comparar seu volume com o do outro pé. Era um estudo muito interessante. Randomizamos 173 pacientes duas vezes: com muletas ou sem muletas (mobilização) e para naproxeno ou placebo. Esse delineamento fatorial é pouco usado apesar de sua elegância, que é poder dar respostas a duas perguntas sem necessitar de mais pacientes do que se fosse feita uma pergunta apenas. Os resultados nos surpreenderam.<sup>14</sup> Os pacientes se recuperaram de forma mais rápida quando foram mobilizados, o que também diminuiu o edema, enquanto o naproxeno não tinha qualquer efeito sobre o edema. Nossos chefes orientados pelo *marketing* na Suécia interferiram outra vez em nossa pesquisa, e não havia nenhum dado numérico sobre qualquer um desses desfechos em nosso artigo publicado. Entretanto, guardei o relatório interno mais abrangente e o efeito da mobilização foi dramático. Na primeira consulta de acompanhamento depois de 2 a 4 dias, 30 dos 68 pacientes tinham se recuperado, comparados com apenas 10 de 63 pacientes no grupo usando muletas, e a diferença no volume entre os dois pés era apenas 28 mL quando os pacientes foram mobilizados, comparando com 71 mL quando usavam muletas.

Era um bonito estudo que tinha implicações para a prática. Anos mais tarde, após um grave entorse do tornozelo, eu mancava com muita dor durante uma viagem a Londres para assistir à reunião do comitê consultivo do *British Medical Journal (BMJ)* e movimentava-me com imensa dificuldade. Um dos outros membros do comitê

perguntou-me por que eu não usava muletas e respondi que eu tinha mostrado em um ensaio que os pacientes se recuperam mais rapidamente se não as usam. Nosso ensaio inspirou-o a fazer uma revisão sistemática de repouso no leito para todas as doenças e identificou 39 ensaios (5.777 pacientes) com 15 problemas.<sup>15</sup> Descobriu que é prejudicial imobilizar as pessoas em uma cama; nem um único desfecho melhorou significativamente, enquanto diversos desfechos pioraram.

Submetemos nosso ensaio à *Acta Orthopaedica*, um humilde periódico nórdico, mas seus editores não compreenderam sua importância e rejeitaram-no. Também tínhamos tentado o *BMJ*, e meus coautores agora queriam apenas divulgar o ensaio. Não consegui convencê-los de que era importante demais para ser publicado em dinamarquês, mas foi o que ocorreu depois que tínhamos traduzido o artigo. Anos mais tarde, fui abordado por um pesquisador trabalhando em uma revisão sistemática do tratamento de lesões de tecidos moles e ele me disse que nosso estudo não apenas era o maior, mas também o melhor e, assim, pediu que eu traduzisse nosso artigo dinamarquês para inglês!

Em 1990, defendi minha tese de doutorado, *Bias in Double-Blind Trials* (Viés em Ensaio Duplo-Cegos),<sup>16</sup> que consistia de seis artigos. Eu tinha analisado em profundidade 244 relatórios de ensaios que tinham comparado um AINE com outro. Era a primeira vez que uma área terapêutica inteira tinha sido investigada de forma tão detalhada e descobri uma quantidade impressionante de vieses favorecendo o medicamento da empresa que patrocinou o ensaio em relação ao medicamento-controle. Os relatórios dos ensaios geralmente eram tão não fidedignos, que deveriam ser encarados não como publicações científicas, mas como anúncios de propaganda para os medicamentos.

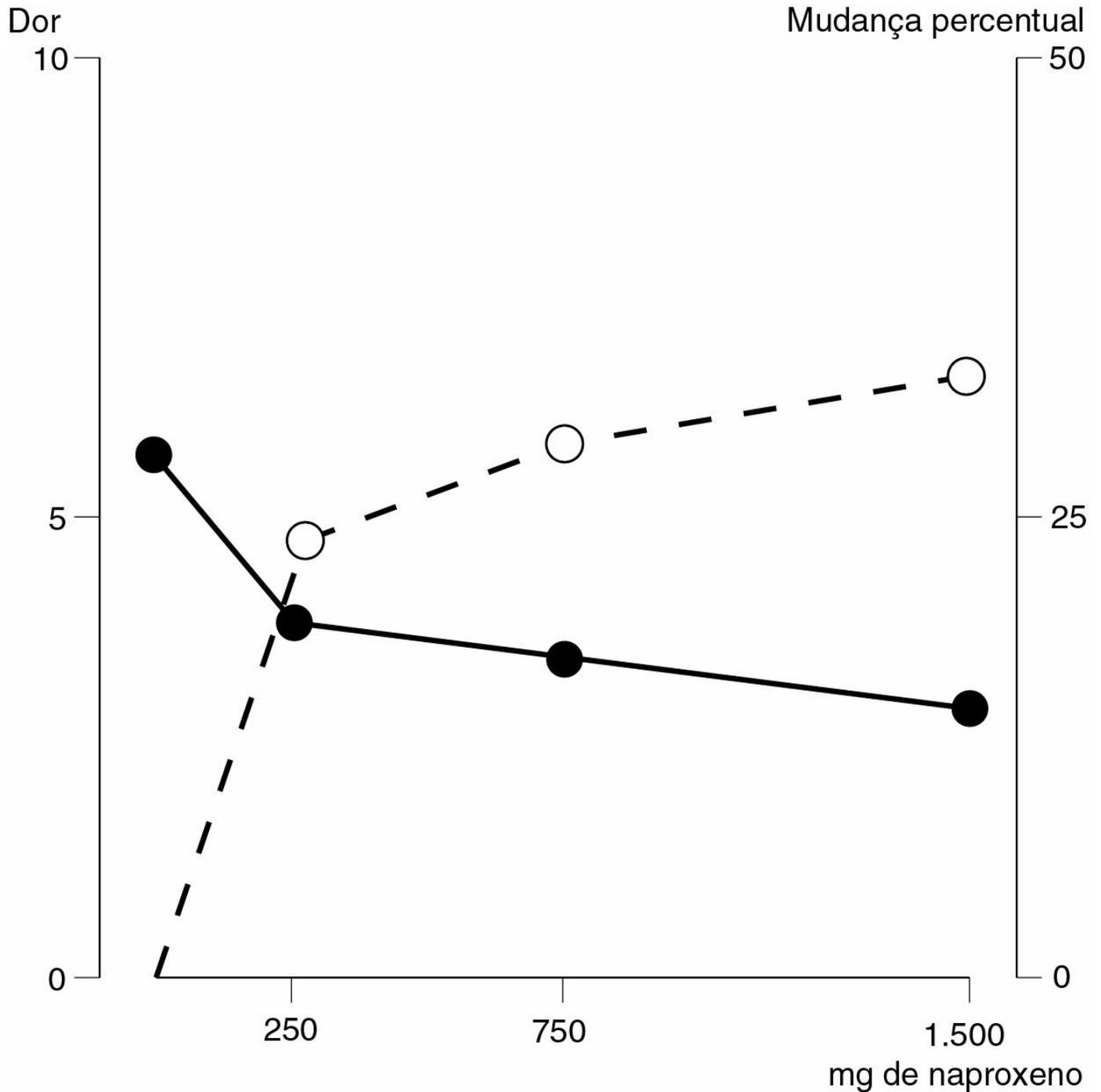
Eu tinha montado ensaios que comparavam um AINE com placebo, os quais usei para estudar se existe algum efeito anti-inflamatório com AINEs. Em alguns ensaios, os pesquisadores tinham usado anéis para medir se os medicamentos tinham efeito sobre articulações inchadas dos dedos em pacientes com artrite reumatoide. Não tinham.<sup>17</sup> Portanto, acredito que a afirmação de efeito anti-inflamatório dos AINEs seja um engano, como muitos outros mitos sobre medicamentos que as empresas farmacêuticas inventaram e comercializaram.

É altamente infeliz que as empresas farmacêuticas definam para nós como devemos pensar a respeito de medicamentos, pois suas manipulações são expressivas. Por exemplo, é comum falar sobre medicamentos de segunda geração ou mesmo de terceira geração, como antipsicóticos de segunda geração. Isso dá a você a impressão de que são melhores do que os medicamentos antigos, o que raramente é o que pesquisadores independentes, financiados por recursos públicos, encontram quando os comparam em ensaios randomizados grandes.

Da mesma forma que a Astra, a Astra-Syntex também participou de *marketing* antiético. A dose-padrão de naproxeno era 500 mg por dia, mas os vendedores foram solicitados a persuadir os médicos a usarem 1.000 mg, equipados com estudos de dose-resposta que tinham sido redigidos pela empresa. Revisei esses estudos como parte de minha tese<sup>18</sup> e verifiquei eram terrivelmente falhos. Nos estudos de naproxeno, os pacientes recebiam placebo e 2 ou 3 doses diferentes de naproxeno em um delineamento cruzado em que todos os pacientes experimentaram cada tratamento em ordem aleatória. As doses variavam entre 250 mg e 1.500 mg por dia. Muitos dos desfechos não foram relatados e, com um eufemismo britânico, chamei os métodos estatísticos de “um tanto incomuns”.<sup>18</sup>

Nenhum dos artigos apresentava algum gráfico que pudesse dizer aos leitores o que foi ganho usando uma dose mais elevada. Ao contrário, foi declarada uma relação linear significativa entre dose e resposta, o que dá aos leitores a clara mensagem de que ao dobrar a dose, duplica-se o efeito. Isso se aproxima de uma fraude. Apresentei nove curvas de dose-resposta em minha revisão de AINEs, e um exemplo é mostrado na Figura 2.1. Não há nada a ganhar usando doses mais elevadas. A diferença entre 250 mg e 1.500 mg de naproxeno é seis vezes em termos financeiros, mas apenas de 1 cm em uma escala de dor de 10 cm, de modo que a menor diferença em dor que os pacientes conseguem perceber é de cerca de 1,3 cm.<sup>19</sup> Portanto, 1 cm não faz diferença para os pacientes. O menor efeito clinicamente relevante, ou seja, um efeito que possa fazer valer a pena ingerir um medicamento ou aumentar a dose, é maior do que o que os pacientes mal conseguem perceber. Em comparação, os danos *realmente* aumentam de maneira linear, de modo que duas vezes a dose significa duas vezes a quantidade de danos.<sup>20</sup> Como alguns danos são sérios, como sangramento de úlceras e morte, esses medicamentos devem ser usados na menor dose possível.

Essas manipulações da ciência têm o efeito pretendido, que é aumentar as vendas. Poucos médicos conseguem ler criticamente relatórios de pesquisa e podem ter-se esquecido do que aprenderam em farmacologia clínica. As curvas de dose-resposta para medicamentos quase sempre têm o formato de uma hipérbole, e as doses-padrão são muito elevadas, correspondendo à parte superior da curva, onde o efeito se nivela e lembra uma plataforma (veja Figura 2.1).



**Figura 2.1** Curva de dose-resposta para naproxeno. O efeito sobre a dor é mostrado com pontos pretos (10 é a dor mais intensa possível), e a porcentagem média de melhora para todos os desfechos relatados é mostrada com círculos brancos.

O *marketing* de naproxeno é um exemplo inequívoco de que as empresas farmacêuticas colocam os lucros à frente dos pacientes, sem se importarem que suas ações aumentem as mortes. A pior empresa não era a Astra-Syntex, entretanto, era a Pfizer. Havia concordância geral em outras empresas de que o *marketing* da Pfizer era ainda mais agressivo e implacável.<sup>21</sup> O AINE da Pfizer, piroxicam (Feldene), também era anunciado em uma dose muito alta.<sup>18</sup> O piroxicam tem uma meia-vida longa e, portanto, achávamos inapropriado usá-lo em idosos, pois seus mecanismos de eliminação prejudicados conduzem ao acúmulo do medicamento e à toxicidade aumentada.

O *marketing* da Pfizer era muito bem-sucedido e completamente falso, afirmando que o piroxicam era mais eficaz do que a aspirina e que tinha uma taxa mais baixa de efeitos gastrintestinais colaterais do que muitos outros AINEs.<sup>22</sup> A verdade era o oposto: o piroxicam tinha mais reações fatais e mais efeitos gastrintestinais colaterais do que outros medicamentos. Não obstante, os reguladores de medicamentos dos EUA e do Reino Unido protegiam a Pfizer o tempo todo em vez de proteger os pacientes, e a Pfizer tentou dissuadir os editores do *BMJ* de publicarem um artigo que concluía acerca da elevada incidência de doença de úlcera severa com piroxicam.<sup>23</sup> A Pfizer até mesmo negava fatos indiscutíveis, como maiores concentrações de um AINE no sangue aumentarem o risco de danos, e a empresa tentou escapar com uma afirmativa ridícula de que a toxicidade gastrintestinal era causada, em grande parte, por um efeito local no estômago em vez de um efeito sistêmico. Mesmo que isso estivesse correto, os danos infligidos aos pacientes seriam os mesmos. É revelador pensar se compensa ter bons ou maus comportamentos quando a Pfizer tornou-se a maior empresa farmacêutica no mundo.

Outra empresa, a Eli Lilly, também continuou o *marketing* agressivo de seu AINE, o benoxaprofeno (Opren ou Oraflex), imperturbável com os terríveis danos que sabia que seu medicamento causava.<sup>22</sup> A empresa anunciava que, com base em experimentos laboratoriais, o medicamento era diferente de outros AINEs por ter um efeito sobre o processo da doença, mas isso não era verdadeiro. A Lilly apresentou uma série de 39 pacientes que sofreram uma piora de seus danos articulares, mas a empresa concluiu exatamente o oposto.

A Lilly ignorou ou banalizou os danos e não informou as autoridades sobre insuficiência hepática e mortes, que um processo judicial subsequente descreveu como “prática-padrão na indústria”.<sup>24, 25</sup> A Lilly publicou um artigo no *BMJ* que afirmava que nenhum caso de icterícia ou de morte tinha sido relatado, mas isso não era verdadeiro.<sup>22</sup> Além disso, o benoxaprofeno causa outros danos horríveis, como fotossensibilidade em 10% dos pacientes e afrouxamento das unhas do leito ungueal em 10%, mas foi aprovado apesar disso e apesar dos estudos insuficientes de toxicologia em animais, violando as próprias regras da *Food and Drug Administration* [Administração de Alimentos e Medicamentos] (FDA). Quando pesquisadores independentes descobriram que o benoxaprofeno acumulava-se nos idosos, a Lilly tentou impedir que o estudo fosse publicado e, como sempre, a ação do regulador de medicamentos do Reino Unido foi grosseiramente inadequada e permitiu que a Lilly banalizasse o problema. Essas omissões provaram ser fatais para alguns pacientes idosos, e o medicamento foi retirado após dois anos apenas no mercado.

Duvido que qualquer regulador de medicamentos possa convencer os pacientes de que foi uma boa ideia aprovar um medicamento que prejudica muito pelo menos 1 em cada 5 pacientes, quando havia AINEs menos prejudiciais no mercado.

A FDA violou suas próprias regras para diversos outros AINEs que, por exemplo, tinham mostrado carcinogenicidade preocupante em animais e, portanto, não deveriam ter sido aprovados, ou medicamentos para os quais os estudos em animais foram insuficientes ou fraudulentos, pois muitos ratos sequer existiram. A FDA até mesmo subestimou achados estatisticamente muito significativos em duas espécies de roedores e chamaram esses achados de marginais ou benignos, embora fossem malignos.<sup>22</sup>

A área dos AINEs é uma história de horrores preenchida com declarações extravagantes, vergando as regras, falta de ação reguladora e complacência com o que a indústria quer, embora as declarações dos cientistas da indústria muitas vezes sejam logicamente inconsistentes ou simplesmente erradas.<sup>22</sup> Diversos medicamentos que foram tratados com gentileza pela FDA foram retirados do mercado mais tarde devido a sua toxicidade, apesar de declarações ao contrário, como “excelente tolerância gastrointestinal” (benoxaprofeno), “tolerância superior” (indoprofeno), “segurança gastrointestinal comprovada” (rofecoxib), “atinge a dor, não o paciente” (ketorolac) e “menor perfil de efeitos colaterais possível” (tolmetina).<sup>24</sup> Puro absurdo, pois o menor

perfil de efeitos colaterais possível somente pode ocorrer se você não ingerir o medicamento. Outros medicamentos retirados são, por exemplo, zomepirac, suprofen e valdecoxib.<sup>22,26</sup>

A história dos AINEs ilustra que os reguladores de medicamentos estão dispostos a conceder o benefício da dúvida científica aos fabricantes em vez de aos pacientes e também que os reguladores tornaram-se ainda mais permissivos durante a década de 1980.<sup>22</sup> Conforme mostrarei em capítulos posteriores e ilustrarei com AINEs e outros medicamentos mais recentes, esse declínio na segurança de medicamentos continuou.

# REFERÊNCIAS

1. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud LL, *et al.* Antioxidant supplements for prevention of mortality in healthy participants and patients with various diseases. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; **2**: CD007176.
2. Knaus H. Corporate profile, Ciba Geigy: pushing pills and pesticides. *Multinational Monitor.* 1993. Disponível *on-line* em: [http://www.multinationalmonitor.org/hyper/issues/1993/04/mm0493\\_11.html](http://www.multinationalmonitor.org/hyper/issues/1993/04/mm0493_11.html) (acessado: 10 jul. 2012).
3. Dunne M, Flood M, Herxheimer A. Clioquinol: availability and instructions for use. *J Antimicrob Chemother.* 1976; **2**: 21–9.
4. Hansson O. *Arzneimittel-Multis und der SMON-Skandal.* Berlin: Arzneimittel-Informations- Dienst GmbH; 1979.
5. Hench PS, Kendall EC, Slocumb CH, *et al.* The effect of a hormone of the suprarenal cortex (17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone; compound E) and of pituitary adrenocorticotropic hormone on rheumatoid arthritis. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1949; **24**: 181–97.
6. Pearce N. *Adverse Reactions: the fenoterol story.* Auckland: Auckland University Press; 2007.
7. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: truth, lies and controversy.* London: Radcliffe Publishing; 2012.
8. Michaels D. *Doubt is their Product.* Oxford: Oxford University Press; 2008.
9. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; **1**: CD001831.
10. Tomerak AAT, Vyas HHV, Lakhanpaul M, *et al.* Inhaled beta2-agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; **3**: CD005373.
11. Wilkinson EAJ, Hawke CC. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev.* 1998; **4**: CD001273 (atualizado em 2010).
12. Husain SL. Oral zinc sulphate in leg ulcers. *Lancet.* 1969; **1**: 1069–71.
13. Andersen LA, Gøtzsche PC. Naproxen and aspirin in acute musculoskeletal disorders: a double-blind, parallel study in sportsmen. *Pharmatherapeutica.* 1984; **3**: 535–41.
14. Jørgensen FR, Gøtzsche PC, Hein P, *et al.* [Naproxen (Naprosyn) and mobilization in the treatment of acute ankle sprains]. *Ugeskr Læger.* 1986; **148**: 1266–8.
15. Allen C, Glasziou P, Del Mar C. Bed rest: a potentially harmful treatment needing more careful evaluation. *Lancet.* 1999; **354**: 1229–33.
16. Gøtzsche PC. Bias in double-blind trials. *Dan Med Bull.* 1990; **37**: 329–36.
17. Gøtzsche PC. Sensitivity of effect variables in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of 130 placebo controlled NSAID trials. *J Clin Epidemiol.* 1990; **43**: 1313–18.
18. Gøtzsche PC. Review of dose-response studies of NSAIDs in rheumatoid arthritis. *Dan Med Bull.* 1989; **36**: 395–9.

19. Lopez BL, Flenders P, Davis-Moon L. Clinically significant differences in the visual analog pain scale in acute vasoocclusive sickle cell crisis. *Hemoglobin*. 2007; **31**: 427–32.
20. Gøtzsche PC. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Clinical Evidence*. 2004; **12**: 1702–10.
21. Rost P. *The Whistleblower: confessions of a healthcare hitman*. New York: Soft Skull Press; 2006.
22. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. London: UCL Press; 1995.
23. Henry D, Lim LL, Garcia Rodriguez LA, et al. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*. 1996; **312**: 1563–6.
24. Virapen J. *Side Effects: death*. College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
25. Joyce C, Lesser F. Opren deaths kept secret, admits Lilly. *New Sci*. 1985; **107**: 15–16.
26. Cotter J. New restrictions on celecoxib (Celebrex) use and the withdrawal of valdecoxib (Bextra). *CMAJ*. 2005; **172**: 1299.



## **Crime organizado, o modelo de negócios das grandes empresas farmacêuticas**

As fabricantes de medicamentos nunca falam sobre os benefícios e danos de seus produtos, mas sim sobre sua eficácia e segurança. As palavras criam o que descrevem, e a semântica preferida é sedutora: leva você a pensar que ingerir medicamentos só pode ser bom, pois são eficazes e seguros. Outra razão pela qual os pacientes e os médicos geralmente confiam que seus medicamentos sejam eficazes e seguros é pensarem que foram testados com cuidado pela indústria farmacêutica e examinados de forma minuciosa pelas agências reguladoras de medicamentos, usando elevados padrões antes de receberem permissão para serem comercializados.

O que ocorre é o contrário. Em comparação com alimentos e água, que são inofensivos e algo de que precisamos para sobreviver, os medicamentos em geral não são nem eficazes nem seguros. Paracelsus afirmou, há 500 anos, que todos os medicamentos são venenosos e que a dose correta diferencia um veneno de um remédio. Os medicamentos sempre causam dano. Se não o fizessem, seriam inertes e, desse modo, incapazes de oferecer qualquer benefício. Portanto é essencial, para todos os medicamentos, encontrar uma dose que cause mais bem do que dano na maioria dos pacientes. Mesmo quando somos bem-sucedidos nisso, a maioria dos pacientes não obterá qualquer benefício dos medicamentos que ingerem (veja o Cap. 4).

Embora seja muito óbvio que os medicamentos podem matar, muitas vezes isso é esquecido tanto pelos pacientes como pelos médicos. As pessoas confiam em seus medicamentos em tal grau que o médico canadense Sir William Osler (1849-1919) escreveu que “o desejo de ingerir medicamentos talvez seja a maior característica que

distingue o homem dos animais”.<sup>1</sup> Um exemplo particularmente engraçado é a toxina botulínica, que é uma neurotoxina produzida pela bactéria *Clostridium botulinum*. É um dos venenos mais fortes da natureza e uma dose de apenas 50 ng matou metade dos macacos em um estudo de toxicidade (o que significa que 1 g pode matar 10 milhões de macacos). Imagino quem precisava tanto dessa informação para valer a pena matar nossos parentes animais para obtê-la. No entanto, para que esse medicamento assassino é usado? Para tratar rugas entre as sobrancelhas! Isso vem com a idade, mas o profissional não deve ser velho demais nem tremer ao aplicar a injeção de toxina, pois ela pode ser absorvida pela mucosa no olho e matá-lo. A bula adverte que ocorreram mortes. Realmente vale a pena correr um risco de morrer, por menor que seja, apenas porque você tem rugas? Outras perguntas que saltam aos olhos são: O medicamento pode ser usado para suicídio ou assassinato? Por que ele foi aprovado?

O fato de que os medicamentos são perigosos e deveriam ser usados com cuidado significa que os padrões éticos para aqueles que pesquisam sobre fármacos e os comercializam deveriam ser muito elevados. Conversei com muitas pessoas na indústria farmacêutica para descobrir o que as empresas pensam a respeito de si mesmas, e as respostas variaram desde muito positivas, de pessoas que tinham orgulho dos ensaios clínicos que realizavam, a muito negativas. O que talvez seja mais interessante é ver que impressão as empresas farmacêuticas querem dar de si mesmas ao público e compará-la com o que realmente fazem. A *Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA) declara que seus membros estão “comprometidos em seguir os padrões éticos mais elevados, bem como todas as exigências legais”.<sup>2</sup> Seu *Code on Interactions with Healthcare Professionals* afirma que: <sup>3</sup>

As relações éticas com profissionais de saúde são fundamentais para nossa missão de ajudar os pacientes... Um ponto importante para cumprir com essa missão é assegurar que os profissionais de saúde obtenham as informações mais recentes e precisas disponíveis em relação a medicamentos sob prescrição.

Eis outra citação. Abaixo do título FOCUS ENGAGEMENT HONESTY (Foco, compromisso, honestidade) vinha este texto: “Nossa meta é ser o mais bem-sucedido, respeitado e socialmente responsável produtor para o consumidor”.<sup>4</sup> Conforme veremos em seguida, as ações da indústria de medicamentos têm muito pouco a ver com

honestidade, respeito e responsabilidade social. Como então conseguiam escrever isso sobre si mesmas? Bem, não o fizeram. Poderiam tê-lo feito, mas a citação vem de uma propaganda de jornal da Philip Morris, que mostra a foto de uma jovem sorridente que não continuará a parecer tão bem se fumar.

Digo isso para ilustrar que nem mesmo a indústria mais mortal do planeta consegue resistir à tentação de divulgar besteiras para aumentar o consumo total do tabaco. Seu *marketing* está diretamente voltado para adolescentes, nos países em desenvolvimento, que ainda não começaram a fumar. Esse *marketing* mais do que compensa o declínio do tabagismo em países desenvolvidos. Como alguém pode ser socialmente responsável para matar de forma deliberada milhões de pessoas a cada ano que, em primeiro lugar, não precisavam do produto? Pessoas que tentaram fumar um cigarro sabem do que estou falando. Aos 15 anos, consegui fumar apenas metade de um cigarro antes que ficasse tão intoxicado a ponto de vomitar e sair da escola para ir direto para a cama, tão branco quanto meus lençóis. Minha mãe queria saber que doença terrível tinha me atingido e, mais tarde, disse-me que tinha encontrado a metade de um cigarro no bolso da minha camisa.

A falta de conexão entre as declarações da indústria farmacêutica de “padrões éticos mais elevados”, “seguindo...todas as exigências legais”, “as informações mais precisas disponíveis em relação a medicamentos sob prescrição” e a realidade da conduta das grandes empresas farmacêuticas também é vasta. A visão que os altos executivos têm de si mesmos – ou melhor, a impressão que tentam transmitir a respeito de suas atividades – não é compartilhada nem mesmo por seus próprios empregados. Uma pesquisa interna de 2001 com funcionários da Pfizer, que não está disponível ao público, mostrou que cerca de 30% não concordavam com a declaração “A alta administração demonstra comportamento honesto, ético.”<sup>5</sup>

Em 2012, a Pfizer concordou em pagar 60 milhões de dólares para encerrar uma investigação federal dos EUA sobre suborno no estrangeiro. A Pfizer não foi acusada de subornar apenas médicos, mas também administradores de hospital e reguladores de medicamentos em diversos países na Europa e na Ásia.<sup>6</sup> Os investigadores disseram que as unidades da Pfizer procuraram ocultar o suborno ao listar os pagamentos em registros contábeis como despesas legítimas, como treinamento, frete e lazer. De acordo com documentos do tribunal, a empresa enviou eletronicamente pagamentos mensais

pelo que descreveu como “serviços de consultoria” a um médico na Croácia que ajudou a decidir que medicamentos o governo registraria para venda e reembolso. A Pfizer não admitiu nem negou as acusações, o que é prática rotineira quando as empresas farmacêuticas encerram acusações de fraude.

## HOFFMAN-LA ROCHE, A MAIOR TRAFICANTE DE DROGAS

As 10 maiores empresas farmacêuticas<sup>7</sup> são todas signatárias do código PhRMA dos EUA, exceto a Hoffman-La Roche, Suíça,<sup>3</sup> que era a maior fraudadora corporativa do mundo na década de 1990, de acordo com uma listagem de 1999 de todas as indústrias, inclusive bancos e petróleo.<sup>8</sup> Executivos de alto nível da Roche lideravam um cartel que, de acordo com a divisão antitruste do Departamento de Justiça dos EUA, era a conspiração antitruste criminosa prejudicial mais difundida e jamais descoberta.<sup>9</sup> Os altos executivos de algumas das maiores empresas farmacêuticas do mundo, em especial da Europa e da Ásia, reuniam-se secretamente em suítes de hotéis e em conferências. Trabalhando juntas em uma coalizão que chamavam descaradamente de “Vitaminas Inc.”, dividiam mercados mundiais e orquestravam de forma cuidadosa os aumentos de preços, fraudando ao longo do processo algumas das maiores empresas do ramo alimentício do mundo. Somente a Roche teve rendimentos de 3,3 bilhões de dólares nos EUA enquanto a conspiração estava ocorrendo e, durante aquela época, os conspiradores gradual e astutamente elevaram os preços de vitaminas naturais, de modo a não chamar atenção; também manipularam licitações.<sup>9</sup>

O Departamento de Justiça acusou Kuno Sommer, ex-diretor de *marketing* mundial da Divisão de Vitaminas e Produtos Químicos Finos da Hoffmann-La Roche, de participar do cartel de vitaminas e de mentir aos investigadores do Departamento, em 1997, em uma tentativa de encobrir a conspiração.<sup>10</sup> Sommer admitiu a culpa e foi condenado a quatro meses de prisão. Depois que a conspiração desmoronou, os envolvidos concordaram em pagar quase 1 bilhão de dólares para encerrar as acusações federais antitruste, e praticamente cada grande fabricante de vitaminas no mundo estava na iminência de concordar em pagar um adicional de 1 bilhão de dólares. A Roche concordou em pagar 500 milhões de dólares, o equivalente a cerca de um ano de ganhos de seu negócio de vitaminas nos EUA, e dois executivos foram sentenciados a prisão por alguns meses. Na Europa, a Comissão Europeia multou algumas das maiores empresas farmacêuticas do mundo, inclusive a Roche, em um recorde de 523 milhões de libras em 2001.<sup>11</sup> É surpreendente que o cartel pudesse existir há tanto

tempo, pois uma fonte interna da Roche a tinha denunciado já em 1973 e a Comissão Europeia tinha tomado medidas (veja o Cap. 19).

A Roche forneceu morfina de forma ilegal entre as duas guerras mundiais. Outras empresas farmacêuticas no Reino Unido, na Alemanha, no Japão, na Suíça e nos EUA também participavam do comércio com ópio, morfina e heroína.<sup>12-14</sup> O diretor-executivo da Roche nos EUA, Elmer Bobst, teve grande dificuldade em persuadir seus superiores na Basileia de que deveriam parar com sua prática de negócios antiéticos.<sup>13</sup> A Roche continuou a enviar narcóticos aos EUA escondido de Bobst, mas ele encontrou um telegrama criptografado, enquanto visitava a matriz, que não deixava dúvida de que provinha de criminosos norte-americanos. Falava sobre um carregamento de bicarbonato de sódio, que é usado para assar bolos!

A Roche concordou em interromper o comércio quando Bobst relatou que o governo dos EUA tinha ameaçado excluir a Roche de fazer negócios no país se a empresa não parasse. Entretanto, a Roche retomou o hábito e outra vez não disse nada a Bobst. Em seu livro,<sup>13</sup> Bobst menciona que o homem que era responsável por isso na verdade não era imoral, mas completamente amoral em negócios. Bobst não conseguia compreender como era possível ter dois padrões éticos, um para a vida privada e um para negócios. Também descreve como a Roche evitou os impostos suíços ao fundar uma empresa no refúgio dos impostos, Liechtenstein.

Promover medicamentos de que as pessoas não necessitam é um negócio altamente lucrativo, em especial quando os medicamentos afetam funções do cérebro. A Roche promoveu o Valium (diazepam) até tornar-se o medicamento mais vendido no mundo, embora muitas indicações para seu uso fossem bastante duvidosas e o preço por atacado fosse 25 vezes o preço do ouro.<sup>12</sup> No começo da década de 1970, a Roche foi multada por antitruste oficial na Europa por assumir comportamento anticoncorrência na venda de Valium e de outro tranquilizante mais bem-vendido, o Librium (clorodiazepóxido).<sup>9</sup>

Passaram-se 27 anos desde que o primeiro relatório sobre dependência tinha sido publicado para que os reguladores de medicamentos reconhecessem que os tranquilizantes criam forte dependência,<sup>15</sup> da mesma forma que a heroína e outros narcóticos. Acredito que o fato de alguns medicamentos que afetam o cérebro serem

legais e outros ilegais é irrelevante sob uma perspectiva ética, se tentarmos compreender o que a indústria farmacêutica está fazendo à população. Outra razão pela qual a distinção é irrelevante é que a indústria de medicamentos realmente não se importa se suas ações são legais ou não, conforme foi ilustrado pelo uso generalizado de comercialização ilegal para uso *off-label*. Além disso, o que é legal não é estático, mas pode mudar conforme o país, a moda e as crenças prevalentes. Por exemplo, nem sempre os narcóticos foram ilegais e, embora seja ilegal vender haxixe na maioria dos países, fumar haxixe é legal na Holanda. É vendido em cafeterias e esse nome engraçado enganou-me uma vez. O café da manhã em hotéis é muito caro quando comparado com a pequena quantidade que a maioria de nós ingere no desjejum, então uma manhã fui a uma cafeteria em Amsterdã. O proprietário achou graça quando pedi café, que ele não tinha. Pouco depois, três garotas encantadoras do Oriente Médio entraram na loja e disseram-me que *Black Lebanon* era o melhor e que iam fumar exatamente esse.

Outro exemplo de inconsistência legal para as substâncias que afetam o cérebro é que é ilegal produzir seu próprio conhaque, mas é legal comprá-lo em uma loja.

Independentemente do status legal de substâncias que atuam no cérebro, elas estão sendo promovidos em ambos os casos. Depois de ter examinado a indústria farmacêutica em maior detalhe, John Braithwaite publicou suas observações no livro *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. Na obra, o autor afirma:<sup>12</sup>

As pessoas que promovem a dependência de drogas ilícitas como a heroína são consideradas párias inescrupulosos da civilização moderna. Em comparação, os promotores de medicamentos lícitos tendem a ser encarados como fornecedores de um bem social altruisticamente motivado.

# O HALL DA VERGONHA PARA GRANDES EMPRESAS FARMACÊUTICAS

O *British Medical Journal* (BMJ) é publicado semanalmente e a maioria das edições descreve um ou mais escândalos relacionados à indústria farmacêutica em sua seção *News* ou outra. O *New York Times* também publica muitas histórias sobre a improbidade da indústria de medicamentos e a maioria dos documentos que coletei ao longo dos anos provém dessas duas fontes bastante respeitadas. Nos últimos anos, numerosos artigos e livros descreveram casos sérios de improbidade em pesquisa e fraude na comercialização, cometidos por grandes empresas farmacêuticas,<sup>2,5,6,16-22</sup> porém, embora os fatos sejam impressionantes, a resposta-padrão da indústria farmacêutica quando uma empresa é descoberta é que todo empreendimento tem alguma maçã podre.

A pergunta interessante é se estamos vendo uma ou outra maçã podre, o que pode ser desculpável, ou se muitas estão podres no cesto inteiro, isto é, se a maioria das empresas rotineiramente desrespeita a lei.

Para descobrir, realizei 10 buscas no Google em 2012, combinando os nomes das 10 maiores empresas farmacêuticas do mundo<sup>7</sup> com “fraude”. Havia entre 0,5 e 27 milhões de ocorrências para cada empresa. Selecionei o caso mais proeminente descrito nas 10 ocorrências na primeira página do Google e forneci a informação com fontes adicionais.

Todos os 10 casos eram recentes (2007-2012) e todos estavam relacionados aos EUA.<sup>23,24</sup> Os delitos criminais mais comuns eram comercialização ilegal recomendando medicamentos para uso *off-label*, distorção de resultados de pesquisa, ocultação de dados sobre danos e fraude contra o Medicaid e o Medicare. Descrevo os casos em ordem descendente de acordo com o tamanho da empresa.

## I A Pfizer concordou em pagar 2,3 bilhões de dólares em 2009

Esse foi o maior encerramento de fraude na atenção à saúde na história do Departamento de Justiça dos EUA na época.<sup>25</sup> Uma subsidiária da empresa admitiu a culpa em relação à má embalagem de medicamentos “com o intuito de fraudar ou enganar” e foi descoberto que a empresa tinha promovido ilegalmente quatro medicamentos: Bextra (valdecoxib, medicamento antiartrite, retirado do mercado em

2005), Geodon (ziprasidona, medicamento antipsicótico), Zyvox (linezolida, antibiótico) e Lyrica (pregabalina, medicamento para epilepsia).

Foi cobrada uma quantia de 1 bilhão de dólares para resolver as acusações de que a Pfizer pagou propinas e ofereceu hospitalidade suntuosa a profissionais de saúde para incentivá-los a prescrever os quatro medicamentos, além de seis delatores que receberiam 102 milhões de dólares. A Pfizer ingressou em um *Corporate Integrity Agreement* [Acordo de Integridade Corporativa] junto ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA: esse acordo exigia bom comportamento pelos cinco anos seguintes. A Pfizer tinha entrado previamente em três acordos como esse<sup>26</sup> e, quando obrigou-se perante os promotores federais não comercializar medicamentos ilegalmente de novo em 2004, estava atarefada fazendo exatamente isso quando assinou o acordo.<sup>27</sup>

O antibiótico da Pfizer, Zyvox, custava oito vezes mais que a vancomicina, e até a Pfizer admitia em seu próprio compilado ser um medicamento melhor, mas mentiu para os médicos, dizendo a eles que o Zyvox era melhor. Mesmo depois que a FDA tinha ordenado à Pfizer para parar com suas declarações sem embasamento porque levantavam sérias preocupações com a segurança, pois a vancomicina é usada para problemas que ameaçam a vida, a Pfizer continuou a dizer a hospitais e médicos que o Zyvox salvaria mais vidas do que a vancomicina.<sup>27</sup>

## 2 A Novartis concordou em pagar 423 milhões de dólares em 2010

O pagamento referia-se à responsabilidade criminal e civil decorrente da comercialização ilegal de Trileptal (oxcarbazepina, um medicamento para epilepsia aprovado para o tratamento de convulsões parciais, mas não para qualquer uso psiquiátrico, dor ou outro).<sup>28</sup> A empresa comercializava ilicitamente o Trileptal e cinco outros medicamentos, fazendo declarações falsas serem submetidas aos programas de atenção à saúde<sup>1</sup> do governo. O acordo resolveu acusações de que a empresa pagou propinas a profissionais de atenção à saúde para induzi-los a prescrever Trileptal e cinco outros medicamentos, Diovan (valsartana, para hipertensão), Zelnorm (tegaserode, medicamento para síndrome do cólon irritável e constipação, que foi removido do mercado pela FDA em 2007 devido à toxicidade cardiovascular), Sandostatin (octreotida, medicamento que mimetiza um hormônio natural), Exforge (anlodipina + valsartana, para hipertensão) e Tekturna (alisquireno, para hipertensão).

Os delatores, todos ex-funcionários da Novartis, receberiam pagamentos de mais de 25 milhões de dólares e a Novartis assinou um *Corporate Integrity Agreement*.

### 3 A Sanofi-Aventis pagou mais de 95 milhões de dólares para encerrar acusação de fraude em 2009

Conforme o acordo, a Aventis tinha superfaturado agências locais e norte-americanas por medicamentos destinados a pacientes indigentes.<sup>29,30</sup> O Departamento de Justiça afirmou que asseguraria que os programas voltados às parcelas mais vulneráveis da população não pagassem mais por medicamentos do que teriam feito cumprindo a lei. A Aventis reconheceu que informou de forma incorreta os preços de medicamentos para pacientes no programa Medicaid Drug Rebate, para os pobres. A empresa deturpou de forma deliberada os preços, pagou a menos por abatimentos ao Medicaid e superfaturou algumas agências de saúde pública pelos medicamentos. A fraude ocorreu entre 1995 e 2000 e referia-se a *sprays* nasais de triancinolona.

### 4 A GlaxoSmithKline pagou 3 bilhões de dólares em 2011

Esse é o maior encerramento de fraude em atenção à saúde na história dos EUA.<sup>31-33</sup> A GlaxoSmithKline admitiu a culpa por ter comercializado ilegalmente diversos medicamentos para uso *off-label*, incluindo Wellbutrin (bupropiona, antidepressivo), Paxil (paroxetina, antidepressivo), Advair (fluticasona + salmeterol, medicamento para asma), Avandia (rosiglitazona, medicamento para diabetes) e Lamictal (lamotrigina, medicamento para epilepsia).

O Departamento de Justiça havia acusado um ex-vice-presidente e alto advogado da Glaxo, um ano antes, de prestar falso testemunho e obstruir uma investigação federal de comercialização ilegal de Wellbutrin, para perder peso.<sup>34</sup> O indiciamento acusou o vice-presidente de mentir para a FDA, negando que os médicos palestrando em eventos da empresa tinham promovido o Wellbutrin para usos não aprovados pela agência, e de ocultar documentos incriminadores.

A empresa pagou propinas aos médicos, deixou de incluir determinados dados de segurança sobre o rosiglitazona nos relatórios à FDA, e seus programas patrocinados sugeriam *benefícios* cardiovasculares do Avandia apesar das advertências sobre o rótulo aprovado pela FDA a respeito dos *riscos* cardiovasculares. O Avandia foi

retirado do mercado na Europa em 2010 porque aumenta as mortes por causa cardiovascular.

Acusações de fraude contra o Medicaid por preços errados também foram cobertas pelo acordo. Os delatores eram quatro empregados da GlaxoSmithKline, inclusive um ex-gerente sênior de desenvolvimento de *marketing* e um vice-presidente regional. A empresa ingressou em um *Corporate Integrity Agreement*.

## 5 A AstraZeneca pagou 520 milhões de dólares em 2010 para encerrar um caso de fraude

As acusações eram de que a AstraZeneca havia comercializado ilegalmente um de seus medicamentos mais vendidos, o antipsicótico Seroquel (quetiapina), para crianças, idosos, veteranos e prisioneiros para usos não aprovados pela FDA, incluindo agressão, Alzheimer, manejo de nervosismo, ansiedade, *transtorno* do déficit de atenção com *hiperatividade* (TDAH), demência, depressão, transtorno de humor, transtorno de estresse pós-traumático e insônia.<sup>35</sup> Além disso, a empresa direcionou seu *marketing* ilegal para os médicos que normalmente não tratavam pacientes psíquicos e pagou propinas a alguns deles. Outros médicos foram enviados para *resorts* suntuosos para incentivá-los a indicar e prescrever o medicamento para usos não aprovados. O delator receberia mais de 45 milhões de dólares.

A multa foi pequena, pois o medicamento vendeu 4,9 bilhões de dólares em 2009.<sup>36</sup> A AstraZeneca negou a infração, embora seus delitos fossem óbvios. A Procuradoria Geral dos EUA declarou sobre eles:<sup>35</sup>

“Estes não foram crimes sem vítimas – atos ilegais por empresas farmacêuticas e declarações falsas contra o Medicare e o Medicaid podem colocar a saúde pública em risco, corromper decisões médicas por profissionais de atenção à saúde e tirar bilhões de dólares diretamente do bolso dos contribuintes.”

## 6 A Roche convenceu governos a estocar Tamiflu

A Roche cometeu o que me parece o maior roubo da história,<sup>37-47</sup> mas ninguém ainda levou a empresa aos tribunais. Em preparação para a epidemia moderada de influenza de 2009, os governos europeus e dos EUA gastaram bilhões de euros e dólares na compra de Tamiflu (oseltamivir).

A Roche omitiu-se de publicar a maioria de seus dados de ensaios clínicos e recusou-se a compartilhá-los com os pesquisadores independentes da Cochrane. Com base em ensaios não publicados, a Roche declarou que o Tamiflu reduz internações hospitalares em 61%, complicações secundárias em 67% e infecções do trato respiratório inferior que requerem antibióticos em 55%.<sup>38</sup> Curiosamente, a empresa convenceu a *European Medicines Agency* [Agência Europeia de Medicamentos] (EMA) a aprovar o medicamento para prevenção de complicações da influenza, e o resumo da agência sobre as características do produto indicou que complicações do trato respiratório inferior foram reduzidas de 12,7% para 8,6% (P = 0,001).<sup>38</sup>

Em contrapartida, a FDA enviou à Roche uma carta de advertência para que a empresa parasse de afirmar que o Tamiflu reduz a severidade e a incidência de infecções secundárias e exigiu que a Roche imprimisse um desmentido nos rótulos: “Não foi comprovado que o Tamiflu tem impacto positivo sobre consequências potenciais (como hospitalizações, mortalidade ou impacto econômico) de influenza sazonal, aviária ou pandêmica.”<sup>37,47</sup>

Quando a FDA revisou primeiramente um medicamento similar, o zanamivir (Relenza), da GlaxoSmithKline, o comitê consultivo recomendou, por uma votação de 13 a 4, que o medicamento não deveria ser aprovado.<sup>39</sup> Em análise após análise, o zanamivir não era melhor do que o placebo quando os pacientes estavam ingerindo outros medicamentos, como paracetamol.<sup>39</sup> Poucos dias após essa decisão, a Glaxo enviou uma carta inflamada à FDA afirmando que a decisão era “completamente discordante da vontade do Congresso de que o desenvolvimento e a aprovação de medicamento procedessem rápida e seguramente”.<sup>40</sup> Essa ameaça fez a liderança da FDA se sobrepor ao comitê e criticar seu revisor, o bioestatístico Michael Elashoff, por dar um testemunho negativo. Elashoff foi originalmente designado também para o pedido de aprovação do oseltamivir, mas esse foi retirado de sua responsabilidade<sup>39</sup> e ele saiu da agência após sua demonstração de como um medicamento ineficaz consegue ser aprovado. Quando o zanamivir foi aprovado, a FDA também teve que aprovar o oseltamivir posteriormente no mesmo ano.<sup>41</sup>

Não existe qualquer evidência convincente de que o Tamiflu previne complicações da influenza ou reduz sua propagação para outras pessoas. Entretanto, a Roche usou escritores-fantasmas e um deles disse: “As contas do Tamiflu tinham uma lista de

mensagens-chave às quais você tinha que responder. Era gerenciada pelo departamento de *marketing* e você era responsável por elas.”<sup>38</sup> No máximo, o Tamiflu reduz a duração da influenza em 21 horas,<sup>42</sup> o que provavelmente pode ser conseguido com medicamentos muito mais baratos, como aspirina e paracetamol.<sup>44</sup> Além disso, o Tamiflu gera danos importantes, mas foram ocultados a tal ponto que os pesquisadores da Cochrane não conseguiram relatá-los em sua revisão sistemática. Mesmo assim, os pesquisadores da Cochrane descobriram que casos de alucinação e de acidentes estranhos tinham sido com frequência relatados em vigilância pós-comercialização do Tamiflu pela Roche,<sup>41</sup> de acordo com séries de casos do Japão e experimentos em ratos que apresentavam muitos dos mesmos sintomas. Um artigo científico assinado por um grupo de autores da Roche afirmou que os ratos e camundongos recebendo uma dose muito elevada de Tamiflu não demonstraram qualquer efeito nocivo, mas de acordo com os documentos submetidos ao Ministério da Saúde, Trabalho e Bem-Estar japonês pela Chugai, a subsidiária japonesa da Roche, a mesma dose de Tamiflu matou mais da metade dos animais!<sup>41</sup>

Se os dados não publicados da Roche tivessem mostrado de forma verdadeira o que a empresa pretende, dificilmente a Roche teria hesitado em compartilhá-los com os pesquisadores da Cochrane ou publicá-los. Assombrosamente, entretanto, a empresa declarou que os estudos adicionais “forneceram poucas informações novas e, portanto, seria improvável que fossem aceitas para publicação pela maioria dos periódicos respeitáveis”.<sup>38</sup> Essas declarações são ridículas. Não posso me abster neste momento de citar Drummond Rennie, editor do *Journal of the American Medical Association* (JAMA), que, em seu anúncio para o primeiro congresso de revisão por pares, afirmou:<sup>43</sup>

Parece não haver nenhum estudo fragmentado demais, nenhuma hipótese demasiado trivial, nenhuma citação de literatura enviesada ou egoísta demais, nenhum delineamento deformado demais, nenhuma metodologia confusa demais, nenhuma apresentação de resultados demasiado imprecisa, demasiado obscura e demasiado contraditória, nenhuma análise demasiado interesseira, nenhum argumento circular demais, nenhuma conclusão demasiadamente trivial ou não justificada e nenhuma gramática e sintaxe demasiadamente ofensiva para que um artigo seja impresso.

Depois de muita atenção da mídia, a Roche prometeu, em 2009, elaborar os relatórios de estudo completos dos ensaios não publicados disponíveis em seu *website*, mas isso não aconteceu.

Outra curiosidade é que a Roche enviou a um dos pesquisadores da Cochrane um esboço de acordo estipulando que, se assinado, ele não poderia nem mesmo mencionar que tal acordo existia!<sup>38</sup> Aparentemente, a Roche pretendia não apenas manter seus dados ocultos, mas também o fato de que silenciava as pessoas que solicitavam os dados. O pesquisador da Cochrane solicitou esclarecimentos no dia seguinte, entretanto nunca recebeu uma resposta.

O Conselho da Europa criticou governos nacionais, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e as agências da União Europeia por serem culpados de ações que levaram a um desperdício de grandes somas de dinheiro.<sup>45</sup> Muitas pessoas se perguntaram por que a OMS selecionava, para escrever orientações sobre medicamentos para influenza, pessoas que eram remuneradas pelas empresas que comercializavam os medicamentos, sem revelar isso em seus relatórios de orientação, e por que havia tanto sigilo em torno deles a ponto de não ser possível que pessoas de fora conseguissem informações sobre quem estava no comitê da OMS.<sup>39</sup>

A OMS tem sido uma parceria ideal para os excessos da Roche, e a Roche tem exaltado a si mesma como “uma parceira responsável dos governos para auxiliar em seu planejamento para pandemias”.<sup>39</sup> As ações da Roche contradizem essa declaração e, em 2012, sugeri que os governos europeus deveriam processar a Roche para receber de volta os bilhões de euros que gastaram em estoque desnecessário de Tamiflu, o que também poderia ter o efeito de fazer com que os resultados ocultos dos ensaios viessem à tona.<sup>46</sup> Além disso, sugeri que deveríamos boicotar os produtos da Roche até que publicassem os dados faltantes sobre o Tamiflu.

## **7 A Johnson & Johnson foi multada em mais de 1,1 bilhão de dólares em 2012**

Um júri descobriu que a empresa e sua subsidiária Janssen tinham subestimado e ocultado os riscos de seu medicamento antipsicótico Risperdal (risperidona).<sup>48</sup> O juiz encontrou quase 240 mil violações à lei por fraude contra o Medicaid em Arkansas. Os jurados emitiram um veredicto rápido a favor do Estado, que tinha argumentado que a Janssen mentiu sobre os efeitos colaterais potencialmente fatais do Risperdal que, como

de outros medicamentos antipsicóticos, incluem óbito, acidente vascular encefálico, convulsões, ganho de peso e diabetes. A FDA tinha ordenado à Janssen que enviasse uma carta aos médicos corrigindo uma correspondência anterior, a qual dizia que o medicamento não aumentava o risco de desenvolver diabetes. A Janssen continuou a sustentar, depois do veredicto, que não havia desrespeitado a lei. Meses antes, outros veredictos contra a empresa incluíam uma penalidade civil de 327 milhões de dólares na Carolina do Sul e um acordo de 158 milhões de dólares no Texas.

O pior de tudo isso era que os crimes atingiam em cheio também as crianças.<sup>49</sup> Mais de um quarto do uso de Risperdal era em crianças e adolescentes, inclusive indicações não aprovadas, e um painel de especialistas federais em medicamentos concluiu que o fármaco era usado em excesso. Um psiquiatra infantil mundialmente reconhecido, Joseph Biederman, de Harvard, promovia intensamente o medicamento para crianças e também extorquia a empresa. *E-mails* internos divulgados para uso em processos judiciais revelaram que Biederman ficou furioso depois que a Johnson & Johnson rejeitou um pedido que tinha feito para receber um apoio financeiro de 280 mil dólares a pesquisa. Um porta-voz da empresa escreveu: “Nunca vi ninguém tão irritado... Desde então, nossos negócios tornaram-se inexistentes [*sic*] dentro de sua área de controle.”

O caso de fraude podia tornar-se ainda maior. Em abril de 2012, o governo dos EUA declarou, em uma moção, em um caso de fraude na atenção à saúde de muitos bilhões de dólares contra a Johnson & Johnson, que Alex Gorsky, vice-presidente de *marketing*, que estava prestes a tornar-se o próximo diretor-executivo da Johnson & Johnson, estava ativamente envolvido e tinha conhecimento em primeira mão da fraude denunciada.<sup>50</sup> As acusações afirmavam que a Johnson & Johnson pagou propinas para induzir a Omnicare, a maior farmácia para lares de idosos da nação, a comprar e recomendar o Risperdal e outros medicamentos da empresa. A empresa não informou a Omnicare ou membros da equipe de vendas da Janssen que a FDA tinha advertido a empresa que comercializar o Risperdal como seguro e eficaz em idosos seria falso e enganoso porque o medicamento não tinha sido adequadamente estudado nessa população, ou que a FDA tinha rejeitado a tentativa da empresa de conseguir aprovação para comercializar o Risperdal para tratamento de distúrbios psicóticos e comportamentais em demência (de longe o uso mais prevalente de Risperdal em

estabelecimentos para idosos atendidos pela Omnicare) devido a dados de segurança inadequados. Apesar do peso das investigações federal e estadual sobre as acusações relativas ao Risperdal, a diretoria da Johnson & Johnson recompensou Gorsky selecionando-o para ser o próximo diretor-executivo. É como em uma quadrilha: quanto maior o crime, mais alto na hierarquia.

## 8 A Merck pagou 670 milhões de dólares devido a fraude contra o Medicaid em 2007

A Merck não tinha pago os abatimentos apropriados ao Medicaid e a outros programas de atenção à saúde governamentais e também tinha pago propinas a médicos e hospitais para induzi-los a prescrever diversos medicamentos.<sup>51</sup> As acusações foram apresentadas em duas ações judiciais separadas arquivadas por delatores, e um deles receberia 68 milhões de dólares. De 1997 a 2001, a equipe de vendas da Merck usou cerca de 15 programas para induzir os médicos a prescreverem seus medicamentos. Esses programas consistiam fundamentalmente em pagamentos em excesso disfarçados como taxas por “treinamento”, “consultoria” ou “pesquisa de mercado” a médicos. O governo alegou que essas taxas eram propinas ilegais objetivando induzir a aquisição de medicamentos da Merck. A Merck concordou com um *Corporate Integrity Agreement*.

## 9 A Eli Lilly pagou mais de 1,4 bilhão de dólares por realizar comercialização ilegal em 2009

A Eli Lilly solicitou encerramento junto ao Departamento de Justiça referente a um amplo esquema de comercialização sem autorização de seu medicamento antipsicótico líder de vendas, Zyprexa (olanzapina), com vendas mundiais de quase 40 bilhões de dólares entre 1996 e 2009.<sup>52</sup> No encerramento, a Eli Lilly pagaria 800 milhões de dólares em penalidades cíveis e declarou-se culpada por acusações criminais, pagando uma multa adicional de 600 milhões de dólares. As acusações foram levantadas por seis delatores da Lilly, que compartilhariam cerca de 18% do que foi recuperado em nível federal e dos estados qualificados. Todos os delatores foram demitidos ou forçados, pela empresa, a renunciar. De acordo com a queixa, um representante de vendas tinha contatado a linha direta da empresa a respeito de práticas de vendas não éticas, mas não recebeu resposta alguma.

A Lilly comercializava com sucesso o Zyprexa para diversos usos não autorizados,

incluindo doença de Alzheimer, depressão e demência, em especial para crianças e idosos, embora os danos do medicamento sejam substanciais, levando a insuficiência cardíaca, pneumonia, ganho considerável de peso e diabetes. Os vendedores da Lilly agiam como pessoas no público que estavam interessadas no uso expandido do Zyprexa e faziam “perguntas plantadas” durante as palestras sobre uso não autorizado e audioconferências para médicos. Outra tática era que, ao conhecer o risco substancial de ganho de peso apresentado pelo Zyprexa, a empresa minimizou a conexão entre Zyprexa e ganho de peso em uma fita de vídeo amplamente divulgada intitulada *The Myth of Diabetes* [O Mito do Diabetes], que usava “estudos científicos de integridade questionável, bem como o relatório acidental de eventos adversos”. O acordo de encerramento incluiu um *Corporate Integrity Agreement*.

## 10 A Abbott pagou 1,5 bilhão de dólares por cometer fraude contra o Medicaid em 2012

A Abbott enfrentou as acusações de fraude contra o Medicaid por comercialização ilegal da empresa do medicamento para epilepsia Depakote (valproato); 84 milhões de dólares seriam pagos aos delatores.<sup>53,54</sup> A Abbott pagou 800 milhões de dólares em danos e penalidades cíveis para compensar o Medicaid, o Medicare e diversos programas federais de atenção à saúde por dano sofrido em consequência de sua conduta. A Abbott também confessou-se culpada de uma violação do *Food, Drug and Cosmetic Act* e concordou em pagar uma multa e sofrer confisco de 700 milhões de dólares.

Os estados alegaram que a Abbott promoveu a venda e a recomendação de Depakote para usos que não foram aprovados pela FDA como seguros e eficazes; os Laboratórios Abbott fizeram declarações falsas e enganosas sobre a segurança, a eficácia, a dosagem e o custo-efetividade do Depakote para alguns usos não aprovados; comercializaram imprópriamente o produto em lares de idosos para pacientes com demência, quando a empresa tinha interrompido um ensaio nesses pacientes por observar efeitos adversos aumentados, e pagou propinas para induzir os médicos e outros a prescreverem ou promoverem o medicamento. A Abbott ingressou em um *Corporate Integrity Agreement*.

## OS CRIMES SÃO REPETITIVOS

Minha pesquisa mostrou que o crime corporativo é comum e que os delitos são implacavelmente executados, com gritante desrespeito pelas mortes e outros danos sérios causados por eles. Você verá, no restante deste livro, que o crime corporativo mata as pessoas<sup>12</sup> e também envolve roubos expressivos do dinheiro dos contribuintes.

Era fácil encontrar outros crimes cometidos pelas mesmas 10 maiores empresas,<sup>24</sup> crimes cometidos fora dos Estados Unidos e crimes cometidos por outras empresas. Usei “fraude” em minhas buscas, mas poderia também ter usado “criminoso/a”, “ilegal”, “FBI”, “propina”, “improbidade”, “acordo”, “suborno”, “culpado/a” e “delito”, e teria encontrado muitos crimes adicionais recentes. Descreverei aqui alguns outros crimes e darei mais exemplos posteriormente.

Em 2007, a FDA enfrentou a Sanofi-Aventis por sua falta de ação em casos conhecidos de fraude durante um ensaio crucial de seu antibiótico Ketek (telitromicina).<sup>55</sup> A FDA tinha requerido esse ensaio após sua primeira revisão do medicamento e a empresa incluiu mais de 24 mil pacientes em apenas cinco meses ao recrutar mais de 1.800 médicos, muitos dos quais eram novatos em ensaios clínicos.<sup>56</sup>

A Sanofi-Aventis continuou a negar as acusações e não tomou providências, embora, de acordo com registros da empresa e testemunho de um ex-funcionário, a empresa estivesse ciente de dados fraudulentos. Um dos investigadores médicos foi condenado devido a fraude por inclusão de pacientes e falsificação de termos de consentimento e sentenciado a 57 meses de prisão. O sentenciado tinha incluído mais de 400 pacientes, com um pagamento de 400 dólares por paciente, e nenhum paciente tinha sido retirado do estudo ou foi perdido para acompanhamento, o que claramente é bom demais para ser verdade.

Depois de ter inspecionado outros nove locais que tinham incluído muitos pacientes, a FDA encaminhou três deles para investigações criminais.<sup>56</sup> No entanto, embora a FDA soubesse da improbidade, não mencionou qualquer problema com os dados em sua reunião do comitê consultivo, com o pretexto de que foram legalmente barrados pois havia uma investigação criminal.<sup>56</sup> Essa não é uma desculpa válida, pois poderiam ter

decidido apresentar nenhum dado desse ensaio ou adiado a reunião até que os problemas tivessem sido resolvidos.

Desconhecendo os problemas, o comitê votou 11 a 1 para recomendar a aprovação. Além disso, a FDA aceitou relatórios estrangeiros pós-comercialização como evidência de segurança, embora esses dados não controlados não fossem fidedignos e apesar de os investigadores criminais recomendarem à FDA examinar se a Sanofi-Aventis estava envolvida em fraude sistemática. A FDA não seguiu o conselho e exerceu pressões internas sobre seus cientistas para alterarem suas conclusões a favor do medicamento, o que, conforme veremos mais tarde, parecia ser prática-padrão na FDA.

A Sanofi-Aventis vangloriava-se de que o lançamento do Ketek foi o mais bem-sucedido de qualquer antibiótico na história. Entretanto, sete meses depois do lançamento, a primeira morte por insuficiência hepática foi relatada, seguindo-se mais casos. A FDA realizou uma reunião de emergência entre os “gerentes sênior” – que não incluía os responsáveis pela segurança – e anunciou que o medicamento era seguro, referindo-se ao estudo que a FDA sabia que era fraudulento!<sup>56</sup> Um mês mais tarde, um dos revisores do Ketek alertou a gerência sênior da FDA sobre as irregularidades, mas não foi tomada qualquer atitude substancial e, alguns meses depois, quando 23 casos de dano severo ao fígado e quatro mortes foram relatados, o Comissário Andrew Von Eschenbach, da FDA, proibiu os cientistas de discutirem o Ketek fora da agência. O FDA não rotulou de novo o Ketek para indicar sua hepatotoxicidade até 16 meses depois que o primeiro caso tornou-se público. A defesa da agência a tudo isso é uma leitura embaraçosa, muito similar à da indústria farmacêutica quando tenta defender o indefensável.<sup>57</sup>

Surpreendentemente, o Ketek ainda está disponível nos EUA, mas leva uma advertência em uma caixa negra e não é mais aprovado para doenças respiratórias moderadas, como sinusite. A informação oficial da FDA sobre o Ketek é tal que não entendo como qualquer médico ousaria utilizar o medicamento, mas a provável explicação é que os médicos não leem relatos de medicamentos individuais com 26 páginas e não conhecem a história por trás do Ketek.<sup>58</sup>

A AstraZeneca pagou 355 milhões de dólares em 2003 após reconhecer sua culpa por ter incentivado médicos a pedirem ilegalmente reembolsos ao Medicare para seu medicamento contra o câncer de próstata, o Zoladex (goserelina), e pagar propinas aos médicos para adquiri-lo.<sup>35</sup>

A Johnson & Johnson pagou mais de 75 milhões de dólares a autoridades do Reino Unido e dos EUA em 2009 para encerrar acusações de corrupção em três países europeus e no Iraque.<sup>59</sup> As acusações relacionavam-se a pagamento alegado de propina a médicos na Grécia, Polônia e Romênia para incentivá-los a usar os produtos da empresa e a administradores hospitalares na Polônia para aceitarem os contratos da empresa.

A Eli Lilly concordou em pagar 36 milhões de dólares em 2005 para encerrar acusações cíveis e criminais relacionadas à comercialização ilegal do Evista (raloxifeno, medicamento contra osteoporose) para a prevenção de câncer de mama e doença cardíaca em cartas enviadas por vendedores a médicos.<sup>60</sup> A empresa também tinha ocultado dados que mostravam um risco aumentado de câncer de ovário. A Eli Lilly ingressou em um *Corporate Integrity Agreement*.

Em 2001, a TAP Pharmaceuticals, uma parceria da Abbott e da Takeda, pagou 875 milhões de dólares, admitiu culpa por acusações criminais de fraude por induzir médicos a cobrarem do governo medicamentos que a empresa lhes oferecia gratuitamente ou a preço reduzido.<sup>18,61,62</sup> Em 2003, a Abbott fez um acordo de 622 milhões de dólares para encerrar uma investigação sobre práticas de vendas de líquidos para alimentação de pessoas gravemente doentes.<sup>61</sup> A Abbott dava os tubos e as bombas para fornecer o alimento líquido diretamente ao trato digestivo do paciente em troca de grandes encomendas dos líquidos.

Às vezes, muitos crimes estavam listados nas primeiras 10 ocorrências em minhas buscas no Google para a mesma empresa. A GlaxoSmithKline, por exemplo, teve uma fábrica fechada em Porto Rico em 2009 porque produzia medicamentos com defeito.<sup>63</sup> A fábrica tinha enviado lotes de Paxil (paroxetina) contendo duas doses diferentes e tinha misturado medicamentos diferentes, como Avandia (rosiglitazona) com Tagamet (cimetidina) e Paxil. A Glaxo assumiu a culpa por delito de fraude e foi multada em 750 milhões de dólares, 96 milhões de dólares dos quais iriam para a delatora, a gerente

global de garantia de qualidade da empresa, cujos interesses documentados foram ignorados pelo gerente sênior que a demitiu.<sup>64</sup> A Glaxo também mentiu aos investigadores federais sobre os problemas, apesar de farmacêuticos telefonarem diretamente para a fábrica quando os pacientes apareciam com comprimidos de cores diferentes. Ao declarar-se culpada pelo delito, a Glaxo admitiu que tinha distribuído medicamentos adulterados, mas a empresa mentiu ao público quando indicou que foi voluntariamente à FDA em 2002 devido a preocupações com segurança sobre a fábrica e quando disse que “A fábrica foi fechada em 2009 devido a uma demanda decrescente para os medicamentos lá fabricados.” Campeões de vendas como Avandia, Paxil e Tagamet não podiam ser considerados em demanda decrescente.

Em 2003, a Glaxo assinou um *Corporate Integrity Agreement* e pagou 88 milhões de dólares em uma penalidade cível por cobrar em excesso do Medicaid pelo Paxil e pelo *spray* nasal para alergia Flonase (fluticasona);<sup>65</sup> em 2003, a empresa enfrentou uma demanda de 7,8 bilhões de dólares em impostos e juros retroativos, a mais elevada na história da Receita Federal dos EUA ;<sup>65</sup> em 2004, a polícia financeira italiana acusou mais de 4 mil médicos e 73 funcionários da Glaxo de corrupção, um esquema de 228 milhões de euros envolvendo dinheiro vivo e outros benefícios para convencer os médicos a usarem os produtos da empresa, mais seriamente com relação a medicamentos contra o câncer;<sup>66</sup> e em 2006, a empresa encerrou um litígio tributário ao aceitar pagar 3,1 bilhões de dólares por um caso referente a “transferência de preço” intraempresa.<sup>65</sup>

Alguns crimes consistem em manter fabricantes de genéricos fora do mercado quando a patente expira, e a GlaxoSmithKline também esteve envolvida em atividades como essa.<sup>67</sup> Em 2004, a empresa aceitou pagar 175 milhões de dólares para encerrar uma ação judicial argumentando que bloqueou formas genéricas mais baratas de Relafen (nabumetona, um AINE), em violação de leis antitruste, e esperava-se que a empresa pagasse 406 milhões de dólares para cobrir reclamações encerradas e pendentes ligadas ao Relafen. Em 2006, a Glaxo pagou 14 milhões de dólares para resolver acusações de que programas de governos estaduais pagavam preços inflados por Paxil porque a empresa realizava fraude de patente, em violações antitruste e em litígio para manter um monopólio e bloquear a entrada no mercado de versões genéricas.<sup>65</sup>

Nos Estados Unidos, os genéricos podem ser mantidos fora do mercado por anos, mesmo legalmente. Uma empresa pode entrar com uma ação judicial contra um concorrente genérico declarando que quebrou alguma outra patente e, independentemente de quão ridícula seja a queixa, a aprovação do medicamento genérico pela FDA é postergada de forma automática por 30 meses. Em um programa de ensino para executivos sênior e advogados da indústria, um dos itens da pauta era “Como usar um intervalo de 30 meses para cada contestação de genérico.”<sup>68</sup> Dessa maneira, a Glaxo conseguiu estender sua exclusividade para seu medicamento antidepressivo mais bem vendido, Paxil, em mais cinco anos!<sup>69</sup>

Os truques dos advogados também são um grande problema na Europa. Em 2008, um relatório da Comissão Europeia estimou que as táticas legais das empresas para manter os genéricos fora do mercado tinham custado à União Europeia 3 bilhões de euros em apenas oito anos.<sup>70</sup> Uma ilustração de como nossas leis de patente estão doentes foi fornecida por um caso em que uma empresa tinha preenchido 1.300 patentes para um único medicamento.

Devo mencionar também alguns exemplos recentes de empresas de medicamentos e de equipamentos que não estão entre as 10 líderes. A Bristol-Myers Squibb concordou, em 2007, em pagar mais de 515 milhões de dólares para encerrar acusações de comercialização ilegal e práticas fraudulentas de fixação de preços envolvendo pagamentos a médicos para induzi-los a usar os medicamentos da empresa, também por uso sem autorização.<sup>71</sup> Em 2003, a Bristol-Myers Squibb pagou 670 milhões de dólares para encerrar acusações antitruste que envolviam forçar pacientes com câncer e outros a pagar centenas de milhões de dólares a mais por medicamentos importantes e muitas vezes imprescindíveis.<sup>72,73</sup> A Comissão Federal de Comércio acusou a empresa de um padrão de bloqueio ilegal da entrada de concorrentes genéricos com uma década de duração, ludibriando o escritório de patentes ao submeter queixas fraudulentas e oferecendo a um concorrente uma propina de 72 milhões de dólares para não comercializar seu medicamento genérico.<sup>73</sup>

Em 2013, a Comissão Europeia impôs uma multa de 94 milhões de euros a Lundbeck e multas totalizando 52 milhões de euros a diversos produtores do citalopram genérico (Cipramil), que, em troca de dinheiro vivo, tinham concordado com a Lundbeck, em 2002, em retardar a entrada no mercado do antidepressivo, o que foi

considerado violação às regras antitruste da União Europeia.<sup>74</sup> A Lundbeck também tinha adquirido o estoque de genéricos com a única finalidade de destruí-lo.

Em 2006, em uma ação judicial de um delator, foi relatado que a Medtronic tinha gasto pelo menos 50 milhões de dólares em pagamentos a importantes cirurgiões ortopedistas da coluna ao longo de cerca de quatro anos.<sup>75</sup> De acordo com Departamento de Justiça dos EUA, a Medtronic pagou aos médicos entre 1 e 2 mil dólares por paciente que tivesse implantado um dos dispositivos da empresa.<sup>76</sup> Um cirurgião, que ganhou quase 700 mil dólares em taxas por nove meses de consultoria da Medtronic, declarou que suas taxas eram compensação pelo tempo gasto longe de sua família e seu consultório.<sup>75</sup> A ação judicial dizia que a Medtronic realizou conferências médicas nas quais o principal objetivo era “induzir o médico, com todos os meios financeiros necessários”, a usar seus dispositivos.

A Medtronic acompanhava de perto o uso de seus dispositivos pelos médicos que assistiam às conferências, escolhendo alguns para “atenção especial”. Um ex-presidente da Academia Americana de Cirurgiões Ortopedistas observou que a quantidade de dinheiro era astronômica (o custo dos componentes envolvidos na cirurgia típica de fusão para a coluna lombar era em torno de 13 mil dólares) e que os fabricantes conheciam os volumes de utilização do dispositivo que esses cirurgiões têm. O programa de suborno envolvia atividades pitorescas, como levar os médicos ao PlatinumPlus, um clube de *strip-tease* em Memphis, disfarçando as despesas como uma noite no balé.

Em 2007, cinco fabricantes de prótese de quadril e joelho, Zimmer, DePuy Orthopaedics, Biomet, Smith & Nephew e Stryker Orthopedics, encerraram uma ação junto ao governo federal dos EUA depois de terem admitido que pagavam aos cirurgiões entre dezenas e centenas de milhares de dólares por ano em “taxas de consultoria” para usarem seus dispositivos.<sup>77</sup>

Em 2006, a Serono Laboratories reconheceu a culpa por dois enquadramentos de conspiração e aceitou pagar 704 milhões de dólares para encerrar acusações criminais por ter se engajado em um elaborado esquema de propina para incentivar as vendas de seu medicamento para Aids, Serostim (somatotropina recombinante de DNA).<sup>78</sup>

Em 2004, a Schering-Plough aceitou um acordo de 346 milhões de dólares por propinas; a Bayer pagou 257 milhões de dólares, e a GlaxoSmithKline, 87 milhões para encerrar acusações similares.<sup>79</sup> Outras empresas envolvidas foram a AstraZeneca, a Dey, a Pfizer e a TAP Pharmaceuticals.<sup>80</sup>

Em 2007, a Purdue Pharma e seu presidente, um alto advogado e o ex-diretor médico executivo tiveram que pagar um total de 635 milhões de dólares em multas por declarar que o OxyContin (oxicodona, medicamento similar à morfina) causava menos dependência, era menos sujeito a abuso e menos provável de causar sintomas de abstinência do que outros opiáceos. A empresa admitiu que tinha mentido a médicos e pacientes sobre os riscos para impulsionar as vendas.<sup>81</sup> O medicamento tornou-se muito popular entre abusadores de medicamentos e transformou-se no medicamento líder em abuso sob o apelido de “heroína caipira”.<sup>82</sup> Ele matou um grande número de pessoas. Na Austrália, muitas das pessoas que morreram não abusavam do medicamento, mas eram indivíduos que acidentalmente haviam ingerido sobredose.<sup>83</sup> O chefe do Centro de Dependência e Abuso de Substâncias dos EUA declarou:<sup>84</sup>

“Acho que essas pessoas são traficantes de drogas, da mesma forma que os traficantes de drogas das ruas... é ultrajante que tais pessoas empurrem esse medicamento, tão criador de dependência quanto sabiam que era, no mercado e que, de fato, prejudicou milhões de indivíduos inocentes.”

Três altos executivos foram excluídos de negócios governamentais por 12 anos.<sup>83</sup> A Purdue treinava seus vendedores para dizerem aos médicos que o risco de dependência era menor do que 1%, o que não é verdadeiro, porque o risco é similar ao de outros opioides.<sup>82</sup>

A Purdue doou ao Massachusetts General Hospital, em Boston, 3 milhões de dólares para ter seu centro de dor rebatizado como MGH Purdue Pharma Pain Center.<sup>18</sup> O acordo também incluía que os especialistas em dor no hospital deveriam usar o “currículo desenhado pela Purdue que foi escrito, em parte, para incentivar médicos e farmacêuticos prudentes a prescreverem analgésicos como o OxyContin.” Corrupção total.

Na Dinamarca, o OxyContin também foi promovido de maneira muito agressiva, tanto que se tornou um tópico comum de conversa mesmo entre médicos que raras vezes

usavam medicamentos similares à morfina. Os vendedores eram como moscas tsé-tsé voando atrás de tudo que se movesse usando um jaleco branco. O medicamento é muito caro e não oferece qualquer vantagem sobre alternativas muito mais baratas, mas mesmo assim foi necessário que o comitê de medicamentos em meu próprio hospital banisse totalmente o medicamento, de modo que os médicos não pudessem mais requisitá-lo na farmácia.

Os crimes são tão disseminados, repetitivos e variados que a conclusão inescapável é que são cometidos de forma deliberada, pois o crime compensa. As empresas enxergam as multas como uma despesa de *marketing* e continuam com suas atividades ilegais, como se nada tivesse acontecido.

Também é importante observar que muitos dos crimes seriam impossíveis de cometer se os médicos não estivessem dispostos a participar deles. Os médicos são cúmplices dos crimes quando aceitam propinas e envolvem-se em outros tipos de corrupção, muitas vezes em relação à comercialização ilegal. É curioso que os médicos consigam sair impunes ao serem pagos pelas empresas para fazerem exatamente isso. Quando os medicamentos são comercializados para uso não aprovado, não sabemos se são eficazes ou se são demasiadamente prejudiciais, por exemplo, se forem usados em crianças. Essa prática foi, portanto, descrita como usar os cidadãos como cobaias<sup>85</sup> em grande escala sem seu consentimento informado.

Mesmo quando os médicos usam medicamentos apenas para indicações aprovadas, os crimes têm consequências para seus pacientes. Os médicos têm acesso apenas a informações selecionadas e manipuladas<sup>16-22,42</sup> e acreditam, portanto, que os medicamentos sejam muito mais eficazes e seguros do que na verdade são. Assim, tanto a comercialização legal como ilegal conduzem ao sobretreamento significativo da população e a muitos danos que poderiam ter sido evitados.

Muitos crimes envolvem corrupção em grande escala de médicos que recebem dinheiro para serem induzidos a prescrever medicamentos que muitas vezes são 10 ou 20 vezes mais caros do que os mais antigos que são igualmente bons e, às vezes, até melhores. O Escritório do Inspetor Geral do Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA advertiu que, como muitas das práticas existentes que envolvem presentes e pagamentos a médicos pretendem influenciar sua prescrição, elas podem

violam as leis federais antipropina.<sup>69</sup> Infelizmente, a única organização que parece ter levado o aviso a sério é a Associação Americana de Estudantes de Medicina, que votou por um banimento total da aceitação de quaisquer presentes e favores a estudantes de medicina.<sup>69</sup>

## É CRIME ORGANIZADO

Em 2004-5, o Comitê de Saúde da Câmara Britânica dos Comuns examinou a indústria de medicamentos em detalhes<sup>17</sup> e descobriu que sua influência era enorme e fora de controle.<sup>86</sup> Descobriram uma indústria que compra influência sobre médicos, instituições de caridade, grupos de pacientes, jornalistas e políticos, e cuja regulação é fraca ou ambígua, às vezes.<sup>87</sup> Além disso, o Departamento de Saúde não é apenas responsável pelo serviço nacional de saúde, mas também por representar os interesses da indústria farmacêutica. O relatório do comitê deixou claro que reduzir a influência da indústria seria bom para todos, inclusive para a própria indústria, que poderia concentrar-se no desenvolvimento de novos medicamentos em vez de corromper médicos, organizações de pacientes e outros.<sup>88</sup> O relatório também dizia que necessitamos de uma indústria que seja conduzida pelos valores de seus cientistas, não pela equipe de comercialização, e o comitê estava particularmente preocupado com a crescente medicalização, isso é, a crença de que cada problema requer um comprimido.

Não obstante, o governo britânico não fez nada em resposta ao maldito relatório do Comitê de Saúde, provavelmente porque a indústria farmacêutica britânica é a terceira atividade mais lucrativa, atrás do turismo e das finanças.<sup>88</sup> Depois de terem sido mostradas evidências inequívocas e importantes da influência insalubre da indústria na saúde pública, autoridades governamentais declararam que não havia qualquer evidência da influência insalubre da indústria na saúde pública!<sup>89</sup>

O Departamento de Saúde defendeu a indústria, citando seu saldo comercial positivo de mais de 3 bilhões de euros, e argumentou que os representantes da empresa farmacêutica esta vam fornecendo boas informações aos médicos. Até mesmo defendeu os números crescentes de prescrições para antidepressivos, embora isso seja indefensável, conforme explicarei no Capítulo 17. Supostos excessos promocionais foram descartados com o argumento de que os mecanismos apropriados estavam funcionando. Isso é o que Ben Goldacre chama de “falsas correções”.<sup>90</sup> Repetidamente o público recebe falsas garantias de que o problema foi resolvido.

Quando questionado diretamente se o departamento compreendia que havia um conflito fundamental entre a necessidade de lucro pela indústria e a responsabilidade governamental pela saúde pública, a resposta foi que o “relacionamento de parceiros”

entre governo e indústria “traz muitos ganhos e muitos remédios inovadores ... com enorme impacto sobre desfechos em saúde”.

Estou sem palavras. Com uma atitude governamental de negação total, é esperado que o crime floresça na indústria de medicamentos e espalhe-se como erva daninha.

O cerne da Lei para o Controle do Crime Organizado dos EUA de 1970 é o Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act [Lei das Organizações Corruptas e Influenciadas por Atividades Ilegais] (RICO).<sup>91</sup> Atividades ilegais compreendem o ato de cometer determinado tipo de delito mais de uma vez. A lista de delitos que constituem atividades ilegais inclui extorsão, fraude, crimes federais ligados a drogas, suborno, peculato, obstrução da justiça, obstrução do cumprimento da lei, manipulação de testemunhas e corrupção política. As grandes empresas farmacêuticas fazem tanto disso, o tempo todo, que não pode haver qualquer dúvida de que seu modelo do negócio preenche os critérios para crime organizado.

Um ex-vice-presidente global de *marketing* da Pfizer, que tornou-se delator quando a empresa não escutou suas queixas sobre comercialização ilegal,<sup>5</sup> tem uma posição semelhante:<sup>92</sup>

É assustador quantas similaridades existem entre essa indústria e as quadrilhas criminosas. As quadrilhas produzem quantidades obscenas do dinheiro, assim como essa indústria. Os efeitos colaterais do crime organizado são matanças e mortes, e os efeitos colaterais são os mesmos nessa indústria. As quadrilhas subornam políticos e outros, e assim faz a indústria farmacêutica... A diferença é que todas essas pessoas na indústria farmacêutica se enxergam – bem, eu diria 99 por cento, de qualquer maneira – se enxergam como cidadãos cumpridores da lei, não como cidadãos que assaltariam um banco... No entanto, quando se juntam como um grupo e controlam essas corporações, algo parece acontecer... aos bons cidadãos em outras circunstâncias quando fazem parte de um corporação. É quase como quando você tem atrocidades de guerra; as pessoas fazem coisas que você não pensa que são capazes de fazer. Quando você está em um grupo, as pessoas podem fazer coisas que, de outra maneira, não fariam, porque o grupo pode validar como certo o que você está fazendo.

Quando um crime levou à morte milhares de pessoas, devemos encará-lo como um crime contra a humanidade. Não deve fazer diferença para nossa percepção de delito se foram mortos por armas ou por comprimidos. Porém, até recentemente, havia uma notável complacência até mesmo com crimes letais. Isso pode estar perto de mudar, pelo menos nos Estados Unidos. Em 2010, o Departamento de Justiça condenou um ex-vice-presidente da GlaxoSmithKline.<sup>34</sup>

Uma das respostas-padrão da indústria farmacêutica quando os escândalos são revelados na mídia é que suas práticas mudaram radicalmente desde que os crimes foram cometidos. Isso não é verdadeiro; de fato, os crimes estão *aumentando* de forma aguda. De acordo com o Grupo de Pesquisa em Saúde da *Public Citizen*, três quartos dos 165 encerramentos de processo compreendendo 20 bilhões de dólares em penalidades durante o intervalo de 20 anos, de 1991 a 2010, ocorreram apenas nos cinco últimos anos daquele período.<sup>93</sup> Uma atualização mostrou que em apenas 21 meses, até julho de 2012, 10 bilhões de dólares adicionais em acordos foram alcançados.<sup>94</sup>

Ao contrário da indústria farmacêutica, os médicos não prejudicam seus pacientes deliberadamente. E quando causam dano, seja por acidente, falta do conhecimento ou negligência, prejudicam apenas um paciente de cada vez. Como as ações de executivos sênior na indústria de medicamentos têm o potencial de prejudicar milhares ou milhões de pessoas, seus padrões éticos devem ser muito mais elevados do que aqueles dos médicos, e a informação que fornecem sobre seus medicamentos deve ser tão verídica quanto possível depois de exame meticoloso e honesto dos dados. Nada disso é o caso, e quando os jornalistas perguntam-me o que eu penso dos padrões éticos da indústria farmacêutica, com frequência faço piada sobre isso e digo que não tenho resposta alguma, pois não posso descrever o que não existe. O único padrão da indústria é o dinheiro e a quantidade de dinheiro que você ganha para a empresa decide o quão bom você é. Há muitas pessoas decentes e honestas na indústria de medicamentos, no entanto aqueles que chegam ao topo foram descritas como “bastardos implacáveis” pelo criminologista John Braithwaite, que entrevistou muitos deles.<sup>12</sup> Nos Estados Unidos, as grandes empresas farmacêuticas superam todas as demais indústrias em termos de crimes. Elas têm mais do que o triplo de violações sérias ou moderadas à lei que outras empresas, e esse recorde é mantido mesmo após ajuste por tamanho da empresa.<sup>12,61</sup> As

grandes empresas farmacêuticas também têm um recorde pior do que outras empresas para suborno e corrupção internacional e para negligência criminosa na fabricação insegura de medicamentos.<sup>12</sup> Em um período de cinco anos, de 1966 a 1971, a FDA recolheu 1.935 produtos medicamentosos, 806 devido a contaminação ou adulteração, 752 devido a sub ou superpotência e 377 devido a rótulos misturados.<sup>61</sup>

O suborno é rotineiro e envolve grandes quantidades de dinheiro. Quase todos os tipos de pessoas que podem afetar os interesses da indústria foram subornados: médicos, administradores de hospital, ministros de Estado, inspetores de saúde, autoridades alfandegárias, avaliadores de tributação, autoridades de registro de medicamentos, inspetores de fábrica, autoridades para definição de preço e partidos políticos. Na América Latina, cargos como ministros da saúde são avidamente procurados, pois esses ministros são quase invariavelmente ricos com a riqueza proveniente da indústria de medicamentos.<sup>12</sup>

No começo deste capítulo, perguntei se estamos enxergando uma ou outra maçã podre solitária ou se o cesto todo está cheio delas. O que estamos vendo é crime organizado em uma indústria que está completamente errada.

# REFERÊNCIAS

1. Disponível *on-line* em: [http://en.wikiquote.org/wiki/William\\_Osler](http://en.wikiquote.org/wiki/William_Osler) (acessado: 30 ago. 2012).
2. Kelton E. More drug companies to pay billions for fraud, join the “dishonor roll” after Abbott settlement. *Forbes*. 10 maio 2012.
3. PhRMA *Code on Interactions with Healthcare Professionals – Signatory Companies*. Disponível *on-line* em: [www.phrma.org/sites/default/files/108/signatory\\_companies\\_phrma\\_code\\_061112.pdf](http://www.phrma.org/sites/default/files/108/signatory_companies_phrma_code_061112.pdf) (acessado: 25 jun. 2012).
4. Advertisement for Philip Morris International. *Berlingske*. 14 mar. 2004.
5. Rost P. *The Whistleblower: confessions of a healthcare hitman*. New York: Soft Skull Press; 2006.
6. Rockoff JD, Matthews CM. Pfizer settles federal bribery investigation. *Wall Street Journal*. 2012 Aug 7.
7. Reuters. Factbox – *The 20 largest pharmaceutical companies*. 26 mar. 2010.
8. Corporate Crime in the “90s: the top 100 corporate criminals of the 1990s. *Multinational Monitor*. 1999 July/August; **20**(7, 8).
9. Barboza D. Tearing down the facade of “Vitamins Inc.”. *New York Times*. 10 out. 1999.
10. *F. Hoffmann-La Roche and BASF Agree to Pay Record Criminal Fines for Participating in International Vitamin Cartel*. US Department of Justice. 20 maio 1999.
11. Mathiason N. Blowing the final whistle. *The Guardian*. 25 nov. 2001.
12. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
13. Bobst EH. *Bobst: the autobiography of a pharmaceutical pioneer*. New York: David McKay Company; 1973.
14. Bruun K. International drug control and the pharmaceutical industry. In: Cooperstock R, editor. *Social Aspects of the Medical Use of Psychotropic Drugs*. Toronto: Addiction Research Foundation of Ontario. Papers presented at the International Symposium on Alcohol and Drug Research; 1973. Department of National Health and Welfare; 1974.
15. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin reuptake inhibitors. *Addiction*. 2012; **107**: 900–8.
16. Healy D. *Let Them Eat Prozac*. New York: New York University Press; 2004.
17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry*. Fourth Report of Session 2004–05. Disponível *on-line* em: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) (acessado: 26 abr. 2005).
18. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine*. New York: Harper Collins; 2004.
19. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.

20. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
21. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
22. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
23. Gøtzsche PC. Big pharma often commits corporate crime, and this must be stopped. *BMJ*. 2012; **345**: e8462.
24. Gøtzsche PC. Corporate crime in the pharmaceutical industry is common, serious and repetitive. Disponível *on-line* em: [www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf](http://www.cochrane.dk/research/corporatecrime/Corporate-crime-long-version.pdf) (acessado: 20 dez. 2012).
25. Pfizer agrees record fraud fine. BBC News. 2 set. 2009.
26. Tanne JH. Pfizer pays record fine for off-label promotion of four drugs. *BMJ*. 2009; **339**: b3657.
27. Evans D. Big pharma's crime spree. *Bloomberg Markets*. 2009 Dec: 72–86.
28. United States Department of Justice. *Novartis Pharmaceuticals Corp. to Pay More than \$420 million to Resolve Off-Label Promotion and Kickback Allegations*. 30 set. 2010.
29. SourceWatch. *Sanofi-Aventis*. 2011 Jan 23. Disponível *on-line* em: [www.sourcewatch.org/index.php?title=Sanofi-Aventis](http://www.sourcewatch.org/index.php?title=Sanofi-Aventis) (acessado: 19 jun. 2012).
30. Aventis to pay \$95 million to settle fraud charge. AFP. 28 maio 2009.
31. Rabiner S. Glaxo \$3B fine largest healthcare fraud settlement in history? *FindLaw*. 10 nov. 2011.
32. United States Department of Justice. *GlaxoSmithKline to Plead Guilty and Pay \$3 billion to Resolve Fraud Allegations and Failure to Report Safety Data*. 2 jul. 2012.
33. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo agrees to pay \$3 billion in fraud settlement. *New York Times*. 2 jul. 2012.
34. Wilson D. Ex-Glaxo executive is charged in drug fraud. *New York Times*. 9 nov. 2010.
35. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. ABC News. 27 abr. 2010.
36. Tanne JH. AstraZeneca pays \$520m fine for off-label marketing. *BMJ*. 2010; **340**: c2380.
37. Doshi P. Neuraminidase inhibitors: the story behind the Cochrane review. *BMJ*. 2009; **339**: b5164.
38. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ*. 2009; **339**: b5387.
39. Cohen D, Carter P. WHO and the pandemic flu "conspiracies". *BMJ*. 2012; **340**: c2912.
40. Willman D. Relenza: official asks if one day less of flu is worth it. *Los Angeles Times*. 20 dez. 2000.
41. Epstein H. Flu warning: beware the drug companies! *New York Review of Books*. 11 abr. 2001.
42. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, et al. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; **1**: CD008965.
43. Rennie D. Guarding the guardians: a conference on editorial peer review. *JAMA*. 1986; **256**: 2391–2.
44. Doshi P, Jefferson T, Del Mar C. The imperative to share clinical study reports: recommendations from the Tamiflu experience. *PLoS Med*. 2012; **9**: e1001201.

45. O'Dowd A. Response to swine flu was "unjustified", says Council of Europe. *BMJ*. 2012; **340**: c3033.
46. Gøtzsche PC. European governments should sue Roche and prescribers should boycott its drugs. *BMJ*. 2012; **345**: e7689.
47. Cohen D. Search for evidence goes on. *BMJ*. 2012; **344**: e458.
48. Ark. judge fines Johnson & Johnson more than \$1.1B in Risperdal case. CBS/AP. 11 abr. 2012.
49. Harris G. Research center tied to drug company. *New York Times*. 25 nov. 2008.
50. Kelton E. J&J needs a cure: new CEO allegedly had links to fraud. *Forbes*. 17 abr. 2012.
51. Silverman E. Merck to pay \$670 million over Medicaid fraud. *Pharmalot*. 7 fev. 2008.
52. Reuters. The largest pharma fraud whistleblower case in U.S. history totaling \$1.4 billion. 15 jan. 2009.
53. Anonymous. Abbott Labs to pay \$1.5 billion more for Medicaid fraud. 2012 May 8. Disponível *on-line* em: <http://somed.com/news/headlines/2012/15451.shtml> (acessado: 19 jun. 2012).
54. Roehr B. Abbott pays \$1.6bn for promoting off label use of valproic acid. *BMJ*. 2012; **344**: e3343.
55. Barnes K. Sanofi slammed by FDA over failure to act on Ketek fraud. *Outsourcing*. 25 out. 2007.
56. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med*. 2007; **356**: 1601–4.
57. Soreth J, Cox E, Kweder S, *et al.* Ketek – the FDA perspective. *N Engl J Med*. 2007; **356**: 1675–6.
58. Ketek Official FDA information, side effects and uses. Disponível *on-line* em: [www.drugs.com/pro/ketek.html](http://www.drugs.com/pro/ketek.html) (acessado: 18 nov. 2012).
59. Russell J. Johnson & Johnson feels pain of \$75m bribery fines. *The Telegraph*. 9 abr. 2011.
60. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet*. Disponível *on-line* em: [www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2](http://www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2) (acessado: 28 jun. 2012).
61. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime*. New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
62. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times*. 27 jun. 2004.
63. Lane C. Bad medicine: GlaxoSmithKline's fraud and gross negligence. *Psychology Today*. 7 jan. 2011.
64. Silverman E. Glaxo to pay \$750M for manufacturing fraud. *Pharmalot*. 26 out. 2010.
65. Wikipedia. GlaxoSmithKline. Disponível *on-line* em: <http://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline> (acessado: 20 jun. 2012).
66. Carpenter G. Italian doctors face charges over GSK incentive scheme. Over 4000 doctors are alleged to have received cash, gifts, and prizes to encourage them to prescribe GSK products. *Lancet*. 2004; **363**: 1873.
67. Company news; drug maker agrees to pay \$175 million in lawsuit. *New York Times*. 7 fev. 2004.
68. Prescription generics & patent management. *Strategies in the Pharmaceutical Industry 2004*. 29 nov. 2004.
69. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
70. Jack A. Legal tactics to delay launch of generic drugs cost Europe €3bn. *BMJ*. 2008; **337**: 1311.
71. Tanne JH. Bristol-Myers Squibb made to pay \$515 m to settle US law suits. *BMJ*. 2007; **335**: 742–3.

72. Anonymous. Bristol-Myers will settle antitrust charges by U.S. *New York Times*. 8 mar. 2003.
73. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
74. European Commission. *Antitrust: Commission fines Lundbeck and other pharma companies for delaying market entry of generic medicines*. Press release. 19 jun. 2013.
75. Abelson R. Whistle-blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times*. 24 jan. 2006.
76. Poses RM. Medtronic settles, yet again. Blog post. *Health Care Renewal*. 2011 Dec 15. Disponível on-line em: <http://hcrenewal.blogspot.co.nz/2011/12/medtronic-settles-yet-again.html> (acessado: 10 jul. 2013).
77. Tanne JH. US companies are fined for payments to surgeons. *BMJ*. 2007; **335**: 1065.
78. Harris G, Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times*. 28 jan. 2006.
79. Abelson R. How Schering manipulated drug prices and Medicaid. *New York Times*. 31 jul. 2004.
80. Harris G. Drug makers settled 7 suits by whistle-blowers, group says. *New York Times*. 6 nov. 2003.
81. OxyContin's deception costs firm \$634M. CBS News. 10 maio 2007.
82. Zee A van. The promotion and marketing of OxyContin: commercial triumph, public health tragedy. *Am J Publ Health*. 2009; **99**: 221–7.
83. Wordsworth M. Deadly epidemic fears over common painkiller. ABC News. 14 nov. 2012.
84. Kendall B. Court backs crackdown on drug officials. *Wall Street Journal*. 27 jul. 2010.
85. Tansey B. Huge penalty in drug fraud: Pfizer settles felony case in Neurontin off-label promotion. *San Francisco Chronicle*. 14 maio 2004.
86. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; **367**: 97–8.
87. Ferner RE. The influence of big pharma. *BMJ*. 2005; **330**: 857–8.
88. Smith R. Curbing the influence of the drug industry: a British view. *PLoS Med*. 2005; **2**: e241.
89. Moynihan R. Officials reject claims of drug industry's influence. *BMJ*. 2004; **329**: 641.
90. Goldacre B. *Bad Pharma*. London: Fourth Estate; 2012.
91. Free Online Law Dictionary. Organized crime. Disponível on-line em: <http://legal-dictionary.thefreedictionary.com/Organized+Crime> (acessado: 2 dez. 2012).
92. Peter Rost. Blog. Disponível on-line em: <http://peterrost.blogspot.dk> (acessado: 26 jun. 2012).
93. Almashat S, Preston C, Waterman T, et al. Rapidly increasing criminal and civil monetary penalties against the pharmaceutical industry: 1991 to 2010. *Public Citizen*. 16 dez. 2010.
94. Almashat S, Wolfe S. Pharmaceutical industry criminal and civil penalties: an update. *Public Citizen*. 27 set. 2012.

---

1 Nota de R.T.: Em geral, programas de atenção à saúde que fornecem medicamentos, como, nesse caso, para a

epilepsia, exigem que o paciente apresente uma declaração de que tem mesmo aquela doença. Nesse caso, médicos prescreviam o medicamento para outra finalidade, mas forneciam aos pacientes uma declaração dizendo que eram portadores de epilepsia para que os mesmos pudessem obter a medicação pelo programa.





# Poucos pacientes beneficiam-se dos medicamentos que ingerem

Tenho certeza de que essa afirmativa surpreenderá muitos pacientes que religiosamente tomam seus medicamentos todos os dias, portanto explicarei com algum detalhamento por que está correta, usando a depressão como um exemplo.

Se tratarmos pacientes com depressão na atenção primária com um medicamento antidepressivo durante seis semanas, cerca de 60% deles irão melhorar.<sup>1</sup> Isso parece um bom efeito. Entretanto, se tratarmos os pacientes com um placebo cegado que parece exatamente igual ao comprimido ativo, 50% deles irão melhorar. A maioria dos médicos interpreta isso como um grande efeito placebo, mas não é possível interpretar o resultado dessa maneira. Se não tratarmos os pacientes, mas os virmos outra vez depois de seis semanas, muitos deles também terão melhorado. Chamamos isso de remissão espontânea da doença ou seu curso natural.

É importante estar ciente desses aspectos. No meu centro, fazemos pesquisa sobre medicamentos antidepressivos e, muitas vezes, expliquei à mídia que a maioria dos pacientes não se beneficia de seu tratamento. Importantes psiquiatras têm contra-argumentado que, embora o efeito seja modesto, os pacientes beneficiar-se-ão do que chamam erroneamente de “efeito placebo”, que exageraram em ser em torno de 70%.

Assim, há três razões principais pelas quais um paciente pode sentir-se melhor depois de ter sido tratado com um medicamento: o efeito do medicamento, o efeito placebo e o curso natural da doença. Se desejarmos estudar o efeito da oferta de placebo aos pacientes, precisamos examinar os ensaios em que alguns dos pacientes são randomizados para placebo e outros para nenhum tratamento. Um de meus colegas, Asbjørn Hróbjartsson, identificou 130 ensaios desse tipo em 2001, a maioria dos quais tinha um terceiro grupo de pacientes que recebia uma intervenção ativa, muitas vezes de aparência similar ao placebo. Contrariamente à crença prevalente de que os placebos têm grandes efeitos, descobrimos – para nossa grande surpresa – que o placebo poderia

ter um possível efeito pequeno sobre a dor, mas não poderíamos excluir a possibilidade de que esse resultado era causado por viés, e não pelo placebo.<sup>2</sup>

O viés que mencionamos ocorre porque não é possível cegar os pacientes para o fato de que não estão recebendo tratamento. Logo, esses pacientes podem ter se desapontado e tendem a relatar menos melhora do que ocorreu realmente, por exemplo, em sua depressão ou dor. De forma inversa, os pacientes sob placebo podem tender a exagerar a melhora, particularmente em ensaios de três braços em que não sabem o que estão usando, mas esperam estar recebendo o tratamento ativo em vez de placebo.

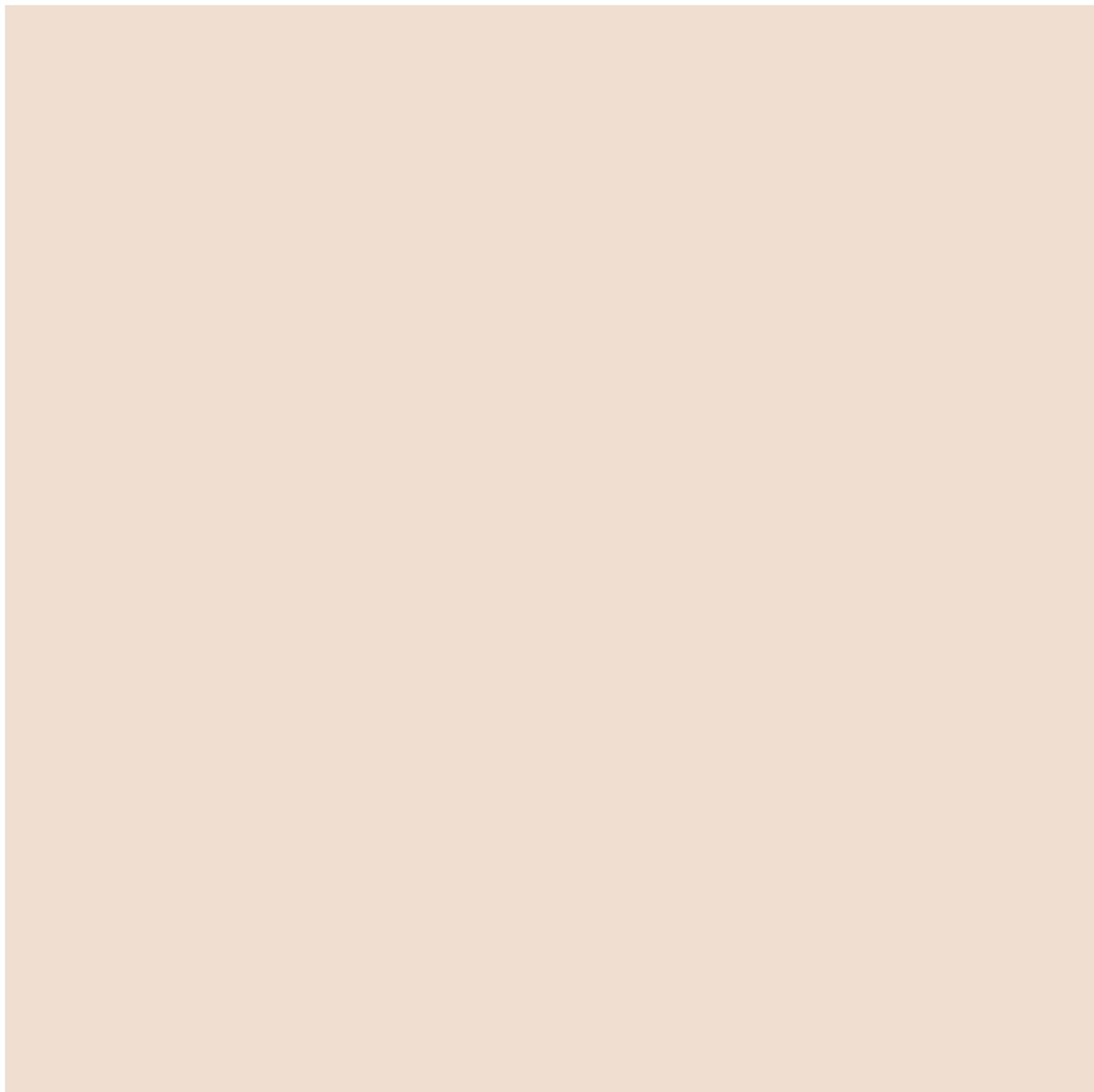
Atualizamos nossos resultados com ensaios recentes e agora temos 234 ensaios investigando 60 condições clínicas diferentes em nossa revisão Cochrane.<sup>3</sup> Confirmamos nossos achados originais de que as intervenções com placebo parecem não ter efeitos clínicos importantes em geral e que é difícil distinguir um efeito verdadeiro de placebo do dado enviesado.

Você pode questionar por que eu falo tanto sobre os efeitos de placebos, e não de medicamentos, mas é porque os efeitos de medicamentos são determinados em relação ao placebo em ensaios controlados por placebo. E se o cegamento pretendido não for impecável, esperaríamos que o efeito relatado de um medicamento fosse exagerado quando o desfecho for subjetivo, como humor e dor em geral.

Então, com que frequência o cegamento não está funcionando? Com bastante frequência, por duas razões. Primeiro, os ensaios chamados duplo-cego podem não ter sido cegados no começo de maneira eficaz. A título de exemplo, os pesquisadores que executaram seis estudos duplo-cegos de antidepressivos ou tranquilizantes observaram que, em todos os casos, o placebo era diferente do medicamento ativo em propriedades físicas como textura, cor e espessura.<sup>4</sup> Em segundo lugar, mesmo quando o medicamento e o placebo são indistinguíveis em suas propriedades físicas, geralmente é difícil manter o cegamento durante a condução do ensaio porque os medicamentos têm efeitos colaterais, como medicamentos antidepressivos que causam secura da boca.

Devido a esses problemas inerentes à testagem de medicamentos, a verdadeira diferença nas taxas de melhora de 60% e 50%, respectivamente, com um medicamento antidepressivo e um placebo nesses ensaios é provavelmente bem menor do que 10%. Mas primeiro vamos supor, para fins de discussão, que essas taxas sejam verdadeiras e

construir um ensaio com tais taxas de melhora (veja a Tab. 4.1). Randomizamos 400 pacientes em dois grupos: 121 de 200 pacientes (60,5%) melhoraram com medicamento ativo e 100 de 200 pacientes (50%) com placebo. Deveríamos então acreditar que o medicamento é melhor do que o placebo ou a diferença que observamos poderia ter aparecido por acaso? Podemos responder a essa pergunta questionando com que frequência observamos uma diferença de 21 pacientes melhores ou mais, se repetirmos o ensaio muitas vezes, se for verdade que o medicamento não tem qualquer efeito.



**TABELA 4.1** Resultados de um ensaio randomizado que comparou um medicamento antidepressivo com placebo

	Melhorou	Não melhorou	Total
Medicamento	121	79	200
Placebo	100	100	200

Aqui é o momento em que a estatística é muito útil. Um teste estatístico calcula um valor de P, que é a probabilidade de observar uma diferença de 21 pacientes ou mais se o medicamento não funcionar. Nesse caso,  $P = 0,04$ . A literatura médica está cheia de valores P, e a tradição é que se P for menor do que 0,05, dizemos que a diferença é estatisticamente significativa e optamos por acreditar que a diferença que encontramos é real.  $P = 0,04$  significa que apenas observaríamos uma diferença de 21 pacientes ou mais quatro vezes em cem se o medicamento não funcionasse e repetíssemos nosso ensaio muitas vezes.

Se dois pacientes a menos tivessem melhorado com o medicamento ativo, isto é, 119 em vez de 121, ainda assim a diferença seria a mesma, 19 pacientes em vez de 21, mas não seria estatisticamente significativa ( $P = 0,07$ ).

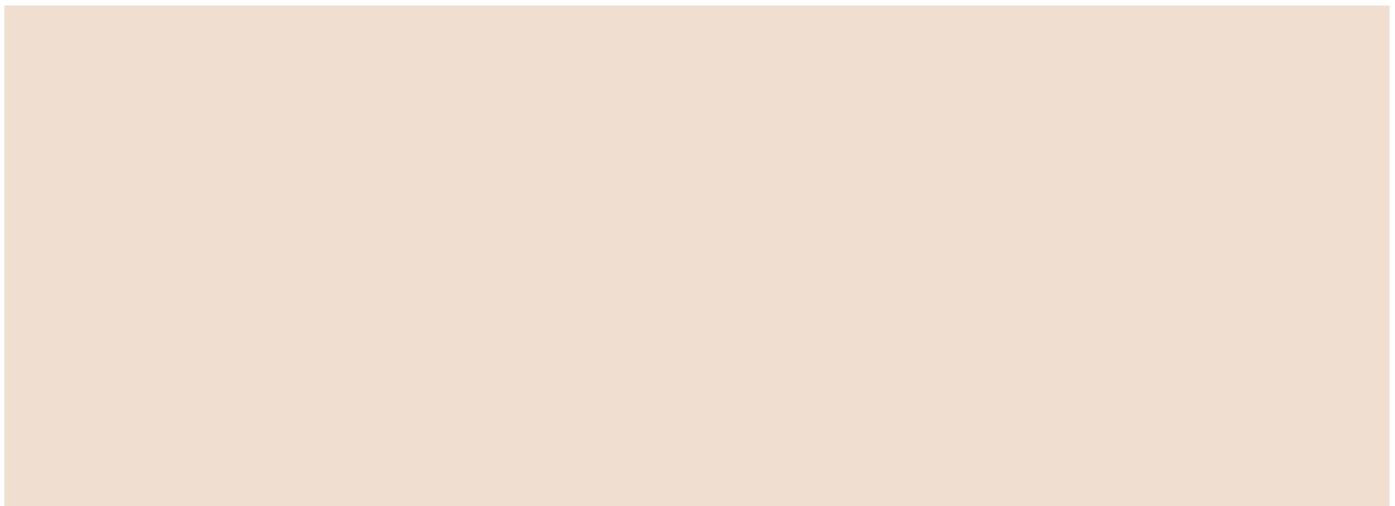
O que isso ilustra é que, muitas vezes, uma “prova” de que um tratamento funciona depende de alguns poucos pacientes mesmo que, como no exemplo, 400 pacientes tenham sido randomizados, o que é um ensaio razoavelmente grande para depressão. Em geral, não são necessários muitos vieses para converter um resultado não significativo em significativo. Às vezes, quando os pesquisadores ou empresas encontram um valor de P acima de 0,05, eles reinterpretem ou reanalisam os dados até que cheguem a um valor abaixo de 0,05, por exemplo, decidindo que mais alguns pacientes tinham melhorado com o medicamento ativo, ou alguns a menos com placebo, ou excluindo alguns dos pacientes randomizados da análise.<sup>5</sup> Essa não é uma abordagem honesta à ciência, porém, conforme veremos nos Capítulos 5 e 9, violações da boa prática científica são muito comuns.

Além dessa improbidade científica, o cegamento insuficiente também pode fazer-nos acreditar que os medicamentos ineficazes são eficazes. Cegar é não apenas importante quando os pacientes avaliam a si mesmos, mas também quando seus médicos os

avaliam. A depressão é avaliada em escalas elaboradas com muitos itens subjetivos e está claro que o conhecimento sobre qual tratamento o paciente recebe pode influenciar as avaliações do médico em um sentido positivo.

Isso foi mostrado de maneira convincente por Hróbjartsson *et al.*, em 2012, por meio de ensaios em uma diversidade de áreas de doença que tinham tanto avaliadores de desfecho cegados como não cegados. Uma revisão de 21 ensaios como esses, que na maior parte tinham usado desfechos subjetivos, descobriu que o efeito foi exagerado em 36% na média (medida como razão de chance) quando observadores não cegados, em vez de cegados, avaliaram o efeito.<sup>6</sup> Isso é um viés preocupantemente grande, considerando que o efeito declarado da maioria dos tratamentos que usamos é muito menor do que 36%.

Assim, um ensaio duplo-cego que não for cegado de forma eficaz pode exagerar o efeito em nível muito substancial. Podemos experimentar isso em nosso exemplo do antidepressivo, supondo, para simplificar, que o cegamento é violado para todos os pacientes. Para calcular a razão de chance, reorganizamos os números de modo que uma razão de chance baixa signifique um efeito benéfico, que é o convencional (veja a Tab. 4.2). A razão de chance para o efeito significativo é  $(79 \cdot 100)/(121 \cdot 100) = 0,65$ . Sabendo que esse efeito pode ser exagerado em 36%, podemos estimar qual é o efeito verdadeiro. Um viés de 36% significa que a razão entre a razão de chance enviesada e a verdadeira é 0,64. Assim, o resultado verdadeiro é  $0,65/0,64$ , ou uma razão de chance de 1,02. Como a razão de chance agora é cerca de 1, isso significa que o medicamento antidepressivo não funcionou.



**TABELA 4.2** Os mesmos resultados da Tabela 4.1, porém reorganizados

	Não melhorou	Melhorou	Total
Medicamento	79	121	200
Placebo	100	100	200

Meu exemplo foi muito simplificado, pois raras vezes o cegamento é violado para todos os pacientes, mas, ainda assim, o exercício foi muito sensato. Mesmo se o cegamento for violado para alguns pacientes apenas, pode ser o bastante para produzir um resultado significativo não significativo. De fato, Hróbjartsson *et al.* observaram, em sua revisão, que o exagero de 36% dos efeitos do tratamento associados com avaliadores não cegados foi induzido pela má classificação do desfecho do ensaio em uma mediana de apenas 3% dos pacientes avaliados por ensaio (correspondendo a 12 do total de 400 pacientes no exemplo).

Assim, é necessário muito pouco não cegamento para transformar um medicamento totalmente ineficaz em um que pareça ser muito eficaz.

A importância desse achado para pacientes não pode ser minimizada. A maioria dos medicamentos tem efeitos colaterais notórios, então não pode haver qualquer dúvida de que o cegamento é violado para muitos pacientes na maioria dos ensaios controlados por placebo. Quando usamos medicamentos para salvar pessoas da morte, não importa que o cegamento seja violado, pois podemos dizer com certeza se um paciente está vivo ou não. Entretanto, raras vezes estamos nessa situação. Na maioria das vezes, usamos medicamentos para reduzir sintomas dos pacientes ou reduzir o risco de complicações de sua doença e, com frequência, os desfechos são subjetivos, como o grau de depressão ou esquizofrenia, ansiedade, demência, dor, qualidade de vida, funcionalidade (capacidade de realizar atividades de vida diária), náusea, insônia, tosse e dispneia. Até mesmo decidir se um paciente teve um ataque cardíaco pode ser subjetivo (veja o Cap. 5).

O ensaio clínico randomizado é o delineamento mais fidedigno que existe para avaliar tratamentos. Mas aceitamos muito prontamente que devemos acreditar no

resultado desses experimentos se o ensaio for cegado e o resultado principal for acompanhado por um valor de P significativo.

O que é tão perturbador sobre isso é que todos os medicamentos causam danos, enquanto muitos que usamos não são nada eficazes. Portanto, estamos prejudicando um número imenso de pacientes em boa fé, pois nossos ensaios randomizados não nos permitem dizer qual dos medicamentos não funciona.

Com base nisso, é fácil compreender por que as empresas que demonstraram que seu medicamento funciona para uma doença por meio de seu mecanismo de ação podem mais tarde estudá-lo em muitas doenças completamente não relacionadas e descobrir que o fármaco também funciona para elas. O não cegamento é o principal motivo por que é mais fácil inventar doenças novas do que inventar medicamentos novos.<sup>7,8</sup> É fácil mostrar algum efeito em uma escala simples ou mais elaborada que, além de tudo, pode ter pouca relevância clínica e deixar a máquina do *marketing* fazer o resto.

Um membro mais velho de meu clube do golfe disse-me uma vez que era incerto se os comprimidos que tomava para sua demência tinham algum efeito. Ele imaginava se deveria parar de tomá-los e pediu meu conselho. Raras vezes dou conselhos a pacientes, pois não sou médico deles nem especialista na área em questão, e tampouco conheço sua história e preferências médicas. Disse-me também, entretanto, que estava incomodado pelos efeitos colaterais e pelo alto preço do medicamento. Dado que o efeito de medicamentos antidemência não é impressionante e foi definido em ensaios patrocinados pela indústria com desfechos altamente subjetivos, e considerando os muitos outros vieses em ensaios da indústria, fiz uma exceção. Disse-lhe que, se eu fosse ele, não tomaria o medicamento. Como ele estava muito demenciado, duvido que tenha seguido meu conselho, do qual provavelmente esqueceu.

A falta de cegamento eficaz deveria tornar os médicos muito mais cautelosos do que são; eles deveriam esperar e ver, pensar duas vezes antes de prescrever medicamentos aos pacientes, escrever em suas anotações exatamente o que querem obter usando um medicamento e quando esperam obter o resultado, além de lembrar de parar com o medicamento se a meta não for alcançada.

Uma maneira conveniente de observar que poucos pacientes serão ajudados pelos medicamentos que lhes damos – mesmo se escolhermos acreditar nos resultados de

ensaios pelo seu valor manifesto – é converter taxas de melhora em Número Necessário para Tratar (NNT). Isso é o inverso da diferença de risco. Assim, se acreditarmos que 60% dos pacientes que recebem um antidepressivo melhoram e 50% daqueles com placebo melhoram, o NNT é  $1 / (60\% - 50\%) = 10$ .

Isso significa que, para cada 10 pacientes que tratamos com um antidepressivo, apenas um alcançará algum benefício. Se aceitarmos que o efeito placebo possível é tão pequeno que podemos negligenciá-lo,<sup>3</sup> isso também significa que não fez qualquer diferença para os outros nove pacientes que receberam um medicamento, aparte seus efeitos colaterais e custo. Mesmo se não aceitarmos os achados de que placebos geralmente são muito ineficazes, ainda seria verdadeiro que muito poucos pacientes se beneficiam de um medicamento antidepressivo. Realmente é muito pior do que isso, não apenas devido à falta de cegamento eficaz, mas também porque a diferença de 10% deriva de ensaios da indústria que foram cuidadosamente delineados para recrutar aqueles tipos de pacientes com maior probabilidade de responder (veja o Cap. 17).<sup>9</sup> Na prática, o NNT é muito mais elevado que 10.

Se voltarmos nossa atenção para a profilaxia, isto é, para cidadãos saudáveis ao invés de pacientes com uma doença, o NNT torna-se muito maior. As estatinas são medicamentos muito populares, pois reduzem o colesterol, e um ensaio de 1994 mostrou que se pacientes com um risco muito alto de doença arterial coronariana recebessem sinvastatina por cinco anos, 30 pacientes necessitariam ser tratados para evitar uma morte.<sup>10</sup> Isso é impressionante, mas a sinvastatina era muito cara na década de 1990 quando era um medicamento patenteado. Portanto, examinei a Tabela 1 desse mesmo estudo, que descreve os pacientes registrados. Embora 80% deles já tivessem tido um ataque cardíaco antes de serem incorporados ao estudo, apenas um terço estava em tratamento com aspirina, mesmo sendo um salva-vidas. Além disso, um quarto era fumante, embora todos sofressem de angina ou tivessem tido um ataque cardíaco. Assim, poderíamos ter salvo muitas vidas de maneira muito barata ao lembrar os médicos de que seus pacientes deveriam receber aspirina e também que precisavam conversar com eles um pouco mais sobre parar de fumar; mesmo as conversas breves têm efeito sobre fumantes.<sup>11</sup>

Nos dias atuais, as estatinas são introduzidas de forma intensiva no mercado para a população saudável, tanto pela indústria como por alguns médicos entusiasmados, mas

o benefício é muito pequeno quando as estatinas são usadas para prevenção primária de doença cardiovascular. Quando os dados de oito ensaios foram combinados em uma revisão Cochrane, os pesquisadores descobriram que as estatinas reduziram a mortalidade por todas as causas em 16%.<sup>12</sup> Isso parece um efeito impressionante e também é dessa maneira que a indústria farmacêutica anuncia seus achados. Entretanto, não diz praticamente nada sobre o benefício da profilaxia, pois não sabemos qual era a taxa de morte naqueles que não ingeriam estatina. Os autores relataram que 2,8% dos participantes do ensaio morreram (observe que não chamo pessoas saudáveis de pacientes, pois não são pacientes). O que estava faltando nessa revisão era o NNT. Uma redução de 16% de uma taxa de 2,8% dá uma taxa de 2,35% e um NNT de  $1 / (2,8\% - 2,35\%) = 222$ .

Para compreender o que esse resultado significa, é preciso ler com cuidado a revisão inteira. Ocorre que a idade média dos participantes era 57 anos e que não eram tão saudáveis assim. Alguns ensaios recrutavam apenas pacientes com diabetes, hipertensão ou lipídeos aumentados, e outros incluíam, além disso, alguns pacientes com doença cardiovascular precedente. Além disso, a taxa de fumantes variava de 10 a 44% nos ensaios que forneceram esses dados. Também é necessário saber depois de quanto tempo o benefício foi obtido, e a maioria dos ensaios durou muitos anos. Por fim, o que sempre procuro saber é se os ensaios eram financiados pela indústria ou por recursos públicos, pois muitos ensaios da indústria nunca chegam a ser publicados caso os resultados sejam decepcionantes. Apenas um dos ensaios que forneceu dados sobre mortalidade por todas as causas era financiado com recursos públicos. Parece-me que os autores da revisão confirmaram, na seção de discussão, que a redução de 16% na mortalidade por todas as causas era exagerada. Por exemplo, um ensaio grande, financiado com recursos públicos, o ensaio ALLHAT-LLT, que não foi incluído na revisão porque mais de 10% dos pacientes tinham doença cardiovascular preexistente, não encontrou redução em mortalidade, razão de risco de 0,99 (95% de intervalo de confiança 0,89 a 1,11, o que significa que temos 95% de certeza que o efeito verdadeiro se encontra em algum ponto entre uma redução de 11% e um aumento de 11% na mortalidade total).

Os autores recomendaram ter cautela ao usar estatinas para prevenção primária, argumentando que alguns ensaios foram interrompidos de forma precoce, quando o

benefício era grande, e que era comum o relato seletivo dos desfechos. Observaram ainda que muitos ensaios não relataram qualquer evento adverso, embora fosse improvável que não tivesse havido nenhum. Infelizmente, o resumo da revisão, que é a única parte que a maioria das pessoas lê, causa uma impressão diferente. Observa que havia uma redução na mortalidade por todas as causas e que não havia nenhuma evidência clara de dano significativo causado pela prescrição de estatina ou de efeitos sobre a qualidade de vida, além de não haver nenhum excesso de dor muscular.

Essa informação não é fidedigna. As estatinas causam dor e fraqueza muscular e, novamente, devo me embasar em minha experiência no campo de golfe. Um de meus parceiros, um físico cientista, disse-me que precisava tomar uma estatina pelo resto de sua vida porque tinha tido um ataque cardíaco. Incomodava-o bastante e sua dor muscular tornava difícil caminhar 18 buracos. Observou também que todas as pessoas que ele conhecia que tomavam estatina sofriam de dor ou fraqueza muscular, ou ambos. Ele tinha examinado a literatura de pesquisa e ficou perplexo ao descobrir que poucas pessoas nos ensaios tinham relatado dor muscular. Nesse momento, revelei que sou pesquisador médico e ele perguntou por que havia uma discrepância tão grande entre o que os pacientes passavam e o que a literatura dizia. Expliquei o quão tremendamente a indústria farmacêutica manipula seus ensaios, em especial quando se tratam dos danos de seus medicamentos. Ele não ficou nem um pouco surpreso.

De fato, a experiência do meu parceiro de golfe era mais verídica do que os ensaios randomizados. Em 2012, encontrei um artigo sobre o impacto das estatinas sobre energia e fadiga por esforço.<sup>13</sup> Ele dizia que, embora muitos relatórios observacionais tivessem citado a fadiga e a fadiga por esforço com uso de estatina, nenhum ensaio randomizado abordou essa questão. O artigo relatava os resultados de um ensaio que descobriu que 20% dos homens e 40% das mulheres sofreram piora ou na energia, ou na fadiga por esforço. Eu nunca tinha ouvido nenhum de meus entusiasmados colegas que defendem que a maioria de nós deveria tomar estatina pelo resto de nossas vidas, não importa qual seja nosso colesterol, dizer qualquer coisa sobre isso. De fato, seus argumentos para irrigar a população com estatinas são de que elas funcionam e não têm efeito colateral.

Para muitos medicamentos, é relativamente fácil superar o problema fundamental de violar o cegamento por meio de efeitos colaterais usando os chamados “placebos

ativos”. O termo é um tanto enganoso, porque a ideia não é que o placebo deve conter uma substância que seja ativa contra a doença, apenas uma substância que cause efeito colateral semelhante ao do medicamento ativo. Para antidepressivos, foram realizados ensaios em que o placebo continha atropina, que causa secura na boca como os medicamentos ativos. Conforme o esperado, esses ensaios mostraram uma diferença consideravelmente menor entre medicamento e placebo do que os ensaios que não usaram um “placebo ativo”.<sup>14</sup>

O viés introduzido por cegamento insuficiente pode ser agravado pelo fato de médicos e pacientes nem sempre fazerem o que se espera deles. Em geral, os psiquiatras são pagos por paciente registrado e podem não se dar o trabalho de passar por todos os itens da escala de depressão de Hamilton com o paciente, pois é demorado. Na prática, alguns podem usar sua impressão geral para marcar alguns dos itens sem ter perguntado ao paciente ou marcar mais tarde com base na memória.<sup>9</sup>

Alguns pacientes participam de ensaios sobre depressão sem estarem deprimidos apenas para receber o dinheiro, conforme uma pessoa saudável disse a um médico em uma viagem de trem:<sup>15</sup>

“Não estou deprimido... os ensaios são anunciados, o melhor paga em torno de 100 libras por dia aos voluntários. Por um ensaio de 20 dias são 2.000 libras... é legal encontrar seus amigos de sempre.”

Os ensaios com atropina foram realizados há muito tempo, e os “placebos ativos” já não são mais usados. A razão para isso é clara. A grande maioria dos ensaios controlados por placebo é executada por empresas farmacêuticas que não têm interesse em mostrar que seus medicamentos não funcionam. Creio que devemos exigir placebos ativos e recusar categoricamente a aprovação de medicamentos com base em ensaios com placebos convencionais, pelo menos em áreas em que os efeitos previstos são modestos e os desfechos são subjetivos.

As empresas vão além disso. Com frequência se recusam a fornecer placebos inativos aos pesquisadores independentes que desejam fazer seus próprios estudos.<sup>16</sup> Quando a Novo Nordisk o fez, o pesquisador não tinha outra opção que não realizar o estudo sem placebo, o que foi criticado como uma grande fragilidade quando o estudo foi publicado. Em outro caso, a Novo exigiu que os autores abandonassem sua ideia de

estudar se o liraglutide (Victoza, um medicamento para diabetes) reduzia o sobrepeso e a empresa também exigiu mudanças na parte de seu estudo que se referia a um possível efeito benéfico na psoríase. O fato de que a Novo estava tentando conseguir que o Victoza fosse aprovado para tratamento de sobrepeso pode ter tido importância e, se pesquisadores independentes encontrassem outros resultados ou mais danos do que a Novo relatou, não seria vantajoso para a Novo.

As empresas farmacêuticas podem tentar evitar serem encaradas como não cooperativas ao exigirem somas absurdas pelos placebos, embora o custo para produzi-los esteja perto de zero, sabendo que os pesquisadores acadêmicos não estariam apoiados por um patrocinador público para tais excessos. Em uma ocasião, a maior empresa farmacêutica do mundo disse que os placebos custariam cerca de 40 mil euros, o que era suficiente para bloquear um ensaio bem-motivado sob outras circunstâncias.

Por favor, pense nisto: médicos e pacientes ajudam as empresas com seus ensaios, mas as empresas não ajudam médicos nem pacientes com seus ensaios. Essa assimetria é imoral, tanto quanto era imoral quando os poderes imperiais exploravam as colônias. Deveríamos tornar obrigatório que as empresas entregassem placebos para pesquisa independente a baixo custo, isto é, a custo de fabricação, como uma condição para ter um produto no mercado.

As empresas farmacêuticas podem abortar estudos importantes que ameacem seu rendimento de outras maneiras. A ciprofloxacina é um antibiótico propenso ao desenvolvimento de resistência bacteriana. Em 2000, quando um bacteriologista pediu à Bayer um suprimento de ciprofloxacina pura para sua pesquisa sobre resistência a antibióticos, foi solicitado que assinasse um documento declarando que não a publicaria sem permissão por escrito da Bayer. Ele escreveu à Comissão Europeia, mas foi-lhe dito que a única coisa que a Comissão podia fazer era lembrar as empresas do “potencial interesse público desse tipo da pesquisa”.<sup>17</sup> Novamente, não deveríamos aceitar esse estado de coisas, mas sim tornar obrigatório que as empresas entreguem o medicamento puro para pesquisa independente a custo de fabricação. Escutei muitas histórias de recusa sem justificativa para doar ou vender uma amostra pura de medicamento.

# REFERÊNCIAS

1. Arroll B, Elley CR, Fishman T, *et al.* Antidepressants *versus* placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; **3**: CD007954.
2. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med.* 2001; **344**: 1594–602.
3. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Placebo interventions for all clinical conditions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; **1**: CD003974.
4. Blumenthal DS, Burke R, Shapiro AK. The validity of “identical matching placebos”. *Arch Gen Psychiatry.* 1974; **31**: 214–15.
5. Gøtzsche PC. Believability of relative risks and odds ratios in abstracts: cross-sectional study. *BMJ.* 2006; **333**: 231–4.
6. Hróbjartsson A, Thomsen AS, Emanuelsson F, *et al.* Observer bias in randomised clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. *BMJ.* 2012; **344**: e1119.
7. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House; 2004.
8. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients.* New York: Nation Books; 2005.
9. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press; 2004.
10. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet.* 1994; **344**: 1383–9.
11. Stead LF, Bergson G, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; **2**: CD000165.
12. Taylor F, Ward K, Moore THM, *et al.* Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; **1**: CD004816.
13. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, *et al.* Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2012; **172**: 1180–2.
14. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos *versus* antidepressants for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; **1**: CD003012.
15. Boyd R. A view from the man in the seat opposite. *BMJ.* 1998; **317**: 410.
16. Villesen K, Rottbøll E. [Drug industry blocks free research]. *Information.* 3 fev. 2012.
17. The tightening grip of big pharma. *Lancet.* 2001; **357**: 1141.





# Ensaio clínicos, um contrato social rompido com pacientes

*Se os ensaios clínicos tornarem-se um empreendimento comercial no qual o autointeresse prevaleça sobre o interesse público e o desejo prevaleça sobre a ciência, então o contrato social que permite a pesquisa sobre sujeitos humanos em troca de avanços médicos estará rompido.*

*Jonathan Quick, OMS, diretor de política de medicamentos essenciais e fitoterápicos<sup>1</sup>*

O contrato social entre pesquisadores e pacientes foi rompido muito antes de o diretor da OMS dar tal advertimento em 2002. O epidemiologista Jan Vandenbroucke descreveu por que os ensaios de medicamentos patrocinados pela indústria não são pesquisa, mas *marketing*:<sup>2</sup>

Na pesquisa clínica ou epidemiológica usual, os estudos são repetidos por outros, em diferentes ambientes e por diferentes meios, procurando por vieses, falhas e maneiras de resolvê-los, discutindo infinitamente se o viés está sendo corrigido ou não. Essa é a essência do debate e da crítica científica aberta, que é a única garantia para o progresso. Isso não é mais possível com produtos farmacêuticos porque o monopólio da indústria farmacêutica de estudos de seus próprios produtos conduz a estudos persistentemente unilaterais que não podem mais ser questionados por estudos de outros lados. Além disso, a parcialidade não pode ser enxergada a partir do registro público, que são os artigos publicados. Sem a possibilidade de debate aberto, a ciência simplesmente para de existir... todos os dados submetidos às autoridades reguladoras de medicamentos deveriam tornar-se públicos porque esses dados são diferentes daqueles dos artigos publicados. Melhor ainda seria haver financiamento independente para pesquisa clínica.

O filósofo da ciência Karl Popper teria chegado à mesma conclusão.<sup>3</sup> Em *Open Society and Its Enemies*, ele apresenta a sociedade totalitária, fechada, como um

Estado rigidamente ordenado no qual a liberdade de expressão e discussão de assuntos cruciais é implacavelmente suprimida.

Na maior parte do tempo, quando tentei publicar verdades indesejáveis sobre a indústria farmacêutica, fui exposto aos advogados de periódicos e, mesmo depois que documentei que tudo que dizia estava correto e que havia sido dito antes por outros, muitas vezes tive trechos importantes removidos ou meu artigo rejeitado por nenhuma outra razão que não o medo de litígio. Essa é uma das razões pelas quais decidi escrever este livro, pois descobri que tenho muito mais liberdade quando escrevo livros.

Popper encararia a indústria farmacêutica como um inimigo da sociedade aberta.<sup>3</sup> A ciência rigorosa colocar-se-ia em risco de ser falsificada e essa prática deveria ser protegida contra aqueles que tentam impedir a compreensão científica, como quando a indústria intimida aqueles que descobrem danos de seus medicamentos (veja o Cap. 19). Proteger as hipóteses ao se realizar modificações, como mudanças não declaradas nos desfechos medidos ou no plano de análise quando o patrocinador viu os resultados, ou ao delinear ensaios que os tornem imunes à refutação, coloca as hipóteses na mesma categoria da pseudociência.<sup>3</sup>

Na atenção à saúde, a sociedade democrática aberta transformou-se em uma oligarquia de corporações cujos interesses servem à motivação de lucro da indústria e dão forma à política pública, inclusive às agências reguladoras enfraquecidas. Nossos governos não conseguiram regular uma indústria que se tornou mais e mais poderosa e onipotente, nem conseguiram proteger a objetividade científica e a curiosidade acadêmica das forças comerciais.

Na primeira metade do século XX, os medicamentos eram pouco pesquisados antes que fosse permitida a sua comercialização. Não havia qualquer exigência de que deveriam ter demonstrado efeito terapêutico ou profilático. O mais importante era não ser excessivamente prejudicial e nem mesmo isso era investigado de maneira adequada. Em consequência, houve diversas catástrofes e muitos medicamentos perigosos foram retirados do mercado depois de terem prejudicado ou matado muitas pessoas.

O desastre da talidomida foi um divisor de águas na regulação de medicamentos. O medicamento, que era produzido pelo fabricante farmacêutico alemão Grünenthal,

possuía uma larga variedade de indicações, incluindo náusea induzida por gravidez, embora não tivesse sido testado adequadamente em animais prenhes.<sup>4</sup> Logo os primeiros relatos de crianças nascendo com uma condição extremamente rara, focomelia, que significa falta de braços ou pernas, foram apresentados à Grünenthal. A empresa ignorou os relatos e não tomou nenhuma atitude, embora relatos continuassem a chegar. Era um caso clássico de priorização do lucro, e não dos pacientes. Não importava quão seriamente malformadas eram as crianças nem quantas eram, contanto que a empresa conseguisse manter os relatórios secretos.

Nos Estados Unidos, um astuto cientista da FDA estava preocupado com o medicamento e recusou-se a recomendar a aprovação. Devido a sua teimosia bem-colocada, o medicamento nunca chegou ao mercado norte-americano, mas seus cidadãos não foram totalmente poupados, pois a empresa tinha distribuído amostras do medicamento por todo o país mesmo que não tivesse sido aprovado. A talidomida foi retirada no mundo todo em 1962 e o desastre levou a demandas de experiências animais extensas e também que novos medicamentos tivessem sua eficácia demonstrada em ensaios randomizados. Essas exigências tiveram um impacto importante na eficácia e na segurança de novos medicamentos. Os pacientes agora poderiam ter mais confiança de que os medicamentos que seu médico prescrevia eram bons para eles. Entretanto, havia uma lista enorme de fármacos que não tinham sido testados de forma adequada e ainda estavam sendo usados amplamente. Demoraram décadas antes que a maioria desses medicamentos desaparecesse, e alguns deles ainda estão conosco hoje, embora não saibamos se são eficazes e quais são seus danos.

Armada com seus novos poderes, a FDA na verdade não fez nada que pudesse causar preocupação à indústria farmacêutica. Criou uma nova categorização de medicamentos e exigiu que os fabricantes listassem, em fontes menores, em seu material promocional: “A Food and Drug Administration determinou que esse produto é ‘possivelmente eficaz’.” Seria bem mais honesto dizer que os produtos antigos provavelmente eram ineficazes do que enganar o público. O epidemiologista de medicamentos Jerry Avorn Jerry explicou o que isso significava de verdade:<sup>5</sup>

Não existe um pingão de evidências sólidas no planeta Terra inteiro que esse medicamento seja de qualquer utilidade para qualquer finalidade conhecida para

homens ou animais, mas o fabricante conseguiu exigir anos adicionais para estudá-lo, e não temos a influência política para retirá-lo do mercado até que esse processo insuportavelmente longo e arrastado tenha seguido seu curso.

A principal finalidade de exigir ensaios randomizados era assegurar que medicamentos inúteis não chegassem ao mercado. Entretanto, havia um problema com as exigências regulatórias, que ainda está conosco hoje, 50 anos depois. Para demonstrar que um medicamento é eficaz, é necessário verificar um efeito estatisticamente significativo em dois ensaios controlados por placebo. Conforme mostrei no capítulo anterior, muitas vezes isso pode ser alcançado por medicamentos que não têm qualquer efeito benéfico.

As empresas farmacêuticas dão a impressão de que jogam conforme as regras, aparentemente seguindo as diretrizes das Boas Práticas Clínicas e outras exigências para ensaios randomizados, como ao usar procedimentos adequados de randomização e cegamento e ao monitorar os sítios do ensaio para assegurar que o resultado relatado à empresa está correto.

Contudo, existem numerosas maneiras pelas quais uma empresa farmacêutica pode manipular seus ensaios clínicos para assegurar que os resultados se tornem úteis para seus vendedores, não importando o que uma abordagem honesta à ciência mostraria. As manipulações são tão comuns e sérias que um de meus colegas disse que deveríamos encarar relatórios publicados de ensaios da indústria como nada mais do que anúncios de propaganda para seus medicamentos. Observei secamente que os ensaios da indústria nem mesmo estão de acordo com as exigências da União Europeia para propaganda:<sup>6</sup>

“Ninguém deve divulgar uma propaganda de um produto medicinal relevante a menos que essa propaganda estimule o uso racional desse produto, apresentando-o de forma objetiva e sem exagerar suas propriedades.”

Não surpreende que a indústria farmacêutica manipule seus resultados. A diferença entre uma análise de dados honesta e outra não tão honesta pode valer bilhões de euros no mercado mundial (veja o estudo CLASS no Cap. 14). Portanto, é ingênuo esperar que a indústria execute pesquisa desinteressada sobre seus próprios produtos, com o objetivo de descobrir se seu novo medicamento é melhor do que o placebo ou

alternativas muito mais baratas. Se a indústria tivesse tal objetivo, colocaria seus medicamentos em risco, comparando-os com “placebos ativos”, e deixaria pesquisadores independentes executarem seus ensaios.

Os “melhores” medicamentos podem simplesmente ser aqueles com os dados mais vergonhosamente enviesados. Muitas vezes, o viés é introduzido já no delineamento do ensaio, e médicos independentes que contestam o delineamento do projeto podem ser demitidos e adquirir uma reputação negativa entre outras empresas farmacêuticas por não serem “cooperativos”.<sup>7</sup>

Uma das melhores proteções que temos contra resultados enviesados é fundar um comitê de avaliação central, cegado para os medicamentos, que decide se um evento adverso ocorreu ou não. Entretanto, se esse comitê for alimentado com informações enviesadas e selecionadas do patrocinador, terminará colocando seu selo de qualidade em um ensaio desonesto. Isso parece ter ocorrido em três importantes ensaios cardiovasculares que foram publicados no periódico favorito da indústria farmacêutica, o *New England Journal of Medicine*.<sup>8-10</sup> Pesquisadores independentes compararam o número de ataques cardíacos relatados por um comitê de avaliação central nas publicações com o número de ataques relatados à FDA para os mesmos ensaios.<sup>1</sup> Ocorreu que o que foi publicado era seriamente enganoso e favorecia o medicamento do patrocinador em relação ao medicamento-controle em todos os três casos.

Os nomes dos medicamentos, ensaios e patrocinadores eram prasugrel (TRITON, Daiichi Sankyo e Eli Lilly),<sup>8</sup> rosiglitazona (RECORD, GlaxoSmithKline)<sup>9</sup> e ticagrelor (PLATO, AstraZeneca).<sup>10</sup> Comparado aos registros da FDA para os sítios de estudo individuais, o comitê mais do que dobrou a diferença entre o medicamento do patrocinador e o medicamento ao qual era comparado nos ensaios TRITON e PLATO, de 72 para 145 e de 44 a para 89 ataques cardíacos, respectivamente, enquanto no ensaio RECORD, os ataques cardíacos diminuíram de 24 para 8, o que também beneficiou o patrocinador.<sup>11</sup>

Essas diferenças são muito notáveis. A probabilidade de que as maiores diferenças no ensaio PLATO tivessem ocorrido por acaso é tão baixa que aconteceria em apenas 1 em 5 trilhões de ensaios,<sup>11</sup> ou cerca de 1 vez em 20 bilhões de anos, que é mais longo do que o tempo de existência do universo. No ensaio TRITON, a definição de ataque

cardíaco foi mudada para outra muito liberal no fim do ensaio, elevando a taxa de ataque cardíaco a 10% inéditos no medicamento-controle, o que também é bastante suspeito. Finalmente, um cientista da FDA mostrou que a avaliação dos eventos no ensaio RECORD também era seriamente falha (veja o Cap. 16).

Em um passado não tão distante, a situação era melhor. Pesquisadores clínicos acadêmicos independentes eram atores-chave em delineamento, recrutamento de pacientes e interpretação de dados em ensaios.<sup>12</sup> Vinte e cinco anos atrás, liderei o Escritório Nórdico de Coordenação para ensaios em Aids e, depois que tínhamos conduzido um ensaio patrocinado pelos Conselhos Nórdicos de Pesquisa Médica,<sup>13</sup> negociamos com uma empresa farmacêutica para executar um ensaio com o produto da empresa, patrocinado por ela. Durante uma reunião com representantes da empresa e pesquisadores acadêmicos do mundo inteiro, sugeri uma mudança no protocolo do ensaio, que era no interesse dos pacientes, pois abordava o impacto – indubitavelmente negativo – dos medicamentos sobre a qualidade de vida dos pacientes. Para minha grande surpresa, um professor australiano observou que minha proposta não era do melhor interesse da empresa. Fiquei tão perplexo em descobrir que um pesquisador acadêmico que ia registrar pacientes se comportasse dessa maneira, que ainda lembro seu nome: David Cooper. No intervalo, discuti o evento com alguns de meus colegas que ficaram tão desconcertados quanto eu por Cooper parecer colocar os lucros à frente dos pacientes, e um deles imaginou a quantidade de dinheiro que recebia por “consultoria” para a empresa.

No fim, decidimos realizar outro grande ensaio sobre Aids apenas nos países nórdicos, financiado pela Bristol-Myers Squibb, que respeitou o fato de nossa liberdade acadêmica não estar à venda. Fizemos tudo nós mesmos. Redigimos o protocolo, monitoramos o ensaio, analisamos o mesmo e escrevemos o relatório para publicação, depois do qual visitei a matriz da empresa em Connecticut e contei a eles sobre nossos resultados.<sup>14</sup> A empresa nunca interferiu em nada que fizemos. Foi um raro exemplo do que considero a maneira ideal de colaborar com uma empresa farmacêutica.

Nos dias atuais, os pesquisadores acadêmicos têm pouca ou nenhuma contribuição no delineamento do ensaio, nenhum acesso aos dados brutos e participação limitada na interpretação dos dados.<sup>12</sup> Costuma-se atribuir a Josef Stalin o seguinte ditado: aqueles

que votam não decidem nada, enquanto aqueles que contam os votos decidem tudo. A indústria de medicamentos sequestrou os ensaios clínicos para finalidades de *marketing*, desse modo zombando da investigação clínica, fazendo mau uso de uma ferramenta poderosa e traindo a confiança e o altruísmo que os pacientes exibem quando se oferecem para participar de ensaios.<sup>12</sup>

Investigamos a falta de liberdade acadêmica e de investigação científica honesta. Em 1994-95, os comitês de ética na pesquisa de Copenhague aprovaram 44 ensaios patrocinados pela indústria, que foram realizados e publicados posteriormente. Foi afirmado de forma explícita, em 22 dos 44 protocolos de ensaio, que o patrocinador era proprietário dos dados ou precisava aprovar o manuscrito, ou ambos.<sup>15</sup> Nem 1 único dos 44 relatórios de ensaio mencionava qualquer coisa sobre os pesquisadores clínicos terem participado dos ensaios com as mãos atadas e tinham efetivamente aceitado que, se os resultados ou sua interpretação não agradassem o patrocinador, poderiam nunca ser publicados.

Quando submetemos nossos resultados ao *Journal of the American Medical Association* (JAMA), nos deparamos com o pretexto comum da indústria de que eram ensaios antigos e de que a situação atual estava muito melhor. Seguindo a afirmação do editor, fizemos uma amostra de um novo conjunto de protocolos, de 2004, para estudos que estavam em andamento. A prática da indústria não tinha melhorado; piorou. Havia 27 protocolos dos 44 que declaravam propriedade dos dados ou controle sobre a publicação, semelhante a 1994-95, mas parecia que a indústria agora tentava esconder o que estava fazendo. Treze dos novos protocolos mencionavam acordos separados de publicação com os pesquisadores, em comparação com nenhum dos protocolos de 1994-95, e nenhum desses acordos secretos estava disponível em qualquer original arquivado junto aos comitês de ética em pesquisa.

Por razões de confidencialidade, somente nos foi permitido olhar aquelas páginas nos protocolos novos que abordavam direitos de publicação. Para os protocolos antigos, tivemos acesso a tudo e estava claro que os patrocinadores tinham rígido controle sobre seus ensaios. Foi declarado, em 16 protocolos, que o patrocinador tinha acesso a dados acumulados, por exemplo por meio de análises intermediárias, e participação em comitês de dados e monitoramento de segurança. Esse acesso foi revelado em apenas um artigo de ensaio correspondente. Dezesesseis protocolos

adicionais observaram que o patrocinador tinha o direito de interromper o ensaio a qualquer tempo, por qualquer razão; isso não foi observado em nenhuma das publicações do ensaio. O patrocinador tinha, portanto, controle potencial sobre um ensaio em andamento em 32 (73%) desses estudos. Quando o patrocinador pode espiar várias vezes os dados à medida que se acumulam, há um risco de que o ensaio seja interrompido quando for favorável ao patrocinador. Os ensaios relatados como interrompidos precocemente por benefício exageraram o efeito em 39% em comparação com ensaios da mesma intervenção que não tinham sido interrompidos de forma precoce.<sup>16</sup>

Nenhum dos protocolos ou publicações de ensaios indicou que os pesquisadores tiveram acesso a todos os dados gerados pelo ensaio ou tinham responsabilidade final pela decisão de submeter à publicação sem exigir aprovação do patrocinador.

Esses achados são muito preocupantes. Entre os protocolos que examinamos, um patrocinador tinha o potencial de impedir a publicação de metade dos ensaios e tinha recurso para criar obstáculos práticos ou legais na maior parte dos outros. Pesquisas entre faculdades de medicina norte-americanas<sup>17,18</sup> mostram que elas, com frequência, envolvem-se em pesquisas patrocinadas pela indústria que não aderem às diretrizes editoriais referentes a delineamento de ensaio, acesso aos dados e direitos de publicação.<sup>19</sup>

Uma pesquisa de 2005 foi particularmente chocante. Mostrava que 80% das faculdades de medicina permitiriam um acordo para ensaio multicêntrico que concedesse a propriedade dos dados ao patrocinador e 50% permitiriam que o patrocinador redigisse os resultados para publicação e deixariam que os pesquisadores revisassem o manuscrito e sugerissem revisões.<sup>18</sup> A propriedade dos dados era um problema difícil; 25% responderam que as negociações eram muito difíceis.

Mesmo *depois* que o contrato tinha sido assinado, 82% das faculdades de medicina haviam experimentado dificuldades em um período de cinco anos e, em um caso, o patrocinador recusou-se a enviar o pagamento final porque não gostou dos resultados!

Os pesquisadores não podiam estudar os acordos de ensaios diretamente porque, em geral, os patrocinadores exigem que as instituições os mantenham em confidencialidade. É provável que a extensão dos problemas tenha sido subestimada,

pois é incômodo admitir em uma entrevista telefônica gravada em áudio que sua instituição aceita práticas altamente dúbias. Não obstante, 69% dos administradores disseram que a competição por fundos de pesquisa criava pressões sobre eles para ajustarem-se às condições no contrato.

Esse estudo mostra que a pesquisa acadêmica em medicamentos nos Estados Unidos tem sido quase totalmente corrompida pela indústria. As empresas visitam os diversos centros acadêmicos e escolhem aqueles que estão menos dispostos a levantar questões incômodas. A Associação Americana de Faculdades de Medicina promoveu palestras com altos funcionários de empresas farmacêuticas para explorar o desenvolvimento de termos padronizados de contrato, porém as discussões desintegraram-se quando os executivos das empresas farmacêuticas recusaram-se.<sup>19</sup>

Eis um exemplo das consequências da corrupção. Em 2003, a FDA estava revisando dados inéditos de estudos em sua posse sobre o uso de inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRSs) em crianças e adolescentes para saber se os medicamentos aumentavam o risco de suicídio. Os pesquisadores nas faculdades de medicina que tinham publicado resultados positivos sobre esses medicamentos estavam preocupados e lançaram um relatório, em janeiro de 2004, defendendo a efetividade dos medicamentos e contestando as evidências de que seu uso aumentou o comportamento suicida. Entretanto, em seguida, a FDA determinou que esse risco existia (veja o Cap. 18). Os pesquisadores acadêmicos tinham contatado as empresas para conseguir acesso aos dados que eles mesmos tinham gerado, mas algumas empresas farmacêuticas recusaram-se a fornecer os dados. Essa decisão não podia ser contestada porque as escolas de medicina, ao concordarem em realizar os ensaios, tinham assinado acordos com os fabricantes de medicamentos que mantinham os dados confidenciais.<sup>19</sup>

De acordo com os princípios voluntários da Pharmaceutical Research and Manufacturers of America, os patrocinadores possuem a base de dados do estudo e

têm arbítrio para determinar quem terá acesso à base de dados... Os patrocinadores disponibilizarão um resumo dos resultados do estudo aos pesquisadores. Além disso, qualquer investigador que participe na condução de um ensaio clínico multicêntrico conseguirá revisar tabelas estatísticas, figuras e relatórios relevantes

durante o estudo inteiro nas instalações do patrocinador ou outro local em mútuo acordo.<sup>20</sup>

Você não acha espantoso que as únicas pessoas no mundo que tenham visto a série de dados inteira em ensaios da indústria sejam funcionários da empresa? Eu acho.

Se, apesar de todas as precauções, o desastre acontecer e os resultados mostrarem que o medicamento da concorrência é melhor, a saída mais fácil é enterrar o ensaio. Uma fonte interna da indústria disse-me uma vez que, em situações difíceis como essa, os investigadores foram informados que, infelizmente, a empresa tinha arruinado a randomização, então não era possível dizer quais pacientes tinham recebido qual dos dois medicamentos contra o câncer que estavam sendo comparados. Aquilo encerrou qualquer discussão sobre publicação antes que tivesse começado.

A situação deteriorou-se substancialmente. Em 1980, 32% das pesquisas biomédicas nos Estados Unidos eram financiadas pela indústria e, em 2000, o percentual era 62%.<sup>21</sup> Atualmente, a maioria dos ensaios é patrocinada pela indústria, tanto na União Europeia como nos EUA.<sup>18,22</sup> No entanto, a proporção dos projetos da indústria que chega aos centros médicos acadêmicos diminuiu muito, de 63% em 1994 para 26% em 2004.<sup>20</sup> Hoje, são principalmente as empresas privadas, as chamadas organizações de pesquisa por contrato (OPCs), que realizam ensaios, e algumas delas trabalham também com *marketing* e publicidade; outro sinal de que os ensaios da indústria são estratégias de propaganda.

Para competir com as OPCs, os centros médicos acadêmicos instalaram escritórios de ensaios clínicos e cortejaram abertamente a indústria, oferecendo os serviços de seu corpo clínico e o acesso fácil a pacientes.<sup>23</sup> Assim, em vez de combater a corrupção da integridade acadêmica, os pesquisadores acadêmicos participam de uma corrida ao fundo do poço da ética, tornando cada vez menos provável que qualquer um de fora consiga examinar os dados.

Os médicos aceitaram que já não são mais parceiros na empreitada da pesquisa clínica e passaram, simplesmente, a fornecer pacientes para os ensaios, em troca de publicações e benefícios variados, sobretudo apoio financeiro que pode ser usado para outras pesquisas na clínica ou como uma fonte para a economia privada do médico. Os especialistas podem receber cerca de 42 mil dólares pelo ingresso de um paciente em

um ensaio, o que foi descrito pelo Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA em um relatório com o expressivo título *Recruiting Human Subjects: pressures in industry-sponsored clinical research* [Recrutando Sujeitos Humanos: pressões na pesquisa clínica patrocinada pela indústria].<sup>24</sup> Com uma quantidade de dinheiro tão copiosa em jogo, é difícil acreditar que os pacientes nunca sejam coagidos a participar.

Quando comecei a trabalhar na indústria farmacêutica, em 1975, ainda havia um bocado de respeito pelos médicos entre os funcionários da indústria e havia limites referentes ao que alguém poderia transgredir. Havia um razoável grau de liberdade acadêmica para pesquisadores da indústria e era mais prestigiado trabalhar em um departamento de ensaios clínicos do que em um departamento de comercialização.

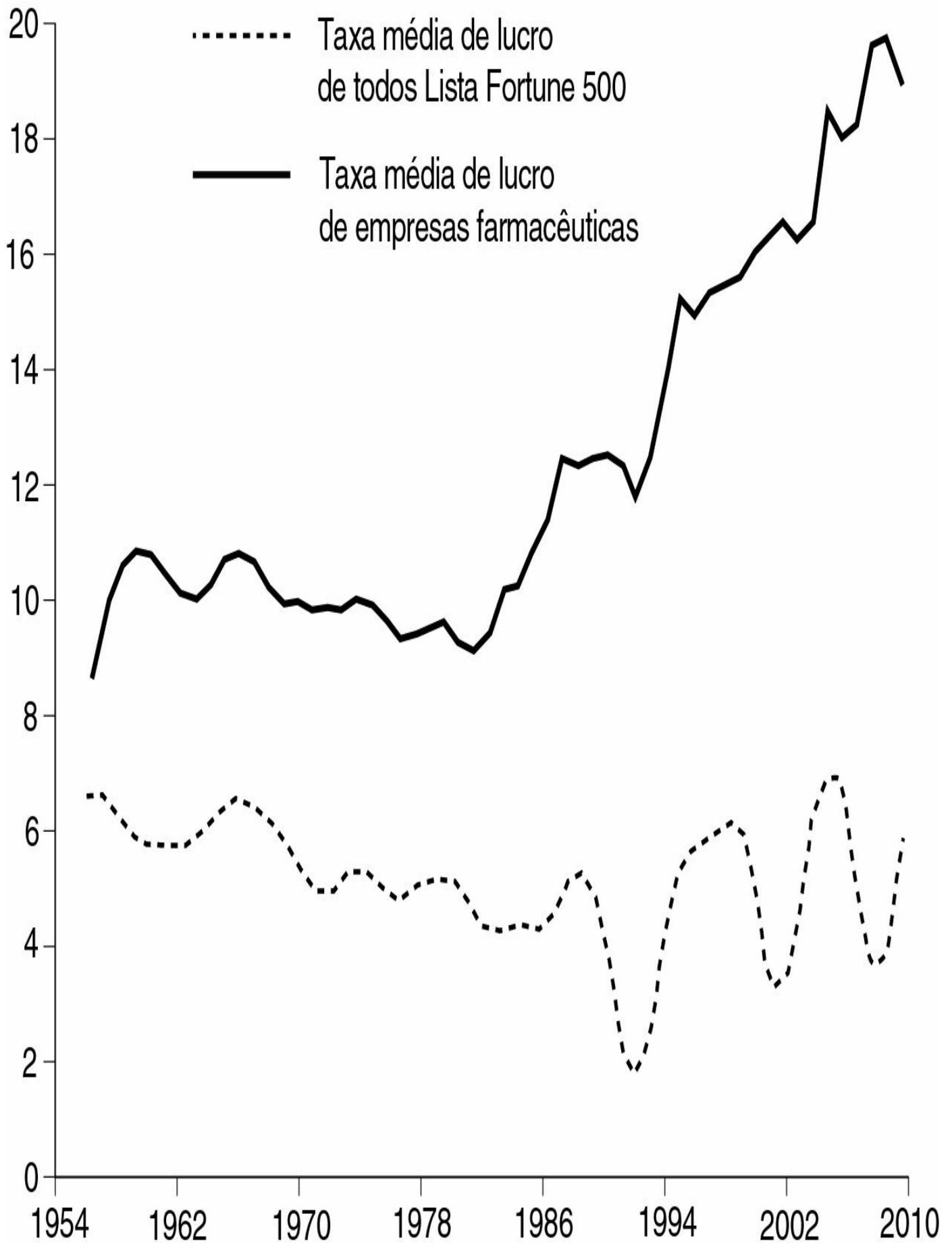
Na década de 1980, isso mudou rapidamente. O pessoal do *marketing* tornou-se mais eloquente e agressivo, tanto internamente como em relação aos médicos, e os ensaios clínicos foram integrados ao *marketing*. Os modernos gerentes de negócios ou vendedores com pouco ou nenhum senso para a ciência ou a medicina – às vezes com um histórico de vender refrigeradores ou carros, ou baixa patente nas forças armadas – substituíram os chefes de pesquisa e assumiram não apenas a pesquisa clínica, mas também a pesquisa básica, com consequências desastrosas para a inovação. Um informante da indústria explicou como medicamentos altamente úteis, como aciclovir para herpes, zidovudina para Aids e cimetidina para úlceras estomacais, quase não chegaram ao mercado porque os gerentes não conseguiam enxergar necessidade para eles.<sup>25</sup> A mania das fusões criou culturas corporativas rígidas e burocráticas com etapas, fluxogramas e árvores de decisão – abordagem diferente de como os cientistas trabalham – e a mania do campeão de vendas mudou o foco da inovação para os medicamentos similares.

Em sua autobiografia, o nobre velho da medicina sueca, o cardiologista Lars Werkö, conta uma história semelhante. Werkö passou muitos anos bem-sucedidos na Astra e tornou-se chefe de sua divisão farmacêutica, mas a empresa deteriorou-se quando um vendedor assumiu como CEO e começou a se concentrar em medicamentos para tosse e outros produtos inúteis de bazar, em vez de continuar a salvar a vida das pessoas com medicamentos contra ataque cardíaco e acidente vascular encefálico.<sup>26</sup> Werkö foi removido da diretoria depois de ter apontado, em diversas ocasiões, que as propostas de pesquisas apresentadas pelo CEO – que sabia praticamente nada sobre pesquisa

médica – estavam baseadas em suposições errôneas. Werkö explica que discutir metodologicamente com fatos científicos é difícil e muito demorado; o que importava era vender uma ideia e ter os apoiadores corretos. No mundo acadêmico, você poderia discutir, demonstrar suas preferências e tentar discutir seu caso mesmo se envolvesse crítica de outros participantes – como muitas vezes ocorria –, no entanto qualquer coisa desse tipo era impensável na diretoria da Astra, onde as decisões tinham sido tomadas antes das reuniões. As objeções não eram bem-vindas mesmo quando os fatos e as decisões eram obviamente errôneas; salvar a própria pele era mais importante.

Eu conhecia Werkö, que aceitou estar na diretoria do Centro Cochrane Nórdico quando o fundei em 1993, e é muito desanimador ler seu livro sobre esses eventos. No passado, diversas empresas farmacêuticas foram fundadas por cientistas visionários e idealistas que genuinamente queriam ajudar os pacientes, como em um discurso em 1950, no qual George Merck disse que a Merck tentava nunca esquecer que a medicina é para as pessoas, não para os lucros.

A ciência ficou oculta sob o *marketing*, os professores terminaram como promotores e alguns cientistas da indústria adoeceram pelo processo no qual tinham se envolvido,<sup>27</sup> mas não havia nada que pudessem fazer. As boas maneiras desapareceram para sempre e a ganância transformou-se na norma que sufocava tudo mais. O lucro por unidade vendida era sempre muito mais elevado na indústria farmacêutica do que em outras indústrias, como 11% em 1960 comparados com 6% em todas as empresas na lista Fortune 500, incluindo as grandes empresas farmacêuticas.<sup>28</sup> Porém, na década de 1980, quando os promotores do *marketing* assumiram, os lucros da indústria de medicamentos dispararam e chegaram a 19% em 2011 (veja a Fig. 5.1). Em 2002, os lucros combinados para as 10 empresas farmacêuticas da lista Fortune 500 excediam os lucros para todos os outros 490 negócios juntos.<sup>29</sup>



**Figura 5.1** Taxa média de lucro (em porcentagem) para empresas Fortune 500 (inclusive empresas de medicamentos) e para empresas farmacêuticas apenas

Comercializar medicamentos é tão próspero que a força de vendas dos EUA dobrou em apenas cinco anos, de 1996 a 2001, e um artigo com o sugestivo título de *The drug pushers* [Os traficantes de medicamentos] descrevia que o retorno médio para cada dólar gasto em consultoria era 10 dólares!<sup>30</sup>

Os ensaios randomizados foram introduzidos para proteger-nos de muitos tratamentos inúteis no mercado, porém, muito estranhamente, deram o poder final da produção de conhecimento às grandes empresas farmacêuticas, que os usam agora para conseguir aprovação para tratamentos de pouco ou nenhum valor e que muitas vezes são bastante prejudiciais.

Marcia Angell, ex-editora do *New England Journal of Medicine*, em 2010, disse que “simplesmente não é mais possível acreditar em muito do que é publicado em pesquisa clínica nem confiar no julgamento de confiáveis médicos ou diretrizes médicas fidedignas. Não fico contente com essa conclusão, à qual cheguei de forma lenta e relutante ao longo de minhas duas décadas como editora.”<sup>31</sup>

Curt Furberg, um experiente realizador de ensaios clínicos, lamentou a falta de liberdade acadêmica em parcerias com a indústria da seguinte maneira: “As empresas podem jogar duro e muitos pesquisadores não conseguem jogar duro em troca. Você envia o artigo à empresa para comentários e aí está o perigo. Você consegue lidar com as mudanças que a empresa quer? Você cederá um pouco, um pouco mais, e então irá capitular? É complicado para aqueles que necessitam de dinheiro para mais estudos.”<sup>32</sup>

A descrição mais eloquente que encontrei sobre um sistema que rompeu seu contrato social com a sociedade e com os pacientes – que se oferecem de modo voluntário para ensaios a fim de que a ciência progrida, e não para aumentar os lucros comerciais para determinada empresa – foi feita pelo vice-editor Drummond Rennie, do *JAMA*.<sup>33</sup>

O QUE É UM ENSAIO? O processo de aprovação começa com evidências coletadas em ensaios clínicos. Pode ser educativo comparar o tipo de ensaios com os quais os pesquisadores clínicos estão familiarizados com aqueles que chegam aos tribunais. Parece-me fundamental que o ensaio legal carregue credibilidade e

mantenha força e respeito pelo público porque as diferentes partes, juiz, júri, advogados antagonistas, testemunhas e polícia, são independentes umas das outras.

Um ensaio clínico pode ser diferente. Nesse processo, é de alto interesse do patrocinador ou fabricante do medicamento tornar todos no processo dependentes seus, promovendo tantos conflitos de interesse quanto possível. Antes do processo de aprovação, o patrocinador estabelece o ensaio clínico – o medicamento selecionado e a dose e a rota de administração do medicamento de comparação (ou do placebo). Como o ensaio é delineado para ter um desfecho, é surpreendente que o medicamento de comparação possa ser mal-usado – fornecido na dose errada, pelo método errado? O patrocinador paga aqueles que coletam as evidências, os médicos e os enfermeiros, então surpreende que isso influencie os resultados de dez maneiras diferentes? Todos os resultados fluem para o patrocinador, que analisa as evidências, abandona o que é inconveniente e mantém tudo em segredo, até mesmo dos médicos do ensaio. O fabricante entrega à FDA fragmentos de evidências e paga à FDA (juiz) para mantê-las secretas. Os jurados (o júri), geralmente pagos com taxas de consultoria pelos patrocinadores, decidem sobre a aprovação da FDA, muitas vezes sofrendo lobby de organizações populares de pacientes que enchem o tribunal (esse truque é chamado de astroturfing). Se o ensaio, sob essas condições, mostrar que o medicamento funciona, os patrocinadores pagam subcontratados para redigirem a pesquisa e divulgarem tudo que puderem; pagam acadêmicos “reconhecidos” para adicionar seus nomes como “autores” a fim de fornecer credibilidade à empreitada e, muitas vezes, publicam em periódicos dependentes dos patrocinadores para sua existência. Se o medicamento não parecer bom ou parecer prejudicial, o ensaio é enterrado e todos são lembrados de seus acordos de confidencialidade. A menos que o ensaio seja definido dessa maneira, o patrocinador recusar-se-á a respaldar o ensaio, mas mesmo que seja iniciado como desejam, aqueles mesmos patrocinadores de repente podem abandoná-lo, deixando os pacientes e os seus médicos a Deus-dará.

Em resumo, temos um sistema em que o réu, os desenvolvedores de evidências, a polícia, o juiz e até mesmo os jornalistas no tribunal são todos induzidos a chegarem a uma conclusão a favor do medicamento novo.

Os médicos sabem perfeitamente bem o que isso significa para a credibilidade dos ensaios da indústria. Quando médicos se depararam com resumos de ensaios hipotéticos, rebaixaram o rigor percebido do ensaio quando era financiado pela indústria, tendo ficado com apenas metade da vontade de prescrever medicamentos estudados nesses ensaios em comparação com os que tinham sido estudados em ensaios financiados pelos National Institutes of Health (NIH).<sup>34</sup>

O estudo foi publicado no *New England Journal of Medicine*, cujo editor, Jeffrey Drazen, rebaixou-o em um editorial. Ele questionou se a falta de confiança era justificada e argumentou que esse raciocínio “vem sendo reforçado por uma cobertura de imprensa substancial de alguns exemplos do uso impróprio da indústria de publicações, envolvendo deturpação do delineamento ou de achados de ensaios clínicos”.<sup>35</sup> Além disso, observou que os pesquisadores em estudos patrocinados pelo NIH também têm incentivos substanciais, incluindo promoção e reconhecimento acadêmicos, para tentar se assegurar de que seus estudos mudem a prática. A maneira de Drazen discutir é muito similar à maneira como a indústria e seus apologistas discutem, não sendo sustentável. A imprensa *não* deve ser responsabilizada; *não* estamos vendo alguns exemplos, mas uma literatura de pesquisa que tem sido sistematicamente distorcida pela indústria, e os motivos acadêmicos *não* são fatores de distorção similarmente fortes como são os motivos econômicos.

O que os argumentos de Drazen demonstram é o conflito generalizado do interesse em periódicos médicos de alto impacto, que discutirei no capítulo seguinte. Eis um exemplo. Uma revisão sistemática encontrou que as análises de subgrupo em ensaios eram mais comuns em periódicos de alto impacto, enquanto naqueles ensaios sem resultados estatisticamente significativos para o desfecho primário, os ensaios financiados pela indústria eram duas vezes mais prováveis de relatar análises de subgrupo como ensaios financiados por outra fonte que não a indústria e duas vezes mais prováveis de terem pré-especificadas as hipóteses para o subgrupo.<sup>36</sup> Isso é *realmente* ruim. É má ciência embarcar em análises de subgrupo quando a análise principal não encontrou resultado estatisticamente significativo. Esses exercícios de dragar os dados até que alguns deles mostrem algo são chamados de massagear os dados ou de pescaria. Se você pescar por tempo suficiente, pode pegar algo, até mesmo uma bota velha.

Drazen tem razão: os acadêmicos *podem* ser (mas geralmente não são) tão inacessíveis quanto a indústria farmacêutica. Apesar das declarações do Freedom of Information Act [Lei da Liberdade de Informação] e do NIH de que o compartilhamento de dados é essencial para melhorar a saúde humana, ninguém parece ter tido acesso aos dados de ensaios financiados pelo NIH.<sup>37</sup> Quando um estudo mostrou que as crianças com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) tinham cérebros menores do que outras crianças e os críticos suspeitaram que poderia ser um efeito medicamentoso, o acesso aos dados foi negado.

Um exemplo de uma pescaria de dados foi um estudo de 1990 do NIH sobre esteroides em alta dosagem em 487 pacientes com lesão medular.<sup>38</sup> Os dados publicados no resumo do *New England Journal of Medicine* eram um subconjunto daqueles randomizados e descreviam um efeito sobre desfechos neurológicos para pacientes tratados dentro de oito horas após o ferimento. Isso era realmente suspeito, pois o critério de inclusão era que os pacientes deviam começar o tratamento dentro de 12 horas, então por que criar um ponto de corte arbitrário além daquele de 12 horas? Ocorreu que não havia nenhum efeito significativo se todos os pacientes fossem analisados. Os pesquisadores que eram críticos quanto a isso tiveram o acesso aos dados negado e um copesquisador disse a um jornalista que ele rompeu com o autor principal porque ele “estava sempre tentando descobrir algo que eu não conseguia encontrar”.<sup>37</sup>

Catorze anos depois, um ensaio gigantesco sobre esteroides oferecidos a 10 mil pessoas com lesões cerebrais sérias foi publicado no *Lancet*, mostrando que os esteroides são muito prejudiciais. Para cada 31 pacientes tratados com esteroides em vez de placebo, havia 1 morte adicional.<sup>39</sup> Milhares de pacientes com lesões medulares ou cerebrais morreram porque receberam esteroides, e a pescaria de dados no *New England Journal of Medicine* deve ser responsabilizada por muitas dessas mortes.<sup>40</sup> A desonestidade científica pode matar pessoas, e com frequência o faz.

O contrato social com pacientes que se oferecem para ensaios foi rompido. É fato que empresas de propaganda e relações públicas estão agora desenvolvendo ensaios clínicos na Europa e na América do Norte,<sup>41</sup> e esse é talvez o sinal mais claro de que as empresas não separam *marketing* de pesquisa. Muitos termos de consentimento de pacientes para ensaios da indústria deveriam, portanto, afirmar algo como:

*Concordo em participar desse ensaio, que eu compreendo que não tem nenhum valor científico, mas que será útil para a empresa no marketing de seu medicamento. Também compreendo que, se os resultados não satisfizerem a empresa, eles podem ser manipulados e distorcidos até que satisfaçam a ela e que, se isso também falhar, os resultados podem ser enterrados para que ninguém de fora da empresa os veja. Finalmente, compreendo e aceito que, caso haja muitos danos sérios pelo medicamento, eles não serão publicados ou serão chamadas de algo diferente para não levantar preocupações nos pacientes nem diminuir as vendas da empresa farmacêutica.*

# REFERÊNCIAS

1. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 7 fev. 2002.
2. Vandenbroucke JP. Without new rules for industry-sponsored research, science will cease to exist. *BMJ*. 14 dez. 2005.
3. McHenry L. Biomedical research and corporate interests: a question of academic freedom. *Mens Sana Monographs*. 1 jan. 2008.
4. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. New York: Perseus Publishing; 2001.
5. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
6. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Netherlands: Aksant Academic Publishers; 2004.
7. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
8. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, *et al*. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2007; **357**: 2001–15.
9. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, *et al*. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; **357**: 28–38.
10. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, *et al*. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2009; **361**: 1045–57.
11. Serebruany VL, Atar D. Viewpoint: Central adjudication of myocardial infarction in outcome-driven clinical trials – common patterns in TRITON, RECORD, and PLATO? *Thromb Haemost*. 2012; **108**: 412–14.
12. Davidoff F, DeAngelis CD, Drazen JM, *et al*. Sponsorship, authorship, and accountability. *JAMA*. 2001; **286**: 1232–4.
13. Nordic Medical Research Councils' HIV Therapy Group. Double-blind dose-response study of zidovudine in AIDS and advanced HIV infection. *BMJ*. 1992; **304**: 13–17.
14. Gerstoft J, Melander H, Bruun JN, *et al*. Alternating treatment with didanosine and zidovudine *versus* either drug alone for the treatment of advanced HIV infection: the ALTER study. *Scand J Infect Dis*. 1997; **29**: 121–8.
15. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, *et al*. Constraints on publication rights in industry-initiated clinical trials. *JAMA*. 2006; **295**: 1645–6.
16. Bassler D, Briel M, Montori VM, *et al*. Stopping randomized trials early for benefit and estimation of treatment effects: systematic review and meta-regression analysis. *JAMA*. 2010; **303**: 1180–7.
17. Schulman KA, Seils DM, Timbie JW, *et al*. A national survey of provisions in clinical-trial agreements between medical schools and industry sponsors. *N Engl J Med*. 2002; **347**: 1335–41.

18. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 2202–10.
19. Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times*. 29 nov. 2004.
20. Steinbrook R. Gag clauses in clinical-trial agreements. *N Engl J Med*. 2005; **352**: 2160–2.
21. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA*. 2003; **289**: 454–65.
22. Statistics from the EudraCT database. EMEA/363785/2005.
23. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
24. Department of Health and Human Services, Office of Inspector General. *Recruiting Human Subjects: pressures in industry-sponsored clinical research*. June 2000, OEI-01-97-00195 (acessado: 18 fev. 2008).
25. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest*. 2006; **116**: 2837–42.
26. Werkö L. [It is always about the life] [Swedish]. Helsingborg: AB Boktryck; 2000.
27. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it's all on the drug firms. *The Guardian*. 5 out. 2004.
28. Gagnon M-A. *The Nature of Capital in the Knowledge-Based Economy: the case of the global pharmaceutical industry* [dissertation]. Toronto: York University; May 2009.
29. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
30. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly*. 2006 April.
31. Marcovitch H. Editors, publishers, impact factors, and reprint income. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000355.
32. Bodenheimer T. Uneasy alliance – clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med*. 2000; **342**: 1539–44.
33. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. 2007 July: 991–1012.
34. Kesselheim AS, Robertson CT, Myers JA, *et al*. A randomized study of how physicians interpret research funding disclosures. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 1119–27.
35. Drazen JM. Believe the data. *N Engl J Med*. 2012; **367**: 1152–3.
36. Sun X, Briel M, Busse JW, *et al*. The influence of study characteristics on reporting of subgroup analyses in randomised controlled trials: systematic review. *BMJ*. 2011; **342**: d1569.
37. Lenzer J. NIH secrets. *The New Republic*. 2006 Oct 10.
38. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, *et al*. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal- cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med*. 1990; **322**: 1405–11.
39. Roberts I, Yates D, Sandercock P, *et al*. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo- controlled trial. *Lancet*. 2004; **364**: 1321–8.

40. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ*. 2008; 336: 532–4.
41. Mintzberg H. Patent nonsense: evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ*. 2006; 175: 374.

**6**

# Conflitos de interesse em periódicos médicos

*Naquilo que tem sido chamado de era da responsabilidade, os editores continuam a ser tão irresponsáveis quanto os reis.*

*Todo o negócio dos periódicos médicos é corrupto porque os proprietários estão fazendo dinheiro a partir da restrição do acesso a pesquisas importantes, cuja maioria é financiada por dinheiro público.*

*Richard Smith, ex-editor, BMJ<sup>1,2</sup>*

Em geral, um conflito de interesse é definido como “um conjunto de condições em que o julgamento profissional a respeito de um interesse primário (como o bem-estar de um paciente ou a validade de pesquisa) tende a ser influenciado de forma indevida por um interesse secundário (como um ganho financeiro)”.<sup>3</sup>

O Comitê Internacional de Editores de Periódicos Médicos declarou que “os pesquisadores não deveriam entrar em acordos que interferem no seu acesso aos dados e na sua habilidade de analisá-los de maneira independente, de preparar manuscritos e de publicá-los” e que “os editores podem optar por não considerarem um artigo se houver imposição de controle sobre o direito de publicação dos autores por um patrocinador”.<sup>4</sup> Entretanto, apesar dessa declaração bem-intencionada, nossos periódicos ainda aceitam a falta praticamente completa de liberdade acadêmica em ensaios da indústria.

Nossos periódicos mais prestigiados têm um sério conflito de interesse quando lidam com ensaios da indústria, pois podem perder grande renda originária de vendas de reimpressões se forem críticas demais. O ex-editor do *BMJ*, Richard Smith, escreveu um artigo com o informativo título “Os periódicos médicos são uma extensão do braço de *marketing* das empresas farmacêuticas”<sup>5</sup> e explicou que, às vezes, as empresas telefonam quando um artigo é submetido e dizem que comprarão reimpressões se for aceito.<sup>2</sup> Um editor pode enfrentar um conflito de interesse assustadoramente duro: publique um ensaio que traga 100 mil dólares de lucro ou feche o orçamento ao fim do

ano não demitindo um editor.<sup>5</sup> Smith sugeriu uma solução atraente para o problema do conflito de interesse dos periódicos: os periódicos deveriam parar de publicar ensaios; em vez disso, os protocolos, os resultados e o conjunto completo de dados deveriam ser disponibilizados em *websites* regulamentados.<sup>6</sup> Isso faria os periódicos pararem de depender das empresas e, em vez de publicar ensaios, os periódicos poderiam concentrar-se em descrevê-los criticamente.

Anunciar também cria um conflito de interesse. Quando, em 2004, o *BMJ* dedicou uma edição inteira aos conflitos de interesse e tinha uma capa mostrando médicos vestidos como porcos gulosos em um banquete com a equipe de vendas de medicamentos representada como lagartos, a indústria de medicamentos ameaçou retirar 75 mil libras em anúncios.<sup>2</sup> O periódico *Annals of Internal Medicine* perdeu uma estimativa de 1-1,5 milhão de dólares em receita de anúncios depois que publicou um estudo crítico sobre a indústria da propaganda.<sup>7,8</sup>

A solução para esse problema é simples: abandone os anúncios de medicamentos, que é a única coisa respeitável a fazer, porque é prejudicial para os pacientes (veja o Cap. 9). E deixe morrer aqueles periódicos que não conseguem sobreviver sem propagandas. De qualquer maneira, eles não merecem sobreviver e sua morte nos beneficiaria, pois diminuiria de forma significativa a poluição da literatura de pesquisa com artigos de pouco ou nenhum valor. Isso tornaria menos trabalhoso buscar a literatura quando estamos procurando respostas a perguntas pertinentes.

O periódico preferido da indústria farmacêutica é o *New England Journal of Medicine*.<sup>9</sup> Anteriormente, esse periódico tinha uma política muito razoável relacionada a revisões e editoriais:

“Como a essência das revisões e dos editoriais é a seleção e a interpretação da literatura, o *NEJM* espera que os autores de artigos como esses não tenham qualquer interesse financeiro em uma empresa (ou sua concorrente) que faça com que algum produto seja discutido no artigo.”<sup>10</sup>

Porém, infelizmente, em 2002, os editores lamentaram que era difícil encontrar autores sem conflitos de interesse e mudaram a regra para que apenas um interesse financeiro *significativo* fosse banido, o que foi definido como excedendo 10 mil dólares.<sup>10</sup> Não havia limite em dólares para a renda de empresas cujos produtos não

eram discutidos. Jerome Kassirer, ex-editor do jornal, escreveu que estava decepcionado com essa decisão e acrescentou que sempre tinha conseguido encontrar bons autores sem conflitos de interesse.<sup>11</sup> Kassirer acertou em cheio. Meu respeito pelo periódico se foi e nunca mais voltou.

O *Lancet* é o segundo periódico preferido da indústria.<sup>9</sup> Seu editor, Richard Horton, é tão franco quanto Richard Smith e declarou que “os periódicos evoluíram para operações de lavagem de informação para a indústria farmacêutica.”<sup>12</sup> Também descreveu como as empresas de medicamentos às vezes se oferecem aos periódicos para comprarem um grande número de reimpressões e podem ameaçar retirar um artigo se a revisão por pares for crítica demais.<sup>13</sup> A renda originária das reimpressões é muito grande para periódicos importantes; um estudo de 2012 descobriu que o custo mediano e o maior da encomendas de reimpressão para o *Lancet* era de 287.353 e de 1.551.794 libras, respectivamente.<sup>14</sup>

Em 2001, publicamos um artigo no *New England Journal of Medicine* sobre o efeito dos placebos, e meu colega queria comprar algumas reimpressões; “uma vez na vida”, como ele disse.<sup>15</sup> O título de nosso artigo estava na capa em fonte normal, enquanto todo o resto estava em tons mais fracos, em cinza claro. Não existe nada tão útil para um vendedor de medicamentos quanto fornecer uma reimpressão de um relato de ensaio desse periódico para um médico. A única coisa que é necessária é chamar a atenção do médico para a última sentença no resumo no item Conclusões.

Observei, em muitas ocasiões, nos resumos de ensaios de medicamentos no *New England Journal of Medicine* que essas conclusões – e muitas vezes os resultados também – eram enganosas. Quando palestro para médicos e falo sobre isso, em geral recebo reações hostis. Como ousou criticar o Santo Graal dos periódicos médicos, o jornal em que todos os pesquisadores esperam conseguir publicar pelo menos uma vez na vida?

De todos os periódicos médicos gerais, esse periódico tem o fator de impacto mais elevado, que é o número médio de citações em um ano a artigos publicados nos dois anos anteriores. Muitos médicos consideram-no o mais prestigiado, mas não estou entre os admiradores. Eis dois exemplos por que (apresentarei outros mais adiante; veja também o capítulo anterior). Fizemos uma revisão Cochrane do medicamento

antifúngico da Pfizer, voriconazol (Vfend)<sup>16</sup> e encontramos dois estudos relevantes, ambos do *New England Journal of Medicine* e ambos com resumos enganosos.

Em um dos ensaios, o voriconazol era significativamente inferior ao medicamento em comparação, anfotericina B lipossomal, de acordo com o plano de análise pré-especificado, o que a equipe da FDA apontou em uma carta subsequente, mas o artigo concluía que o voriconazol era uma alternativa apropriada.<sup>17</sup> Mais pacientes morreram no grupo do voriconazol, e uma alegada redução significativa no número de infecções fúngicas identificadas logo após o tratamento desapareceu quando incluímos infecções que tinham sido arbitrariamente excluídas da análise. O resumo descrevia resultados manipulados, que afirmavam equivocadamente não apenas um benefício significativo para o voriconazol em termos de infecções fúngicas, mas também em termos de menor nefrotoxicidade. Esse último resultado correspondeu ao número de pacientes que tiveram um aumento de uma vez e meia na creatinina sérica. A convenção é relatar aqueles com um aumento de duas vezes, o que não mostrou qualquer diferença (29 *versus* 32 pacientes).

O outro ensaio comparava o voriconazol ao desoxicolato de anfotericina B, mas o grupo que usou o desoxicolato de anfotericina B foi prejudicado pois não se exigiu o uso de pré-medicação para reduzir a toxicidade relacionada à infusão ou substituição com eletrólitos e fluidos para reduzir a nefrotoxicidade, embora a duração planejada do tratamento fosse de 84 dias.<sup>18</sup> O voriconazol foi oferecido por 77 dias em média, mas o desoxicolato de anfotericina B por apenas 10 dias, o que impede uma comparação significativa. A última frase no resumo era: “Em pacientes com aspergilose invasiva, a terapia inicial com voriconazol levou a melhores respostas, melhorou a sobrevivência e resultou em menos efeitos colaterais severos do que a abordagem-padrão de terapia inicial com anfotericina B.” Um ensaio que é seriamente falho devido ao delineamento não permite uma conclusão como essa.

Ao publicar relatórios de ensaios tão terrivelmente falhos, o *New England Journal of Medicine* não apenas ganha muito dinheiro pela venda de reimpressões, mas também os editores impulsionam o fator de impacto do periódico, em especial porque, de modo geral, as empresas orquestram um grande número de publicações secundárias redigidas por escritores-fantasmas que citam os relatórios de ensaios.

De fato, nos primeiros três anos após a publicação, esses dois ensaios da Pfizer com voriconazol foram incrivelmente citados 192 e 344 vezes, respectivamente, muito mais do que o esperado dado o fator de impacto do periódico em torno de 50. Nós selecionamos uma amostra aleatória de 25 referências a cada um desses ensaios e descobrimos que as conclusões injustificadas eram, na maior parte, propagadas sem qualquer crítica.<sup>19</sup> Foi particularmente decepcionante – mas não inesperado, já que a maioria dos artigos provavelmente foi redigida por escritores-fantasmas pela Pfizer – que a relevante crítica da FDA da análise do primeiro ensaio foi citada apenas uma vez e que *nenhum* dos 25 artigos mencionava as óbvias falhas no delineamento do segundo ensaio.

Descrevemos anteriormente como uma série de ensaios patrocinados pela Pfizer de outro medicamento antifúngico, fluconazol, em pacientes com câncer com neutropenia prejudicou o medicamento-controle, anfotericina B, por falhas no delineamento e na análise.<sup>20</sup> O agente antifúngico-padrão, a anfotericina B intravenosa, é altamente eficaz, mas a maioria dos pacientes em ensaios da Pfizer foram randomizados para anfotericina B oral, que é mal- absorvida e constitui um tratamento não estabelecido. Três desses ensaios eram grandes e todos tinham um terceiro braço em que os pacientes recebiam nistatina, mas os resultados para anfotericina B foram combinados com aqueles para nistatina. Isso não faz nenhum sentido porque a nistatina era reconhecida como ineficaz nessas circunstâncias, o que confirmamos em uma metanálise separada de ensaios de nistatina.<sup>20</sup> Apesar de repetidas solicitações, nem os autores do ensaio, nem a Pfizer forneceram dados separados para cada um dos três braços nesses estudos. Além disso, Pfizer não respondeu a nossas perguntas de por que tinham analisado os grupos de nistatina e anfotericina B de tal maneira, embora um dos cientistas da Pfizer a quem questionamos fosse autor de um dos ensaios.

Outro exemplo de um resumo altamente enganoso no *New England Journal of Medicine* veio de um ensaio objetivando descobrir se seria benéfico fornecer corticosteroides a pacientes com bronquite crônica.<sup>21,22</sup> O mercado é enorme e assim era o ensaio. A GlaxoSmithKline randomizou 6.184 pacientes para seu esteroide (fluticasona) ou placebo e randomizou todos os pacientes novamente para seu medicamento para asma, salmeterol ou placebo. Isso criou quatro grupos: placebo, salmeterol, fluticasona e ambos os medicamentos juntos. O delineamento é fatorial e a

análise correta mostrou que o fluticasona não tinha efeito algum, razão de densidades de incidência de 1,00 (95% IC [intervalo de confiança] 0,89 a 1,13; P = 0,99). Entretanto, o resumo dizia: “A razão de risco para morte no grupo de terapia combinada, quando comparado ao grupo do placebo, foi 0,825 (95% IC, 0,681 a 1,002; P = 0,052, ajustado por análises intermediárias).”

Os editores permitiram que a Glaxo apresentasse uma análise totalmente imprópria no resumo, que incluía apenas metade dos pacientes, com isso arruinando a vantagem do delineamento fatorial. O resultado enganoso no resumo dá aos clínicos a impressão de que ambos os medicamentos da Glaxo deveriam ser usados, embora um deles não funcionasse. Acredito que isso seja improbidade científica.

Dinheiro pode ser mais importante do que a integridade científica para os periódicos médicos. Problemas como esses são piores em jornais de especialidades. Muitas vezes seus editores têm conflitos de interesse financeiro em relação às empresas que submetem artigos a eles, inclusive possuindo ações e sendo consultores pagos, e alguns dos periódicos são financeiramente sustentados por empresas farmacêuticas por meio das sociedades de especialistas que publicam os periódicos.

Muitos periódicos de especialidades publicam simpósios patrocinados pela indústria. Esses são o pior tipo de artigos. Em geral, a indústria paga para publicá-los, raras vezes são revisados por pares, têm títulos enganosos, usam nomes comerciais em vez de nomes genéricos para os medicamentos e elogiam esses medicamentos mais do que outros tipos de artigos.<sup>23,24</sup>

Apesar de três boas revisões por pares, o editor de um importante periódico de nefrologia, *Transplantation and Dialysis*, rejeitou um editorial questionando o valor da eritropoetina na doença renal em estágio final. O editor admitiu ao autor que tinha sido vencido por seu departamento de *marketing*: “De fato, a publicação de seu editorial não seria aceita em alguns círculos... e aparentemente foi além do que nosso departamento de *marketing* estava disposto a receber.”<sup>8</sup>

Uma investigação do congresso dos EUA sobre dispositivos para coluna vertebral revelou, em 2009, que Thomas Zdeblick, um cirurgião ortopédico, tinha recebido mais de 20 milhões de dólares em *royalties* de patente e mais de 2 milhões em taxas de consultoria da Medtronic durante seu mandato como editor do *Journal of Spinal*

*Disorders & Techniques*.<sup>25</sup> A Medtronic vende implantes de coluna vertebral, e o periódico de Zdeblick publicava em cada edição, em média, artigos sobre os produtos para coluna da Medtronic que geralmente eram favoráveis aos implantes e não revelavam os laços financeiros entre os autores e a Medtronic.

Um relacionamento incestuoso, particularmente considerando-se que os artigos sobre o dispositivo para fusão da coluna da Medtronic tinham deixado de fora todos os danos sérios que os cirurgiões tinham observado. *Nem um único evento adverso associado ao dispositivo foi relatado em 13 publicações patrocinadas pela indústria a respeito de segurança e eficácia em 780 pacientes tratados com o dispositivo*.<sup>25</sup> Documentos da FDA revelaram inconsistências internas em relatórios da Medtronic e sugeriram uma ocorrência de eventos adversos em 10-50% dos pacientes, inclusive alguns que punham a vida em risco.<sup>26</sup>

Analisamos quanto o fator do impacto depende da publicação de ensaios com financiamento da indústria.<sup>9</sup> Conforme era esperado, tinha pouco efeito sobre o *BMJ*, enquanto o fator de impacto caía em 24% para o *New England Journal of Medicine* quando incluímos apenas pesquisa original e revisões como artigos citáveis. Também perguntamos quanto (em termos relativos; cuidadosamente evitamos perguntar quantidades absolutas) as vendas de anúncios e reimpressões contribuíam para a economia do periódico. Nenhum dos quatro principais periódicos dos EUA que incluímos em nosso estudo (*Annals of Internal Medicine*, *Archives of Internal Medicine*, *JAMA* e *New England Journal of Medicine*) forneceu-nos algum dado, pois era sua política não revelar informações financeiras (que não solicitamos, pedimos apenas quantias relativas!). Conseguimos os dados dos dois periódicos europeus mais importantes, o *BMJ* e o *Lancet*; apenas 3% da renda do *BMJ* era originária de reimpressões, enquanto o percentual era de 41% para o *Lancet*.

Concordando com esses dados, uma fonte interna da indústria farmacêutica disse ao *BMJ*, em 2005, que o periódico era um osso duro de roer; publicar um artigo de pesquisa “favorável” era muito mais complicado no *BMJ* do que em outros periódicos.<sup>27</sup> No entanto, se bem-sucedido, o artigo poderia valer 200 milhões de libras à empresa, alguns dos quais encontrariam seu caminho para a “piscina” de fundos de médicos muito bem-pagos que circulavam pelos salões de conferências do globo apontando aspectos positivos dos produtos da empresa.

O que esses exemplos e muitos outros demonstram é que, ao comprar médicos e editores, a indústria transformou a ciência médica de um bem público, cuja finalidade é aprimorar a saúde, em uma mercadoria cuja função primária é maximizar o retorno financeiro.<sup>28</sup> Tristemente, e embora existam exceções notáveis, nossos periódicos médicos contribuem substancialmente para a corrupção da ciência médica.

# REFERÊNCIAS

1. Smith R. A ripping yarn of editorial misconduct. *BMJ*. Group blogs. 2008 Oct 21.
2. Smith R. *The Trouble with Medical Journals*. London: Royal Society of Medicine; 2006.
3. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics*. 2004; 30: 8–24.
4. *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: writing and editing for biomedical publication*. February 2006. International Committee of Medical Journal Editors website. Available online at: [www.icmje.org](http://www.icmje.org) (accessed 23 January 2006).
5. Smith R. Medical journals are an extension of the marketing arm of pharmaceutical companies. *PLoS Med*. 2015; 2: e138.
6. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clin Trials*. 2006; 1(1): e6.
7. Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 912–19.
8. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444–7.
9. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, *et al*. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry- supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000354.
10. Drazen JM, Curfman GD. Financial associations of authors. *N Engl J Med*. 2002; 346: 1901–2.
11. Kassirer J. What the *New England Journal of Medicine* did. *BMJ*. 2011; 343: d5665.
12. Horton R. The dawn of McScience. *New York Rev Books*. 2004; 51: 7–9.
13. Eaton L. Editor claims drug companies have a 'parasitic' relationship with journals. *BMJ*. 2005; 330: 9.
14. Handel AE, Patel SV, Pakpoor J, *et al*. High reprint orders in medical journals and pharmaceutical industry funding: case- control study. *BMJ*. 2012; 344: e4212.
15. Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med*. 2001; 344: 1594–602.
16. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Voriconazole versus amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 1: CD004707.
17. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, *et al*. Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med*. 2002; 346: 225–34.
18. Herbrecht R, Denning DW, Patterson TF, *et al*. Voriconazole versus amphotericin B for primary therapy of invasive aspergillosis. *N Engl J Med*. 2002; 347: 408–15.
19. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Flaws in design, analysis and interpretation of Pfizer's antifungal trials of voriconazole and uncritical subsequent quotations. *Trials*. 2006, 7: 3.

20. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta-analysis. *JAMA*. 1999; **282**: 1752–9.
21. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, *et al*. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2007; **356**: 775–89.
22. Suissa S, Ernst P, Vandemheen KL, *et al*. Methodological issues in therapeutic trials of COPD. *Eur Respir J*. 2008; **31**: 927–33.
23. Bero LA, Galbraith A, Rennie D. The publication of sponsored symposiums in medical journals. *N Engl J Med*. 1992; **327**: 1135–40.
24. Cho MK, Bero LA. The quality of drug studies published in symposium proceedings. *Ann Intern Med*. 1996; **124**: 485–9.
25. Lenzer J. Editor earned over \$20m in royalties and \$2m in fees from device manufacturer. *BMJ*. 2010; **340**: c495.
26. Carragee EJ, Hurwitz EL, Weiner BK. A critical review of recombinant human bone morphogenetic protein-2 trials in spinal surgery: emerging safety concerns and lessons learned. *Spine J*. 2011; **11**: 471–91.
27. Abbasi K. Editor's choice: a tough nut to crack. *BMJ*. 2005; **330**: Jan 29.
28. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine*. New York: HarperCollins; 2004.

7

# A influência corruptora do dinheiro fácil

Há cerca de 20 anos, um incidente alertou-me para a maneira como a indústria compra amigos. Pesquisadores clínicos de diversos países tinham assistido a uma reunião de planejamento na qual discutimos vários ensaios em que tanto a empresa como nós poderíamos estar interessados. Quando estávamos indo para um suntuoso jantar pago pela mesma, a pessoa encarregada pelos ensaios clínicos na empresa entregou-me um envelope, que não abri até mais tarde.

O envelope continha uma carta agradecendo por minha contribuição para a reunião de um dia e uma cédula de mil dólares. Eu nunca tinha visto uma cédula de tanto valor e imaginei que é assim que a corrupção começa. Pouco a pouco. Você não obtém mais no começo do que consegue justificar para si mesmo: ‘Não é razoável que eu receba um honorário legal por gastar um dia da minha agenda ocupada para fornecer aconselhamento especializado a uma empresa farmacêutica?’ Naquela época, mil dólares era uma ótima soma em dinheiro.

Se você não devolver o dinheiro, sinalizou que pode estar disposto a pensar que é ainda mais valioso para a empresa na próxima vez. Ajudado por pessoas lisonjeiras da empresa, que lhe dizem o quão importante e indispensável você é, continua a dizer a si mesmo que os pagamentos crescentes são inteiramente razoáveis, até que já não nota que as quantias tornaram-se obscenas.

Pagar em dinheiro vivo não deixa qualquer rastro. Em dezembro de 2000, proferi uma aula em um curso em Berna, Suíça, e durante um almoço na cidade, conversei com uma mulher que tinha trabalhado para uma companhia farmacêutica suíça. Ela havia sido solicitada por seu chefe a ir aos países nórdicos com uma pilha de envelopes marrons para serem entregues a médicos que participaram de ensaios sobre hipertensão. Ela achou que era uma tarefa estranha e perguntou o que havia nos envelopes. Cédulas de dólar. Perguntou então porque a empresa simplesmente não transferia o dinheiro de forma eletrônica e foi-lhe dito que poderia sair da empresa se

continuasse fazendo perguntas. Ela se recusou a entregar os envelopes e deixou a empresa. Doze anos depois, trocamos de escritório e, ao me organizar, encontrei um bilhete escrito à mão em que eu tinha pedido a ela que escrevesse seu nome. Fiz uma busca no Google, encontrei seu número de telefone atual, liguei e ela confirmou a história. Não trabalha mais na indústria farmacêutica, mas com saúde pública.

Outras fontes internas contaram histórias semelhantes e descreveram a prática como rotineira.<sup>1</sup> Um de meus amigos na indústria confirmou que é comum pagar aos médicos em dinheiro vivo. Um oncologista bem-conhecido foi apelidado de “H... [primeiro nome] parede-a-parede” porque preferia ser pago em tapetes persas. Ao usar argumentos exagerados e pouco sólidos, esse médico tinha impedido a introdução, no hospital, de um medicamento genérico muito mais barato que contém a mesma substância ativa que o medicamento original para câncer.

Você pode questionar qual seria o interesse dele nisso, mas é simples. Ao ser ‘leal’ à empresa que introduziu o medicamento no mercado em primeiro lugar, e ainda cobrando muito além por ele, considerando que a patente expirou anos atrás e genéricos muito mais baratos estão disponíveis, os benefícios que recebe da empresa continuarão. É como ocorre com os cães de Pavlov. Você será recompensado contanto que faça o que se espera de você.

Existe uma cultura entre os médicos que permite a aceitação de dinheiro fácil,<sup>2-14</sup> e as empresas podem oferecer a transferência de dinheiro de maneiras que não podem ser rastreadas.<sup>15</sup> Em 2006, a Transparency International enfocou o setor da atenção à saúde em seu Relatório de Corrupção Global, que não deixava dúvida de que existe corrupção disseminada na atenção à saúde. Em geral, é a indústria farmacêutica que toma a iniciativa, mas médicos, ministros e outras autoridades governamentais às vezes extorquem as empresas.<sup>7</sup>

Pesquisadores do Reino Unido descobriram que o sistema do governo polonês de decidir quais medicamentos serão pagos pelo Estado é muito falho.<sup>16</sup> Um medicamento para o coração foi aceito para reembolso mesmo quando as evidências científicas que o apoiavam eram duvidosas. Mais tarde, a imprensa descobriu que a decisão tinha sido tomada depois que o parente de uma autoridade ministerial de alto escalão ‘ganhou’ um apartamento novo da empresa farmacêutica.

As gigantes farmacêuticas têm muitos amigos em posições elevadas. Quando uma pessoa do Gabinete do Inspetor Geral da Pensilvânia havia descoberto pagamentos em uma conta clandestina da Pfizer e Janssen, ele foi indicado como investigador principal.<sup>17</sup> Depois que seus achados revelaram que esses pagamentos foram para funcionários públicos que desenvolveram diretrizes recomendando medicamentos novos caros em vez dos antigos, esse investigador foi acompanhado para fora de seu local de trabalho e advertido a não retornar depois de escutar de um gerente que as ‘empresas farmacêuticas preenchem cheques para políticos de direita e de esquerda.’

A abordagem da indústria farmacêutica é sutil no começo, porém o tamanho dos favores rapidamente aumenta se um médico provar ser útil para a empresa. Um método comum de conseguir amigos é pagá-los em excesso por serviços, ou mesmo por serviços não prestados.<sup>6</sup>

Uma *pizza* e uma caneta a *laser* são como inoculações precoces, minúsculas injeções de autoconfiança que fazem um médico pensar que nunca será corrompido por dinheiro.<sup>18</sup> Porém, vamos ver como os pagamentos da indústria aos médicos podem ser obscenos e o quão profunda é a corrupção.

Alguns médicos são tão influentes que as empresas farmacêuticas podem tacitamente aceitar quando eles embolsam dinheiro dado para outra finalidade. Neurologistas finlandeses apropriaram-se do dinheiro direcionado para cobrir custos de pesquisa, como exames laboratoriais e salários de assistentes, que precisaram ser pagos por pacientes, comunidades e universidade.<sup>19</sup> Em um caso, a fraude atingiu milhões de euros e envolveu 180 contas bancárias, muitas na Suíça. Ironicamente, dois professores envolvidos nos crimes eram responsáveis por supervisionar o *status* ético de projetos científicos em escala nacional, mas um deles e seu filho, que foi declarado culpado por 23 crimes, terminaram na prisão, e o outro professor também tinha probabilidade de receber uma sentença semelhante.

Às vezes, a abordagem inicial da indústria aos médicos é grosseira e não deixa dúvida sobre a corrupção. A Sandoz ofereceu um cargo de consultoria de 30 mil dólares por ano a um pesquisador primário para convencê-lo a aceitar uma conclusão favorável de um ensaio, embora o medicamento da empresa, isradipina, um bloqueador de canais de cálcio para hipertensão, tivesse uma taxa mais elevada de complicações

do que o medicamento ao qual foi comparado.<sup>3,20</sup> Um cheque não solicitado de 10 mil dólares chegando pelo correio e oriundo da Schering-Plough com um contrato de ‘consultoria’ que requer somente o compromisso do médico em prescrever os medicamentos da empresa tampouco deixa dúvidas.<sup>21</sup> A tática da Schering-Plough incluía pagar altas somas aos médicos para prescreverem seu medicamento para hepatite C e participarem de ensaios clínicos patrocinados pela empresa e era pouco mais do que esforços de *marketing* pouco disfarçados que exigiam mínimo esforço por parte dos médicos. A empresa ‘inundou o mercado com pseudoensaios’ e pagou aos médicos de 1 a 1,5 mil dólares por paciente para prescrever interferon, que foi pago por pacientes ou seguradoras.<sup>10</sup>

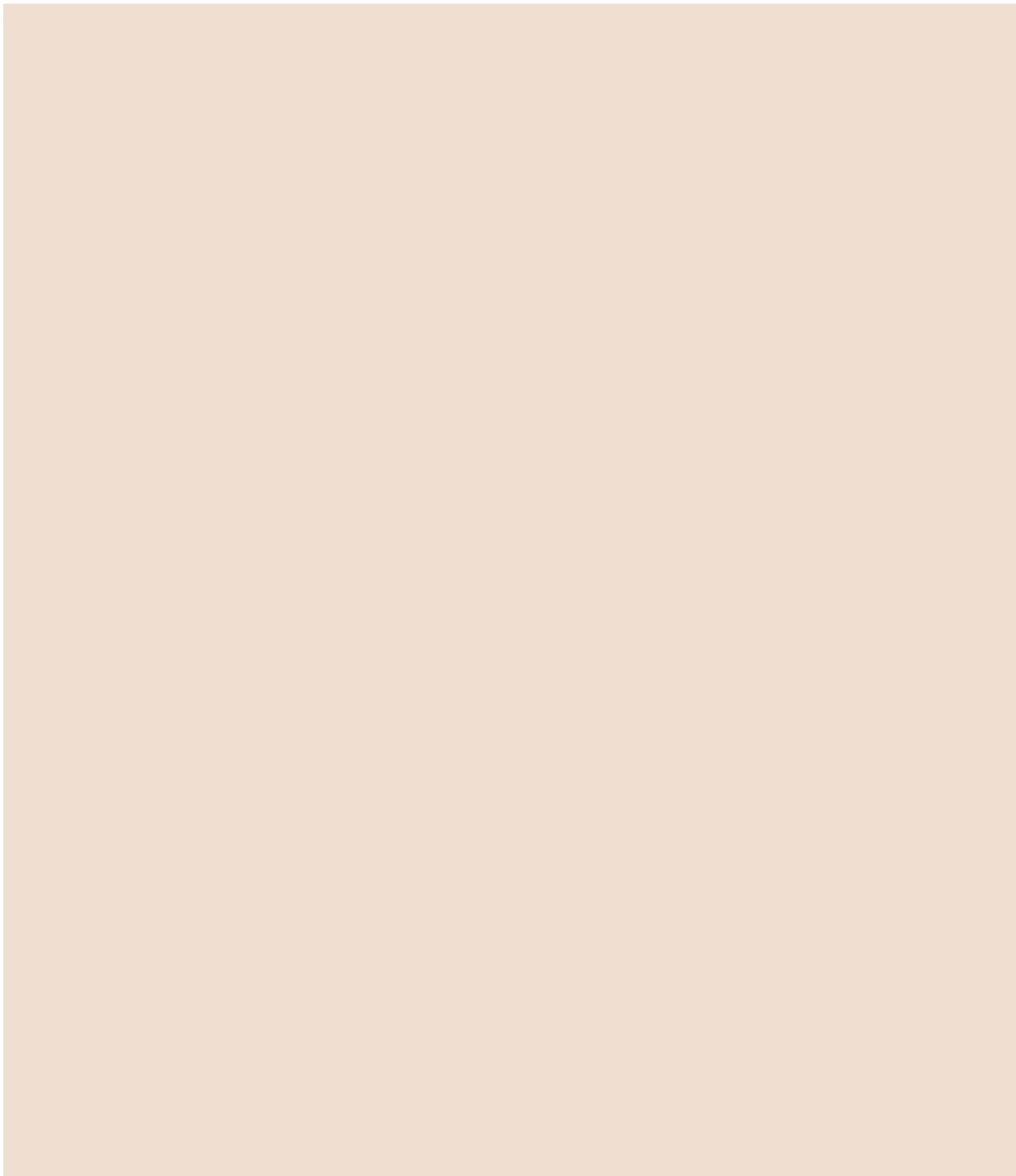
Uma coisa é a copiosa quantidade de dinheiro que os médicos podem receber quando estão enredados no complexo médico-industrial. Uma questão igualmente interessante é como a corrupção da integridade acadêmica está disseminada.

Antes que eu revele esses dados, tente pensar por si mesmo. Que proporção de todos os médicos você acha que recebe dinheiro da indústria farmacêutica? Incluindo aqueles que estão aposentados, trabalham em clínica-geral, trabalham com saúde pública, não prescrevem medicamentos nem tomam decisões importantes por conta própria, por exemplo os milhares de médicos recém-formados de quem é exigido que sigam diretrizes redigidas por seus superiores.

Na Dinamarca, é exigido por lei obter permissão da Agência de Medicamentos se um médico quiser trabalhar para uma empresa farmacêutica, a menos que a atribuição seja trivial, como dar uma única aula em uma reunião patrocinada pela indústria. Essas permissões são publicadas em um *website* público, mas até recentemente o cumprimento era fraco. Em junho de 2010, a agência de medicamentos emitiu um aviso a 650 médicos na folha de pagamento da indústria sem permissão.<sup>22</sup> Na época, foram listados 1.694 médicos, mas incluindo os 650 que não eram aprovados, 12% de todos os médicos dinamarqueses trabalhavam para a indústria farmacêutica. Alguns médicos tinham diversas funções na mesma empresa e alguns trabalhavam para diversas empresas, o máximo sendo 13.<sup>22</sup>

Quando examinamos o registro em novembro de 2010, havia 4.036 funções listadas, o que é uma para cada cinco médicos na Dinamarca. Esse número é chocante, pois a

Dinamarca é considerada um dos países menos corruptos do mundo, e uma liderança política observou que deve ser difícil para os médicos comparecerem ao seu trabalho cotidiano quando trabalham para tantos patrões.<sup>22</sup>



**TABELA 7.1** As 10 empresas que trabalhavam com a maioria dos médicos

1	Pfizer	586
2	AstraZeneca	334
3	Merck	245
4	Novo Nordisk	204
5	GlaxoSmithKline	197
6	Novartis	190
7	Sanofi-Aventis	177
8	Bristol-Myers Squibb	166
9	Boehringer Ingelheim	157
10	Roche	118

A Tabela 7.1 mostra as 10 empresas que trabalhavam com a maioria dos médicos. Dificilmente é coincidência que sete delas também estejam entre as 10 maiores no que se refere a vendas (veja o Cap. 3).

A Associação Médica Dinamarquesa negou que houvesse problemas e respondeu, aos pedidos por mais transparência, inclusive quanto à natureza do trabalho remunerado e ao tamanho dos honorários, com observações arrogantes de que isso não interessa a outros, inclusive os pacientes.<sup>23</sup> Veremos no capítulo seguinte se essa é uma posição sustentável.

# REFERÊNCIAS

1. Virapen J. *Side Effects: death*. College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
3. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine*. New York: HarperCollins; 2004.
4. Wilmshurst P. Academia and industry. *Lancet*. 2000; 356: 338–44.
5. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, *et al*. Narrative review: the promotion of gabapentin: na analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 284–93.
6. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
7. Transparency International. *Global Corruption Report 2006*. Available online at: <http://www.transparency.org/publications/gcr> (accessed 8 February 2008).
8. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004–05*. 2005. Available online at: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf> (accessed 26 April 2005).
9. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA*. 1994; 271: 684–9.
10. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000; 283: 373–80.
11. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
12. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
13. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
14. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
15. Gale EA. Conflicts of interest in guideline panel members. *BMJ*. 2011; 343: d5728.
16. Boseley S. Drug firms using backdoor tactics to boost sales, report reveals. *The Guardian*. 2011 Sept 23.
17. Lenzer J. Whistleblower removed from job for talking to the press. *BMJ*. 2004; 328: 1153.
18. Elliott C. The drug pushers. *The Atlantic Monthly*. 2006 April.
19. Palo J. Why did my colleagues turn to crime? *BMJ*. 2004; 328: 1083.
20. Applegate WB, Furberg CD, Byington RP, *et al*. The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). *JAMA*. 1997; 277: 297.
21. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times*. 2004 June 27.
22. Elkjær B, Rebouh D, Jensen J, *et al*. [See if your doctor is in industry's pocket]. *Ekstra Bladet*. 2010 June 24.
23. Editorial. [The greedy doctors]. *Ekstra Bladet*. 2010 June 24.

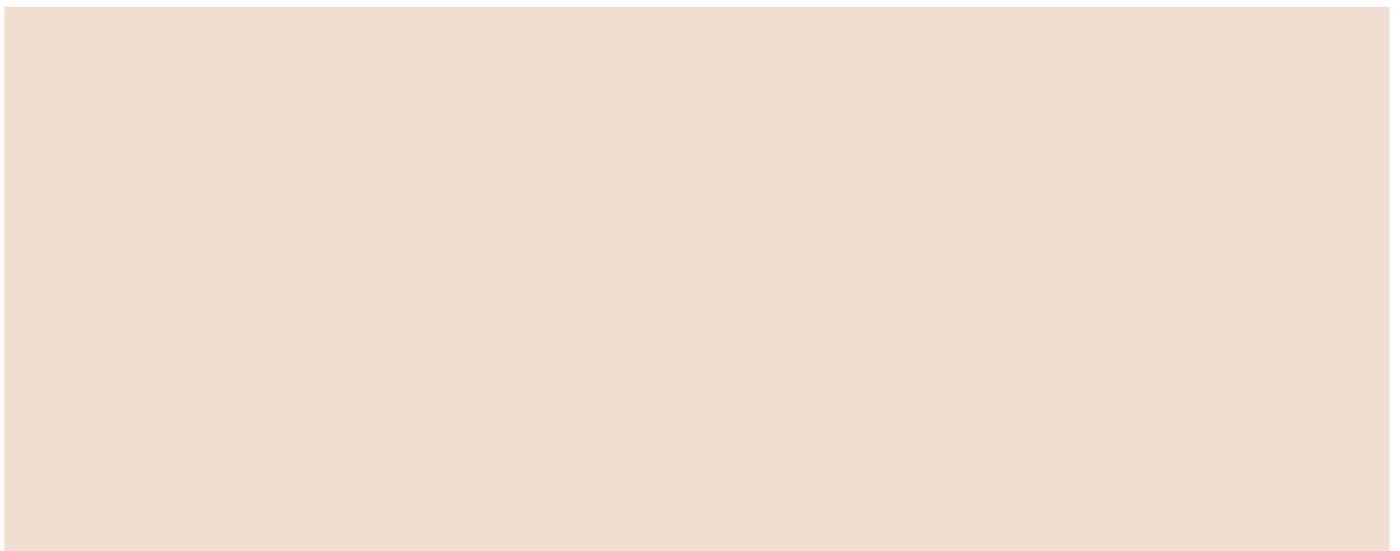




# O que milhares de médicos fazem na folha de pagamento da indústria?

Tornamo-nos médicos para ajudar nossos pacientes, e alguns médicos realizam um trabalho valioso para as empresas que poderiam beneficiar os pacientes também, por exemplo, os pesquisadores que atuam em ensaios relevantes. Porém a maioria dos médicos na folha de pagamento da indústria não atua em prol dos pacientes. Simplesmente não é possível que tantos médicos realizem um trabalho significativo para as empresas e com valor potencial para os pacientes.

A verdade é que a maioria dos médicos ajuda as empresas na comercialização de seus produtos. Isso fica claro se olharmos as 4.036 funções que os médicos dinamarqueses tinham em 2010 (veja a Tab. 8.1).<sup>1</sup> Havia 1.626 pesquisadores, que era a função mais comum. Entretanto, o progresso verdadeiro no tratamento medicamentoso é muito raro. Em 2009, a *Prescrire* analisou 109 novos medicamentos ou indicações: 3 foram considerados uma descoberta terapêutica menor, 76 nada acrescentaram de novo, e 19 foram considerados um possível risco à saúde pública.<sup>2</sup> Outros estimaram que 11-16% dos medicamentos novos representam um ganho terapêutico,<sup>3</sup> mas isso era com definições muito generosas do que é um ganho; se os ganhos e os ensaios por trás deles fossem examinados mais de perto, não sobraria muita coisa.



**TABELA 8.1** Funções de médicos dinamarqueses com permissão para trabalhar na indústria farmacêutica. Dados de 2010

Pesquisador	1.626
Membro ou consultor de Conselho Consultivo	1.160
Palestrante	950
Acionista	175
Autor	36
Outros	89
<b>Total</b>	<b>4.036</b>

Quando uma empresa desenvolve um medicamento verdadeiramente superior, não é preciso muitos médicos para auxiliá-la a provar isso em um ou dois ensaios multinacionais. Como a Dinamarca é muito pequena, não mais do que cinco médicos dinamarqueses precisariam participar disso em uma dimensão tal que necessitassem de permissão da agência de medicamentos para colaborar com a empresa. Porém, como existem projetos relevantes adicionais para um medicamento superior, vamos ser generosos e dizer que são necessários 50 médicos e comparar isso com os 1.626 médicos com permissão para serem pesquisadores clínicos, que é 30 vezes mais. O que todos esses outros médicos estão fazendo?

Na verdade, sabemos bastante sobre isso. Devido ao nosso insensato sistema de patentes e aos poderes ilimitados do *marketing*, é altamente rentável desenvolver os chamados medicamentos similares, que têm uma estrutura molecular semelhante aos medicamentos que já estão no mercado. Para doenças comuns, com um grande potencial de mercado, mais de 100 drogas podem ter sido desenvolvidas dentro da mesma classe terapêutica, por exemplo os anti-histamínicos. Como esses medicamentos são variações de substâncias conhecidas, poder-se-ia discutir que não são descobertas realmente novas, da mesma maneira que o desenvolvimento de um conjunto novo de amortecedores para um Volvo não faz dele um carro diferente.

É muito raro que medicamentos similares representem qualquer avanço terapêutico, mas é muito comum que pareçam inovações. A indústria usa dois truques principais.

Um é executar muitos ensaios controlados por placebo inteiramente supérfluos – portanto, por definição, antiéticos – muito depois que o efeito do novo medicamento tiver sido comprovado. Isso pode parecer uma coisa tola a fazer, mas não é, como é exemplificado pelos triptanos altamente caros para tratamento de enxaqueca. O primeiro medicamento dessa classe foi o sumatriptano da GlaxoSmithKline. Há pelo menos 24 ensaios publicados com sumatriptano oral nos quais o medicamento é comparado apenas a placebo.<sup>4</sup> O grande efeito comparado com o placebo foi usado para convencer os médicos a prescreverem esses medicamentos “modernos” em vez dos antigos. É estranho que isso possa funcionar, mas funciona; ao que parece, qualquer coisa pode ser vendida a um médico.

Esse estratagema continuou por muitos anos depois que o sumatriptano chegou ao mercado, em 1991. Em 2009, um pesquisador relatou que a Glaxo tinha se omitido de publicar diversos de seus ensaios negativo sobre sumatriptano<sup>5</sup> e, finalmente, em 2011, depois que nossas sociedades tinham gasto muito dinheiro nesses medicamentos durante 20 anos, o Comitê Nacional de Saúde da Dinamarca voltou atrás anunciando que a aspirina era tão eficaz quanto os triptanos e deve ser preferida devido ao seu preço muito menor.<sup>6</sup> Tenho certeza de que isso não funciona. Nada supera o *marketing* da indústria, em especial quando o anúncio chega 20 anos atrasado.

Como já foi explicado, a outra maneira de a indústria nos enganar para acreditarmos que medicamentos novos são melhores que os antigos é manipular o delineamento, a análise e o relatório de ensaios comparativos diretos de dois medicamentos ativos.

Se tiverem placebo ou um medicamento ativo como comparador, poucos ensaios da indústria fornecem qualquer coisa de valor para os pacientes. De fato, esses ensaios geralmente têm um impacto negativo nos pacientes, pois sua finalidade é fornecer apoio para o *marketing* de medicamentos caros que não têm nada a oferecer e, às vezes, mais tarde, demonstram ter causado danos sérios.

Documentos internos da empresa obtidos por meio de litígio demonstram por que a indústria farmacêutica realiza ensaios clínicos. Esqueça toda a besteira sobre ajudar os pacientes. A Pfizer deixou isso muito claro e até mesmo fala em *marketing off-label* (sem uso autorizado), o que chamam de disseminação de informações para uso *off-label*.<sup>7</sup>

- Estudos patrocinados pela Pfizer pertencem à Pfizer, não a qualquer indivíduo.
- A finalidade dos dados é apoiar, direta ou indiretamente, o *marketing* de nosso produto:
  - por meio do uso em aperfeiçoamento de rótulos e arquivamento de NDA [New Drug Application] [Solicitação para Novo Medicamento];
  - por meio de publicações para uso das equipes em campo;
  - por meio de publicações que podem ser utilizadas para apoiar a disseminação de dados não autorizados.
- Portanto, o *marketing* comercial/médico precisa estar envolvido em todos os esforços para divulgação de dados.

Parece que pelo menos 97% dos 1.626 médicos dinamarqueses que auxiliam as empresas como “pesquisadores” não realizam pesquisa valiosa, mas ajudam as empresas com *marketing*. O pior desses estudos são os ensaios de semeadura, um dos lados mais obscuros da colaboração dos médicos com a indústria farmacêutica.

## ENSAIOS DE SEMEADURA

Em geral, os ensaios de sementeira não possuem qualquer valor científico, nem mesmo têm um grupo-controle. Os médicos recebem uma porção do medicamento novo da empresa e são solicitados a experimentá-lo em seus pacientes e observar o que acontece. Os dados coletados são consideravelmente inúteis e raras vezes são publicados. O objetivo real de ensaios de sementeira é seduzir tantos médicos quanto possível para usarem o medicamento novo. Os médicos recebem uma taxa para cada paciente e, embora as empresas chamem isso de pesquisa, tem caráter de suborno.

Uma investigação alemã descobriu que dois terços desses “estudos” não tinham nem mesmo um plano de estudos ou uma meta para o estudo, e apenas 19% mencionavam qualquer coisa sobre publicação.<sup>8</sup> Os medicamentos promovidos nos ensaios de sementeira eram 10 vezes mais caros, em média, do que os medicamentos usados em geral. Quando um jornalista alemão expôs a corrupção, o CEO da Novartis escreveu a seus funcionários que sua empresa seguia estritamente o código de honra que a Novartis tinha se obrigado a seguir. Besteira no papel tem a vantagem de não cheirar mal, pelo menos não diretamente.

Poucos médicos registrariam conscientemente seus pacientes em um estudo que os colocasse em risco a fim de deixar uma empresa em vantagem de *marketing*, e poucos pacientes concordariam em participar.<sup>9</sup> Ensaios de sementeira podem, portanto, ocorrer apenas porque a empresa não revela seu verdadeiro propósito a ninguém. Precisamos de um consenso da sociedade de que é imoral iludir comitês de ética e participantes dessa maneira sobre a verdadeira finalidade de um ensaio.

Uma característica de ensaios de sementeira é que envolvem números enormes de médicos tratando poucos pacientes cada um. A lei varia conforme o país, mas ensaios de sementeira raras vezes requerem aprovação de um comitê de ética em pesquisa ou uma agência reguladora de medicamentos porque não são considerados como pesquisa, e sim como uso ordinário de um medicamento aprovado. A ironia é total pois, ao mesmo tempo, muitos médicos pensam que contribuem para a pesquisa. Em comparação com ensaios clínicos comuns, em geral, os ensaios de sementeira são conduzidos por pessoal de *marketing*, e a equipe de vendas tenta influenciar as práticas de prescrição enquanto coletam os dados nos consultórios dos médicos.

Em 2006, pesquisadores dinamarqueses documentaram que sua participação em um ensaio de semeadura levou a um aumento significativo no uso de medicamentos da empresa em sua prática clínica, embora o efeito fosse diluído, pois apenas 11 dos 26 clínicos-gerais recrutaram pacientes para o estudo.<sup>10,11</sup> A justificativa para o estudo era muito tênue: comparar um medicamento para asma oferecido de duas maneiras, em um ensaio não cegado. A AstraZeneca pagou aos médicos 800 dólares por paciente. Não temos ideia de quantos médicos ou pacientes foram registrados, pois o estudo nunca foi publicado, embora parecesse ter terminado em 2002. Descobri um relatório interno da empresa, sem data, que mencionava 796 pacientes, no entanto os dados haviam sido arquivados.

Uma tese de doutorado revelou a finalidade da AstraZeneca com o estudo: “[AstraZeneca] está muito preocupada com a produção de evidências clínicas tanto como um meio de conscientizar os médicos para produtos vindouros como um pré-requisito para um *marketing* comercial adicional,” e “na minha visão, era uma maneira muito mais fácil de fazer com que muitos CG [clínicos-gerais] embarcassem, em vez de ter que sair e convencê-los.”<sup>12</sup>

Um editorial complementar observou que, quando um presente ou um gesto de qualquer tamanho é concedido, impõe no receptor um senso de endividamento. A obrigação de retribuir, estando o receptor consciente disso ou não, tende a influenciar o comportamento. Alimentação, elogios e amizade são ferramentas poderosas de persuasão, em especial quando combinadas.<sup>11</sup>

Vale a pena observar uma questão final sobre pesquisa. Mesmo quando pesquisadores acadêmicos executam a chamada pesquisa clínica independente sobre medicamentos, a indústria farmacêutica tenta intrometer-se nela. Documentos internos sem a menor intenção de serem levados a público, mas que foram liberados por meio de procedimentos judiciais nos EUA, são reveladores.<sup>7</sup> Um *e-mail* interno da AstraZeneca diz que:

A Lilly realiza um programa IIT [*Investigator-initiated trials*] [Ensaio Iniciado por Pesquisador] altamente eficaz ... Oferecem significativo apoio financeiro, mas querem controle dos dados em troca. Conseguem girar os mesmos dados de muitas

maneiras diferentes por meio de uma equipe de publicação eficaz. Geralmente os dados negativos permanecem bem escondidos.

O programa de IIT da BMS [Bristol-Myers Squibb] está crescendo muito rapidamente em mercados de lançamento... a maioria das propostas é modificada pela BMS. O foco estratégico são as indicações não licenciadas.

A Janssen tem um plano IIT bem-organizado... não é permitido que qualquer dado de IIT seja publicado sem passar pela aprovação da Janssen, e a comunicação é controlada pela Janssen. São colocadas altas expectativas sobre pesquisadores que publicam resultados favoráveis, mas são bem recompensados por seu envolvimento. Parecem menos preocupados do que a Lilly com dados negativos chegando ao domínio público.

Parece muito estranho para mim que as empresas possam realizar ensaios iniciados por pesquisador e até mesmo ter programas para isso. E se estiver correto que a Janssen recompensa os pesquisadores que publicam resultados favoráveis, isso é parecido com corrupção.

## ALUGUE UM LÍDER-CHAVE DE OPINIÃO PARA “ACONSELHAR”

Nada menos que 1.160 médicos dinamarqueses foram contratados pela indústria farmacêutica para aconselhar uma ou mais empresas, em uma função descrita como membro ou consultor de Comitê Consultivo (veja a Tab. 8.1). Esse número enorme sugere que as pessoas que trabalham na indústria farmacêutica ou são excepcionalmente burras, pois parecem precisar de orientação o tempo todo, ou são espertas, pois compram os médicos. A *Pharmaceutical Marketing* forneceu a resposta:<sup>13</sup>

O processo de aconselhamento é um dos meios mais poderosos de chegar perto de pessoas e influenciá-las. Não apenas ajuda a moldar a formação médica geral, mas pode ajudar no processo de avaliar como os indivíduos podem ser mais bem usados, motivá-los a quererem trabalhar com você – e com venda subliminar de mensagens-chave continuadas o tempo todo.

O guia para os vendedores tinha a audácia de chamar líderes de opinião para serem estagiários, embora muitos deles fossem professores.

A maior parte dessas consultorias pode ser mais bem descrita como suborno, e os consultores como pseudoconsultores. Em um processo criminal por fraude, que foi encerrado com a TAP Pharmaceuticals, o relatório descreveu que os “consultores” nunca prepararam relatórios ou cobraram da TAP por seu tempo; além disso, os empregados das vendas que indicavam os médicos para comparecerem a programas de “consultoria” não tiveram qualquer discussão com os médicos em relação aos serviços de consultoria a serem prestados.<sup>14</sup>

Muitas vezes, as consultorias conduzem à autocensura. John Abramson, clínico-geral norte-americano, descreve um ensaio falho no *New England Journal of Medicine*, que recomendava determinada estatina, mas o custo de prevenir um acidente vascular encefálico era de 1,2 milhão de dólares.<sup>15</sup> Quando pediu a um especialista que escrevesse um crítica do ensaio com ele, a pessoa declinou da oferta explicando que tinha feito “algumas consultorias para as empresas farmacêuticas”.

Quando eu trabalhava para a Astra-Syntex, tínhamos apenas um medicamento importante, o naproxeno, um medicamento para artrite, e tínhamos um consultor que era especialista em reumatologia. Seus honorários anuais correspondiam à soma que eu ganhava em seis meses. Ano após ano, ele recebia essa enorme soma e não fazia muito mais do que educar-nos durante cerca de duas horas em reumatologia e seguir as brochuras produzidas por nosso departamento de *marketing*. Não teria trabalhado por mais de cinco horas para ganhar o que eu ganhava após novecentas horas de trabalho. Minha experiência ajusta-se bem ao que outros relataram. Nosso consultor era positivo em relação ao nosso medicamento, e o pessoal do *marketing* deve ter sentido que recebia mais do que havia pago, mas como poderia saber? Eu tinha minhas dúvidas.

Nosso reumatologista era um homem muito agradável e, às vezes, dizia que tínhamos aproveitado pouco dele, considerando seu honorário. Não consigo lembrar se ele fez o primeiro contato e sugeriu a si mesmo como consultor ou se nós o fizemos. Porém recordo que os líderes de opinião influentes usavam seu poder sobre o mercado para extorquir-nos, e nos sentíamos muito mal por isso. Ao criticar a indústria farmacêutica, devemos lembrar que existem vilões em ambos os lados da cerca.

É atrativo para a indústria comprar especialistas, em especial aqueles que a indústria chama de líderes-chave de opinião, pois exercem influência considerável sobre quais medicamentos outros especialistas e clínicos-gerais usam. Combinamos a lista de médicos dinamarqueses com permissão para trabalhar para a indústria farmacêutica com a lista de autorização da Associação Médica Dinamarquesa para descobrir quais especialistas trabalhavam com mais frequência para a indústria. A Tabela 8.2 lista as especialidades em que mais de 1 em cada 5 médicos estavam envolvidos. Não surpreende que as especialidades com medicamentos altamente caros e um grande potencial de mercado sejam as primeiras, por exemplo endocrinologia, oncologia, hematologia e cardiologia. Não sei dizer por que a dermatologia está no topo da lista, mas uma razão poderia ser o fato de muitos esteroides serem usados, e vários daqueles que foram recentemente patenteados são muito caros, embora não sejam melhores do que os que temos usado há décadas.

**TABELA 8.2** Porcentagem de especialistas dinamarqueses com permissão para trabalhar para a indústria farmacêutica. Dados de 2010

Dermatologia e doenças venéreas	39%
Endocrinologia	35%
Oncologia	30%
Hematologia	29%
Cardiologia	27%
Doenças infecciosas	26%
Doenças pulmonares	21%

Um levantamento australiano mostrou que um quarto dos especialistas tinha sido membro do comitê consultivo de uma empresa no último ano.<sup>16</sup> A maioria dos especialistas disse que recebeu menos de 4 mil dólares por ano por seus serviços, mas outros estudos relataram que líderes-chave de opinião podem receber 50 mil libras por ano para sentar-se no comitê consultivo de uma empresa,<sup>17</sup> ou 400 mil dólares por apenas oito dias de consultoria.<sup>18</sup>

John Bell, professor régio de medicina na Oxford University, recebeu 322.450 euros em 2011 por sua função na diretoria da Roche.<sup>19</sup> O editor do *British Medical Journal* (BMJ) escreveu a Bell em 2012 e lembrou a ele que a Roche não tinha mantido sua promessa de disponibilizar estudos não publicados do Tamiflu aos pesquisadores da Cochrane (veja Cap. 3). Além disso, disse a Bell que, na condição de diretor da empresa, era responsável pelo comportamento da Roche e que, ao recusar-se a liberar esses dados de enorme interesse público, ele tinha colocado a Roche fora do círculo de empresas farmacêuticas responsáveis.<sup>20</sup> Bell respondeu apenas para dizer que havia encaminhado a carta à Roche.

Quatro das maiores empresas de implante de quadril e joelho doaram *mais de 800 milhões* de dólares em 6.500 “acordos de consultoria” com médicos entre 2002 e 2006.<sup>21</sup> Dinheiro grande também troca de mãos na Europa. Alguns médicos de hospital podem ganhar até 90 mil euros da indústria por uma conferência ou 600 mil euros em taxas de “consultoria”.<sup>22</sup>

Documentos internos da empresa mostraram que a orientação que as empresas querem de seus milhares de consultores ou membros de comitê consultivo pouco tem a ver com pesquisa, mas muito a ver com *marketing*.<sup>23</sup> Em uma reunião com médicos como esses, um diretor regional de negócios disse: “Gostaríamos de desenvolver um relacionamento de negócios próximo com vocês.”<sup>24</sup> Isso é ilegal na Dinamarca e deveria ser banido em todos os países. De acordo com a legislação dinamarquesa,<sup>25</sup> uma solicitação para obter permissão de trabalhar para uma empresa em geral será rejeitada se o trabalho contribuir para *marketing*, redação de material de *marketing*, treinamento de vendas, orientação sobre argumentos de vendas e redação de folhetos para médicos que sejam patrocinados por uma empresa farmacêutica e que contenham anúncios para a empresa farmacêutica.

Não tenho dúvida de que nossas regras estão sendo dribladas e que a maioria dos médicos ajuda as empresas com seu *marketing*. Tenho visto exemplos disso por escrito e escutado por acaso médicos dizerem a outros médicos como era divertido quando participavam de dramatizações e interpretavam médicos difíceis enquanto o pessoal de vendas tentava vender o produto da empresa. É surpreendente que os médicos possam se orgulhar de terem participado disso.

A seguir, vamos dar uma olhada nos médicos como traficantes de drogas.

## ALUGUE UM LÍDER-CHAVE DE OPINIÃO PARA “EDUCAR”

*“É muito desalentador encontrar psiquiatras acadêmicos pelos quais até agora tínhamos respeito apoiando um medicamento em uma segunda-feira e outro na terça-feira.”*

*“Posso pensar em um psiquiatra britânico bem-conhecido que encontrei e eu disse, “Como você está?” Ele disse, “Que dia é hoje? Estou pensando qual medicamento estou apoiando hoje.”*

*Robin Murray, professor no Instituto de Psiquiatria, Kings College, Londres*<sup>18,27</sup>

A terceira maior categoria de médicos dinamarqueses que trabalham para a indústria farmacêutica é de palestrantes (veja a Tab. 8.1). Perto de mil médicos tinham permissão para palestrar em encontros patrocinados pela indústria ou em atividades educacionais.

Da mesma forma que o enorme número de médicos que são “pesquisadores” e os muitos que dão “orientação” para as empresas, esse número não faz sentido até entendermos para que os médicos são usados. Mil médicos em um país tão pequeno quanto a Dinamarca significa um médico palestrando para cada 20 médicos. Como não é necessário permissão para que um médico faça palestras apenas ocasionalmente, a maioria dos médicos oferece diversas palestras por ano. Assim, uma quantidade impressionante de “educação” está disponível aos médicos e, nos Estados Unidos, mais de 60% da educação médica continuada (EMC) está sendo paga por empresas farmacêuticas.<sup>27</sup>

Naturalmente, são os honorários generosos que atraem um exército tão grande de “educadores” de médicos. Um levantamento de 2002 descobriu que psiquiatras norte-americanos recebiam cerca de 3 mil dólares por uma palestra em simpósio e que alguns recebiam 10 mil dólares.<sup>26</sup> No mesmo ano, houve 30 simpósios gratuitos patrocinados por uma empresa farmacêutica ou de equipamentos na reunião da Associação Americana de Cardiologia, e um notável cardiologista vangloriou-se de ter ganho mais de 100 mil dólares em uma única reunião por palestrar em um simpósio.<sup>14</sup> Jerome Kassirer, ex-editor do *New England Journal of Medicine*, escutou repetidamente de

seus colegas que os médicos que viajam pelo país para empresas farmacêuticas, modificando suas palestras com frequência para anunciar os produtos da empresa que patrocina sua fala, são chamados de prostitutas do *marketing*.<sup>14</sup> Da mesma forma, médicos que trabalham para múltiplas empresas são chamados de prostitutas dos medicamentos por representantes de laboratório.<sup>28</sup> Essas indicações são às vezes usadas como “reembolso” por participação em ensaios, permitindo que os médicos digam que não tinham qualquer conflito de interesse financeiro ao fazer o ensaio.<sup>14</sup>

Rotineiramente, a indústria farmacêutica diz que não tem influência sobre o conteúdo de seus cursos, que o mesmo é decidido pelos organizadores, no entanto essas garantias não são dignas de crença. O conteúdo do curso é enviesado, e os participantes favorecem o patrocinador do medicamento depois.<sup>29,30</sup> Documentos que vazaram mostram que mesmo quando o conceito de “educação” foi agressivamente vendido a clínicos-gerais em brochuras afirmando que “todo o conteúdo é independente de influência da indústria”, os fornecedores profissionais de educação médica solicitam às empresas farmacêuticas que sugiram palestrantes.<sup>31</sup> Inversamente, as empresas pedem aos profissionais que se assegurem de que o palestrante apresente o produto da empresa de forma adequada. Depois que um profissional de educação tinha aceito dois médicos para falarem em um seminário sobre saúde da mulher, a Organin, agora parte da Schering-Plough, que vende hormônios, escreveu de volta: “Gostaria de agradecer sinceramente mais uma vez por sua ajuda política... a respeito de orquestrar as considerações favoráveis do tópico e do palestrante propostos.”

O nível de generosidade também parece importar: “Patrocinadores *platinum*” rotineiramente recebiam a oferta de “trabalhar conosco para definir um palestrante e um tópico para o programa”.

Surpreendentemente, os órgãos representativos da indústria farmacêutica na Austrália e no Reino Unido, que com frequência negam tudo que não pareça bom para eles, admitiram que é assim que fazem negócios. Talvez seja muito óbvio que não importa como foi convidado, um médico que não atuar de maneira condizente não será convidado de novo.<sup>23</sup>

O diretor médico da Associação Britânica da Indústria Farmacêutica admitiu que, independentemente de ser chamado de *marketing*, educação ou pesquisa, é só

marketing, e as empresas avaliam o retorno do investimento em seus líderes-chave de opinião.

As empresas fazem o possível para evitar desperdício de seu dinheiro e, às vezes, são camufladas. Documentos internos de empresas revelaram que “subvenções educacionais irrestritas” podem ser redirecionadas para empresas de educação médica com fins lucrativos que organizam reuniões nas quais a empresa farmacêutica controla os palestrantes e o conteúdo, sendo discutidos usos não aprovados de medicamentos, e que concedem créditos do Conselho de Acreditação Educacional da Educação Médica Continuada dos EUA, embora isso não seja permitido para eventos patrocinados diretamente por empresas farmacêuticas.<sup>24</sup> Em um caso como esse, a empresa de educação médica ficou ansiosa depois de ter visto que o resumo de uma palestra seria apresentado na reunião anual da Associação Americana de Diabetes em um simpósio-satélite. A empresa requisitou uma cópia dos *slides* do palestrante “para nossa revisão” e desenvolveu perguntas pré-elaboradas para serem plantadas na audiência logo após a fala, para se contraporem a comentários negativos sobre o medicamento. Essa estratégia funcionou, pois levou o palestrante a abordar aspectos positivos do Neurontin.<sup>24</sup>

O *Practical Guide to Medical Education* diz que “defensores de produto” em potencial na fraternidade médica são fundamentais para influenciar o pensamento dos médicos e que “a chave é avaliar suas visões e potencial para influência, recrutá-los para atividades de construção de relacionamentos especialmente delineadas e, a seguir, fornecer a eles um programa de plataformas apropriadas de comunicação.”<sup>32</sup> Uma empresa de educação médica declarou que “a educação médica é uma ferramenta poderosa que pode comunicar sua mensagem para públicos-chave e persuadir esses públicos a tomarem atitudes que beneficiem seu produto.”<sup>14</sup>

As brochuras contam a mesma história. *Development & Management of Key Opinion Leaders* [Desenvolvimento e Gestão de Líderes-Chave de Opinião] foi um curso em 2009 sobre como identificar os líderes-chave de opinião, interagir com eles e desenvolvê-los, bem como a forma de promover seu gerenciamento estratégico.<sup>33</sup> Médicos importantes como cachorrinhos fofos para a indústria criar! A primeira página da brochura falava sobre “vincular negócios com informação” e também informava que

você poderia economizar 200 libras se fizesse sua inscrição com antecedência. Demorou mais cinco páginas até que o denominador fosse revelado: 1.299 libras pelo curso de dois dias e um adicional de 573,85 libras se você fizesse muita questão de assistir a todas as palestras de novo em um CD ROM. Isso faz sentido para um biólogo como eu. A indústria farmacêutica é parasita de nossas sociedades, e outros parasitas vivem desses parasitas. Igual à natureza.

Os representantes de laboratório são aconselhados a trabalharem com líderes-chave de opinião e a transformá-los em “defensores do produto”, além de descobrir jovens que possam ser cultivados e ter seu perfil melhorado para que também se tornem líderes-chave de opinião.<sup>23</sup> Um pouco como a juventude hitlerista, de modo que possam sair e aterrorizar o bom senso entre aqueles que ainda não são membros do Partido.

Os médicos são vendedores mais eficazes do que os representantes de laboratório. Um *slide show* da Merck, que o *Wall Street Journal* obteve, mostrava que, para cada dólar que a Merck investia em uma palestra por um médico, obtinha 3,66 dólares de volta, comparando com apenas 1,96 dólares se os vendedores próprios da Merck realizassem a palestra.<sup>34</sup> Os honorários podem ser muito altos para médicos que são vendedores efetivos.<sup>14,26,35</sup> Peter Wilmschurst, um cardiologista britânico e delator que expôs muitos exemplos de fraude em pesquisa envolvendo cumplicidade de médicos e editores de periódicos de especialidades, escreveu em 2000:<sup>35</sup>

Uma empresa farmacêutica contrata diversos cardiologistas britânicos eminentes para palestrar a outros médicos no país todo para promover os medicamentos da empresa. Os cardiologistas, conhecidos pelos funcionários da empresa como *The Road Show*, recebem de 3 a 5 mil [libras britânicas] cada um... mais despesas de viagem para uma fala com uma hora de duração no Reino Unido... Alguns membros do *The Road Show* falavam quinzenalmente para a empresa. Como resultado, recebem mais dinheiro a cada ano da empresa do que seu salário anual em hospital ou universidade... Alguns admitiram que mantiveram silêncio sobre efeitos adversos de medicamentos para evitar a perda de contratos de pesquisa lucrativos com uma empresa fabricante de medicamentos. Alguns líderes de opinião envolvidos em pesquisa farmacêutica agora recebem remuneração como palestrantes tão elevada que sua agenda é negociada por um agente.

Um médico relatou como a Wyeth era generosa quando vendia venlafaxina (Effexor), seu inibidor de recaptção de serotonina e noradrenalina, aos colegas.<sup>36</sup>

Todos nós recebíamos envelopes quando saíamos do salão de conferências. Dentro havia cheques de 750 libras. Era hora de nos divertirmos na cidade... Receber cheques de 750 libras por bater papo com alguns médicos durante um intervalo de almoço era um dinheiro tão fácil que me deixava inebriado. Como uma dependência, era muito difícil de largar.

Entretanto, em uma palestra, quando esse médico disse que outros medicamentos poderiam ser igualmente eficazes ao Effexor, foi imediatamente visitado pelo gerente distrital da Wyeth, que perguntou se tinha ficado doente. Naquele momento, o vendedor médico decidiu que sua lucrativa carreira como palestrante patrocinado pela indústria – por cima de sua clínica privada – tinha terminado.

As empresas farmacêuticas recebiam impressos rastreando as prescrições dos médicos locais a cada semana para que pudessem ver em que medida seu vendedor médico estava retribuindo. Em geral, as farmácias não liberam o nome de médicos para empresas que examinam dados, mas liberam seus números da Drug Enforcement Agency e a Associação Médica Americana lucra milhões permitindo que seus arquivos de médicos norte-americanos sejam comparados pelas empresas de exame de dados da Agência. Em 2005, bases de dados de vendas de produto, inclusive uma quantidade desconhecida de informações de licenciamento Masterfile, forneceram mais de 44 milhões de dólares à Associação Médica Americana.<sup>37</sup>

Em 1964, também já havia sido demonstrado que o dinheiro da indústria corrompe a integridade que os pacientes esperam de seus médicos e de suas organizações. Nesse ano, o Ministério da Saúde divulgou um relatório sobre fumo e saúde que condenava o tabagismo. A Associação Médica Americana foi a única grande organização de saúde a recusar seu endosso ao relatório. Durante 14 anos, tinha recebido um total de 18 milhões de dólares da indústria do tabaco.<sup>38</sup>

O fundo do poço da prostituição acadêmica ocorre quando os médicos ajudam as empresas com atividades ilegais de promoção de medicamentos em uso *off-label* que prejudicam seus pacientes.<sup>24</sup> Isso deveria ser um crime. De fato, a promoção de uso de

medicamentos *off-label* em geral é prejudicial, pois não sabemos se determinado uso de um fármaco leva a algum benefício, enquanto sabemos que o uso de qualquer medicamento sempre leva ao dano em alguns pacientes.

Um exemplo notório de uso *off-label* de medicamentos que prejudicou centenas de milhares de pessoas saudáveis é a chamada terapia de reposição hormonal. O nome legitimou a ideia de que os hormônios devem ser ingeridos não apenas em torno da menopausa, mas pelo resto das vidas das mulheres. Foram vendidos como bons para praticamente qualquer coisa, inclusive impedir doença cardíaca coronariana, mas, no fim, um ensaio randomizado foi executado e demonstrou que os hormônios causam doença cardíaca.<sup>39</sup> A Wyeth estava secretamente por trás de muitas das iniciativas,<sup>40</sup> por exemplo, de financiamento do livro *Feminine Forever* [Feminina Para Sempre], escrito por um médico norte-americano, e também de diversos grupos de pacientes que pareciam ser independentes.

Depois que foi descoberto que os hormônios são prejudiciais, a Novo Nordisk contratou uma empresa de relações públicas alemã que enviou cartas aos médicos minimizando os danos.<sup>41</sup> Schering, Jenapharm e Organon também começaram campanhas intensivas de *marketing* denegrindo os achados e declarando que, de algum modo, não se aplicavam à Alemanha. Um professor enviou uma “avaliação crítica” do ensaio a todos os ginecologistas da Alemanha, e o risco significativamente aumentado de 29% de doença cardíaca transformou-se em “nenhuma diminuição no risco cardiovascular”.<sup>8</sup> O professor foi pago pelas grandes empresas farmacêuticas e não tinha escrito a má informação por si, foi escrita pela Schering. A má informação funcionou. Enquanto as vendas de hormônios despencaram nos Estados Unidos, pouco aconteceu na Alemanha.

Uma vez, quando eu ensinava especialistas em treinamento sobre esses problemas, um médico me disse que pertencia a uma pequena especialidade com apenas três professores. Havia duas empresas farmacêuticas concorrentes e era deprimente assistir a palestras por dois dos professores, pois sempre era fácil dizer qual empresa era atualmente sua benfeitora principal. Na verdade, esses dois professores também eram acusados de improbidade científica e me envolvi na avaliação dos méritos de ambos os casos, que eram muito interessantes, mas sob as regras dinamarquesas não tenho permissão de revelar mais.

Não frequento congressos internacionais que focalizem áreas particulares de doenças, mas fui aos congressos anuais sobre Aids quando eu dirigia o escritório nórdico de coordenação para ensaios em Aids. Eu imaginava por que tantos de meus colegas apresentavam *slides* que obviamente não tinham sido preparados por eles, mas por uma empresa farmacêutica. Não conseguia compreender por que nem ao menos os deixavam parecidos com os deles mesmos, em especial quando falavam sobre um ensaio patrocinado por indústria para o qual tinham contribuído, em que um olhar mais acadêmico instilaria mais confiança em seu trabalho. *Slides* com logotipos de empresas, ou que cheiravam a influência da empresa de outras maneiras, dão aos ouvintes um sabor amargo, como se estivessem assistindo a um comercial.

Naquela época, eu não sabia que os médicos que colaboram com a indústria trabalham com as mãos atadas. Não tenho nenhuma dúvida de que esses médicos em geral não sabem – ou suprimem qualquer sentimento emergente sobre isso – que estão sendo usados. Quando discuto com colegas que palestram para a indústria, eles geralmente argumentam acreditar que os medicamentos que recomendam a outros médicos são bons e podem até mesmo ser subutilizados e que estão prestando um bom serviço para seus colegas. Não posso dizer se isso é racionalização ou não, mas sinto falta, nessa argumentação, de saber de onde tiraram a ideia de que esses medicamentos são bons. Infelizmente, os médicos em geral não pensam tão longe, ou é vantajoso para eles não pensarem.

Uma admissão rara de que as opiniões dos médicos estão à venda pela maior oferta foi fornecida pelo reumatologista canadense Peter Tugwell, que escreveu uma carta a diversas empresas importantes solicitando fundos para conferências de educação médica continuada em nome de uma organização chamada OMERACT:<sup>42</sup>

Pensamos que o apoio para essa reunião seria muito rentável para uma empresa com um interesse global em medicamentos voltados para esses campos. O impacto do patrocínio será elevado, pois os indivíduos convidados para essa oficina, sendo líderes de opinião em seu campo, são influentes junto às agências reguladoras. Atualmente, estamos buscando patrocinadores principais para concederem apoio de 5 e 10 mil dólares. Esses patrocinadores principais terão a oportunidade de nomear

participantes para representar os interesses da indústria e participarem ativamente da conferência.

A EMC deveria ser o teste definitivo do profissionalismo da medicina.<sup>42</sup> O que poderia ser mais central do que médicos educando outros médicos para melhorarem a qualidade do cuidado? Contudo, os médicos esperam obter algo de valor sem pagar o preço total por ele, e uma diversidade de predadores comerciais se aproveitam desses desejos para ferrar seus próprios bolsos.<sup>42</sup>

A indústria farmacêutica supre um terço do orçamento da Associação Psiquiátrica Americana e, quando entrevistado, um porta-voz disse que sem esse financiamento, em vez de em uma reunião no Philadelphia Convention Center, os membros estariam sentados no porão da Associação Cristã de Moços (ACM).<sup>42</sup> O repórter inteligentemente perguntou: “E o que, exatamente, há de errado com uma reunião no porão da ACM?” Além disso, os psiquiatras são ricos o suficiente para pagar por si.

O que tem recebido pouca atenção até agora é o fato de que, ao comprar a maioria dos *experts* reconhecidos no campo, a indústria farmacêutica também corrompe o sistema de revisão por pares. Os editores de periódicos procuram os *experts* para dizer-lhes se um estudo de pesquisa submetido foi bem feito, e os *experts* na folha de pagamento da indústria podem lhes dizer que sim, mesmo quando não for o caso. Muitos *experts* possuem ações em empresas e sabem perfeitamente bem o que significa para a empresa ter um ensaio publicado em um dos periódicos mais prestigiados.

Os contatos dentro da indústria também podem significar que os médicos não notificam os reguladores quando existe suspeita de uma morte relacionada a medicamento, por exemplo, se consultarem a empresa antes de submeterem a notificação. Alguns médicos preferem enviar seus relatórios às empresas em vez de aos reguladores devido a suas íntimas relações com elas, no entanto a Food and Drug Administration (FDA) e a European Medicines Agency (EMA) encontraram muitos casos em que as empresas não os enviaram a eles, mesmo quando pacientes tinham morrido.<sup>43,44</sup>

# REFERÊNCIAS

1. Danish National Board of Health. [List of permissions for physicians and dentists]. Available online at: [http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelselaegertandlaeger/tilladelse\\_laeger\\_tandlaeger\\_full\\_soeg.asp?vis=hele](http://ext.laegemiddelstyrelsen.dk/tilladelselaegertandlaeger/tilladelse_laeger_tandlaeger_full_soeg.asp?vis=hele) (accessed November 2010).
2. Gagnon M- A. Corporate influence over clinical research: considering the alternatives. *Ver Prescrire*. 2012; 32: 311–14.
3. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ*. 2012; 344: e4348.
4. Derry CJ, Derry S, Moore RA. Sumatriptan (oral route of administration) for acute migraine attacks in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 2: CD008615.
5. Tfelt- Hansen PC. Unpublished clinical trials with sumatriptan. *Lancet*. 2009; 374: 1501–2.
6. Tfelt- Hansen P, Hauchildt Juhl H. [Treatment of migraine with triptans – a commented foreign health technology assessment]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2008.
7. Spielmans GI, Parry PI. From evidence- based medicine to marketing- based medicine: evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry*. 2010. DOI 10.1007/s11673- 010- 9208- 8.
8. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
9. Sox HC, Rennie D. Seeding trials: just say “no”. *Ann Intern Med*. 2008; 149: 279–80.
10. Andersen M, Kragstrup J, Søndergaard J. How conducting a clinical trial affects physicians’ guideline adherence and drug preferences. *JAMA*. 2006; 295: 2759–64.
11. Psaty BM, Rennie D. Clinical trial investigators and their prescribing patterns: another dimension to the relationship between physician investigators and the pharmaceutical industry. *JAMA*. 2006; 295: 2787–90.
12. Nielsen HL. *Linking Healthcare: an inquiry into the changing performances of web- based technology for asthma monitoring* [PhD dissertation]. Copenhagen Business School, Department of Organization and Industrial Sociology; 2005.
13. Jackson T. Are you being duped? *BMJ*. 2001; 322: 1312.
14. Kassirer JP. *On the Take: how medicine’s complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
15. Abramson J. *Overdo\$ed America*. New York: HarperCollins; 2004.
16. Henry D, Doran E, Kerridge I, *et al*. Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med*. 2005; 165: 2493–6.
17. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it’s all on the drug firms. *The Guardian*. 2004 Oct 5.
18. Abelson R. Whistle- blower suit says device maker generously rewards doctors. *New York Times*. 2006 Jan 24.
19. Thompson M, Heneghan C. *BMJ* open data campaign: time to move the debate forward. *BMJ* 2012; 345: 25.

20. Godlee F. Open letter to Roche about oseltamivir trial data. *BMJ*. 2012; 345: e7305.
21. Moore J. Medical device payments to doctors draw scrutiny. *Star Tribune*. 2008 Sept 8.
22. Lenzer J. Doctor's group files legal charges against nine French doctors over competing interests. *BMJ*. 2009; 338: 1408.
23. Moynihan R. Key opinion leaders, independent experts of drug representatives in disguise? *BMJ*. 2008; 336: 1402–3.
24. Steinman MA, Bero LA, Chren MM, *et al*. Narrative review: the promotion of gabapentin: an analysis of internal industry documents. *Ann Intern Med*. 2006; 145: 284–93.
25. [Guidelines for the requirement of physicians and dentists to get permission to be connected to a drug company]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 2011 June 28.
26. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 2002 Feb 7.
27. Elliott C. Pharma goes to the laundry: public relations and the business of medical education. *Hastings Cent Rep*. 2004; 34: 18–23.
28. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer*. New York: Bloomsbury; 2007.
29. Bowman MA, Pearle DL. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education. *J Contin Educ Health Prof*. 1988; 8: 13–20.
30. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Möbius*. 1986; 6: 66–9.
31. Moynihan R. Doctors' education: the invisible influence of drug company sponsorship. *BMJ*. 2008; 336: 416–17.
32. Burton B, Rowell A. *Disease Mongering*. SpinWatch. 2003. Available online at: <http://www.spinwatch.org/component/content/article/47-pharma-industry/29-disease-mongering> (accessed 11 November 2012).
33. Key Opinion Leaders Europe. Conference announcement. *SMI*. 2009 June 15–16.
34. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. 2005 Aug. Available online at: <http://www.worstpills.org> (accessed August 2005).
35. Wilmschurst P. Academia and industry. *Lancet*. 2000; 356: 338–44.
36. Carlat D. Dr drug rep. *New York Times*. 2007 Nov 25.
37. Fugh- Berman A, Ahari S. Following the script: how drug reps make friends and influence doctors. *PLoS Med*. 2007; 4: e150.
38. Blum A, Solberg E, Wolinsky H. The Surgeon General's report on smoking and health 40 years later: still wandering in the desert. *Lancet*. 2004; 363: 97–8.
39. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, *et al*. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288: 321–33.

40. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
41. Clark J. A hot flush for big pharma. *BMJ*. 2003; 327: 400.
42. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
43. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
44. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse reactions and patient deaths. *BMJ*. 2012; 344: e 4344.



# Venda agressiva

*A indústria farmacêutica é singular por conseguir que a exploração pareça ser uma finalidade nobre.*

*Ex-diretor-médico da Squibb em uma audiência no Senado dos EUA<sup>1</sup>*

## OS ENSAIOS CLÍNICOS SÃO MARKETING DISFARÇADO

Independentemente do que a indústria fizer, independentemente de como chamar isso e independentemente do que disser sobre seus nobres motivos, tudo se reduz a uma coisa: vender medicamentos.

Isso é feito de maneira muito eficaz ao controlar estritamente o fluxo e o tipo de informação sobre seus medicamentos, tanto em artigos científicos como na comercialização. Seus ensaios clínicos raras vezes são pesquisa no sentido verdadeiro dessa palavra (veja o Cap. 5); trata-se de *marketing* disfarçado de pesquisa. Muitas vezes, os ensaios são falhos pelo delineamento, falhas adicionais são introduzidas durante a análise de dados e os resultados enganosos são distorcidos para assegurar que o ensaio seja útil para impulsionar as vendas, independentemente do que um estudo honesto pode ter mostrado.<sup>2-8</sup>

Minha tese mostrou que o que a indústria publica *não pode* ser verdadeiro. Identifiquei 196 ensaios duplo-cegos em que um novo medicamento anti-inflamatório não esteroide (AINE) tinha sido comparado com um AINE controle em pacientes com artrite reumatoide.<sup>2</sup> Essa é uma doença muito variável, o que dificulta encontrar diferenças entre dois medicamentos similares; porém, apesar disso, os ensaios eram microscopicamente pequenos, com um tamanho de amostra mediana de apenas 27 pacientes em cada grupo.<sup>3</sup> Portanto, seria esperado que todas as diferenças estatisticamente significativas de fato aparecessem por acaso, isto é, 5% das diferenças seriam estatisticamente significativas, 2,5% a favor do medicamento novo e 2,5% a favor do medicamento-controle.

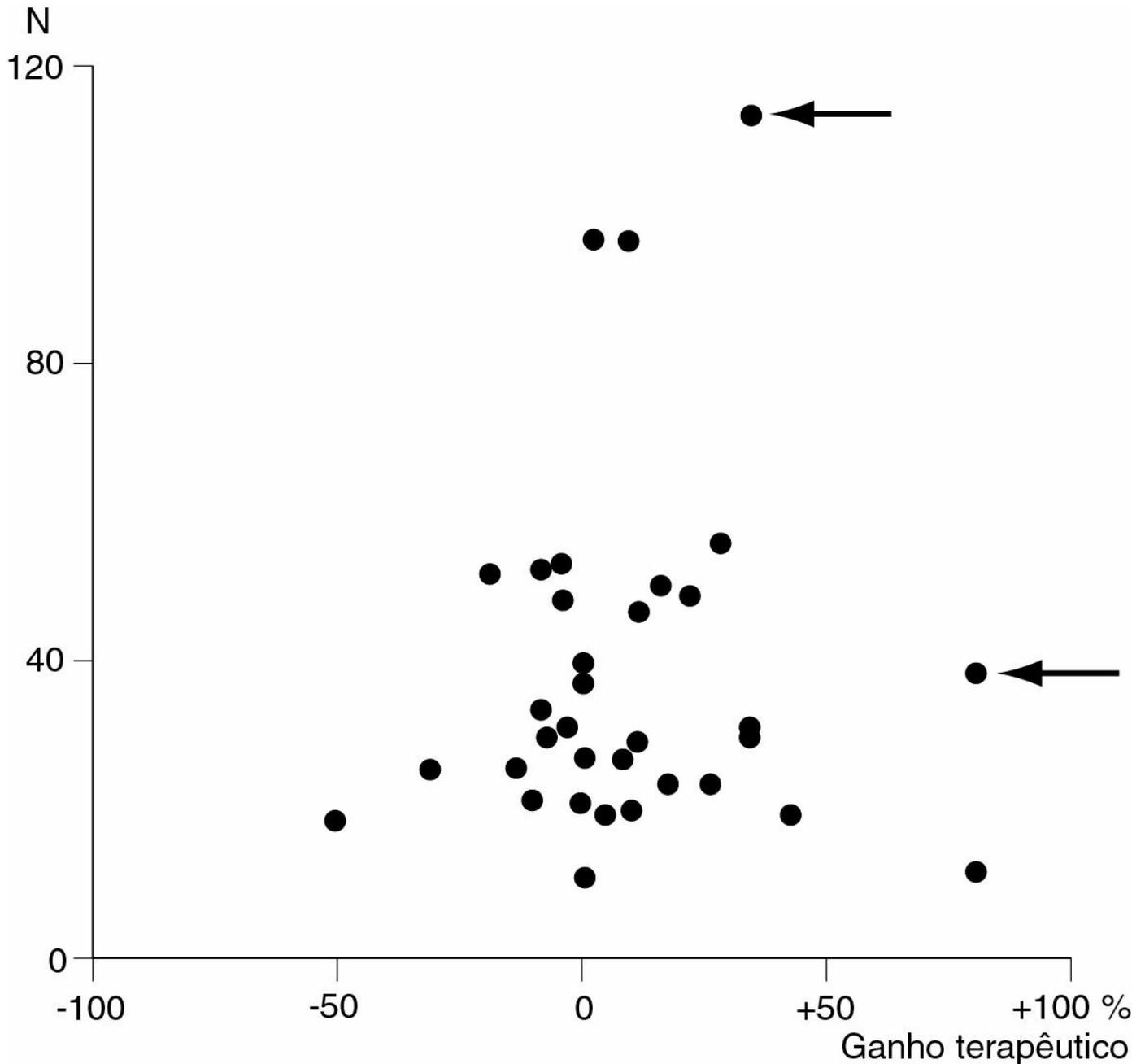
Entretanto, 14% das diferenças, ou três vezes mais do que se esperava, foram estatisticamente significativas e, em 73 ensaios, *todas* as diferenças favoreceram o medicamento novo em comparação com apenas oito ensaios que favoreceram o medicamento-controle.<sup>3</sup> Raramente era possível verificar as análises estatísticas, mas encontrei 12 ensaios em que as alegadas diferenças estatisticamente significativas não eram estatisticamente significativas e cinco ensaios em que eu suspeitava disso. Em *todos* os 17 casos, os achados significativos falsos favoreciam o medicamento novo. Os resultados para efeitos colaterais foram ainda mais impressionantes. Em *todos* os 39

ensaios com uma diferença significativa em efeitos colaterais, essa diferença favorecia o medicamento novo.

Assim, o AINE novo parecia ser bem melhor do que os antigos. E a distorção na conclusão ou no resumo era ainda mais formidável. Em 81 casos, a conclusão enviesada favorecia o medicamento novo, e em apenas 1 caso a conclusão favorecia o medicamento-controle ( $P = 3,4 \cdot 10^{-23}$ ).

No entanto, quando examinei os dados (apresentados como médias nos artigos), a marcante superioridade dos medicamentos novos desapareceu. O desfecho mais comum era força de apreensão e não havia qualquer diferença entre medicamentos novos e medicamentos controle, em média.<sup>9</sup>

Raciocinei que o desfecho mais importante quando dois AINEs estão sendo comparados é qual medicamento os pacientes preferem em ensaios cruzados em que experimentam ambos os medicamentos em ordem aleatória. Certamente os pacientes são os melhores juízes para pesar determinado grau de alívio de dor em relação aos efeitos colaterais dos medicamentos. A maioria dos ensaios tinha usado indometacina como comparador, um medicamento antigo colocado no mercado em 1963 que, de acordo com mitos e ensaios falhos da indústria, tinha muitos efeitos colaterais. Contudo, em ensaios cruzados de indometacina, os pacientes preferiam a indometacina com frequência quase igual à do novo AINE (veja Fig. 9.1).<sup>10</sup> A Figura 9.1 mostra que, quanto maior o ensaio, menor a variação na diferença entre os dois medicamentos. Espera-se isso da teoria estatística. Quando randomizamos poucos pacientes, às vezes haverá mais pacientes com um bom prognóstico no grupo da indometacina do que no outro grupo e, às vezes, haverá mais pacientes com um mau prognóstico. Quando randomizamos muitos pacientes, os grupos serão muito semelhantes e o resultado, conseqüentemente, será mais preciso do que o de um ensaio pequeno. Esperamos que os resultados de muitos ensaios similares se encontrem dentro de um funil simétrico e esse também é o caso, com exceção dos dois resultados que estão tão afastados, o que levanta a suspeita de fraude.



**Figura 9.1** Diferença em proporção de pacientes que preferem um AINE novo e proporção que prefere a indometacina (ganho terapêutico) em 34 ensaios cruzados. As setas indicam dois ensaios díspares, provavelmente fraudulentos.

Em 32 ensaios, 2 são uma taxa de fraude elevada (6%), mas quando mostrei o gráfico a um colega da indústria, ele riu e disse que todo mundo sabia que cerca de 5% dos ensaios eram fraudulentos, isto é, mais ou menos fabricados. A fabricação de dados

era tão disseminada na indústria farmacêutica que havia um apelido para isso: ‘rotular a seco’ ou ‘grafitar’ nos Estados Unidos e ‘fabricar’ no Japão.<sup>11</sup>

Quando defendi minha tese em 1990, os dois examinadores pensavam que os AINEs eram uma área particularmente ruim porque havia competição demais no mercado. Meus resultados eram chocantes *demais* para que eles compreendessem o que significavam. Desde então, entretanto, temos visto problemas similares em todas as áreas terapêuticas que têm sido investigadas em detalhes.

Os medicamentos redutores de lipídeos são outro exemplo de um mercado altamente competitivo. Muitas vezes, existe um não cegamento em ensaios comparativos diretos de estatina, ocultação da alocação de tratamento (o que significa que a randomização poderia ter sido violada), acompanhamento ruim e sem análise de intenção de tratar (em que o destino de todos os pacientes randomizados é contabilizado, também aqueles que abandonam o tratamento).<sup>12</sup> O financiamento pela empresa farmacêutica do medicamento-teste, em vez de pela empresa do medicamento de comparação, estava associado a resultados mais favoráveis (razão de chance 20) e conclusões mais favoráveis (razão de chance 35). Isso não é surpreendente, considerando que os ensaios comparativos diretos com estatina não são delineados de forma imparcial, pois as doses comparadas na maioria dos ensaios não são equivalentes.<sup>13</sup> Além disso, não existem ensaios de boa qualidade que tenham comparado estatinas diferentes para desfechos clinicamente relevantes, como eventos de doença coronariana. Em comparação, nada menos que 29 ensaios controlados por placebo relataram eventos como esses; isso sugere que muitos dos ensaios não eram éticos, pois era negado um medicamento eficaz aos pacientes com placebo.

Olhando de outra perspectiva, uma revisão Cochrane com 48 artigos que, no total, abrangiam milhares de ensaios individuais, descobriu que estudos patrocinados pela indústria tinham, com maior frequência, resultados de eficácia favorável, resultados de danos favoráveis e conclusões favoráveis para o medicamento ou dispositivo médico de interesse, comparando com estudos não patrocinados pela indústria.<sup>14</sup>

Os muitos truques da indústria tornam possível o impossível. É muito raro que o título de um artigo diga a você tudo o que necessita saber, mas eis um exemplo:<sup>15</sup>

‘Por que a olanzapina supera a risperidona, a risperidona supera a quetiapina e a quetiapina supera a olanzapina: uma análise exploratória de estudos comparativos diretos de antipsicóticos de segunda geração.’ Em um sentido matemático, isso não seria possível. Se A for maior que B e B for maior que C, então C não pode ser maior que A.

## REDAÇÃO-FANTASMA

A informação enganosa em artigos de pesquisa originais é subsequentemente propagada em índices de revisões redigidas por escritores-fantasma e outros artigos secundários. A redação-fantasma é muito prejudicial à saúde pública, pois engana os médicos sobre benefícios e danos de medicamentos.<sup>16</sup> Também é fraude, pois os médicos são enganados de maneira intencional. A própria finalidade de não informar os leitores sobre quem redigiu o artigo é fazê-lo parecer como se tivesse vindo de acadêmicos desinteressados, proeminentes, e não de um patrocinador corporativo.

Artigos elaborados por escritores-fantasma são a seguir citados em material promocional e em outros artigos-fantasma, como se fornecessem uma verificação independente, de que o medicamento é eficaz e seguro e melhor do que outros medicamentos. Assim, o pessoal do *marketing* produz artigos-fantasma que são usados pelo mesmo pessoal do *marketing*, uma maneira incestuosa perfeita de enganar médicos que não suspeitam de nada para que acreditem no que pensam que seus próprios líderes escreveram.

Se o logro não fosse intencional, esperaríamos que a empresa nos dissesse quem era o redator, deixasse claro que o escritor era remunerado e contratado para fazer o trabalho e publicasse o artigo em nome desse escritor. Em vez disso, as empresas vão longe para encontrar acadêmicos que encobrem a tramoia com seus nomes e omitem qualquer menção à contribuição do escritor médico, até mesmo nos agradecimentos. Os acadêmicos são pagos por seu não trabalho e podem receber uma carta oferecendo-lhes dezenas de milhares de dólares apenas para acrescentar seus nomes a uma revisão que nunca viram, louvando o medicamento novo da empresa.<sup>17</sup>

A redação-fantasma corrompe a confiança que é tão fundamental para a comunicação científica. Parece com uma situação ganha-ganha para os médicos e a empresa, que compartilham o interesse em não dizer nada a ninguém sobre o arranjo, mas as ações judiciais tornaram possível que todos deem uma olhada no negócio sujo. Primeiro descreverei como essa prática é comum.

Um estudo de artigos sobre o medicamento antidepressivo sertralina (Zoloft, Pfizer) mostrou que, em um período de três anos, 55 artigos tinham sido escritos por uma

agência de redação médica, *Current Medical Directions*, enquanto apenas 41 artigos tinham sido escritos por outras pessoas.<sup>18</sup> Apenas 2 dos 55 artigos reconheceram o apoio à escrita por pessoas não listadas como autores, e todos os resultados eram favoráveis à Pfizer.

Em 2007, a Sociedade Internacional de Profissionais de Planejamento Médico incluiu uma oficina em sua reunião anual em que um consultor advertiu sobre os perigos dos reguladores examinarem planos de publicação: ‘Se eles vissem uma estratégia de publicação que, sei lá, tivesse “Vamos fazer 80 artigos esse ano sobre um medicamento, todos sem autorização. Cinquenta deles serão artigos de revisão nos quais pagaremos alguém para escrever sobre uso não autorizado...”’<sup>19</sup>

Tivemos acesso tanto ao protocolo como à publicação de 44 ensaios iniciados pela indústria e usamos nossa amostra para estudar a redação-fantasma.<sup>20</sup> Não encontramos qualquer protocolo de ensaio ou publicação que declarasse de forma explícita que o relatório do estudo clínico ou o manuscrito seria escrito ou havia sido escrito pelos pesquisadores clínicos, e nenhum dos protocolos declarou que pesquisadores clínicos estiveram envolvidos na análise de dados. Encontramos evidências de autoria-fantasma para 75% dos ensaios, que aumentou para 91% quando incluímos casos em que uma pessoa qualificando-se para autoria recebeu agradecimento, em vez de aparecer como autor. Na maioria dos ensaios, os autores-fantasma identificados por nós eram estatísticos, mas provavelmente ignoramos outros, pois tínhamos informações muito limitadas para identificar a possível omissão de outras pessoas que se qualificariam como autores. O protocolo do ensaio é um documento importante, mas apenas cinco protocolos identificavam explicitamente o autor. Nenhuma dessas pessoas – todas eram funcionárias da empresa – foi listada como autora das publicações ou recebeu agradecimento nos reconhecimentos, embora um protocolo tenha observado que ‘o autor deste protocolo será incluído na lista de autores’. Parece que os fantasmas operam na completa escuridão e fogem da luz.

Uma boa maneira de reduzir a prevalência de redatores-fantasma e convidados é escrever no artigo quem fez o que, como os créditos de um filme. Essa ideia foi inventada por Drummond Rennie, em 1996, e o *Lancet* foi o primeiro periódico a introduzi-la, em 1997.<sup>21</sup> Eis um exemplo:

‘A Sr.<sup>a</sup> Yank forneceu a ideia inicial e delineou esse estudo; coletou, analisou e interpretou os dados e redigiu o artigo. O Dr. Rennie ajudou a refinar a concepção e o delineamento, auxiliou na coleta de dados e revisou criticamente o artigo em relação a conteúdo intelectual importante.’

De acordo com critérios de autoria internacionalmente aceitos, é necessário que as pessoas listadas como autores tenham feito todas as seguintes contribuições substanciais: (1) conceberam e delinearam o artigo ou analisaram e interpretaram os dados; (2) esboçaram o artigo ou revisaram-no de forma crítica em relação a conteúdo intelectual importante e (3) aprovaram a versão final do artigo antes da publicação.<sup>22</sup> Esses critérios possibilitaram estudar se os autores de artigos de pesquisa originais em artigos do *Lancet* mereciam a autoria. Embora Yank *et al.* tenham usado uma definição muito conservadora de autores convidados, 44% dos autores não preenchiam esses critérios flexíveis de autoria.<sup>22</sup>

Estudos embasados no que as pessoas dizem a você subestimam os problemas devido ao viés de conveniência social. No entanto, um estudo como esse relatou 13% de autorias-fantasma de artigos publicados em seis importantes periódicos médicos e 21% de autoria convidada.<sup>22</sup>

David Healy descreveu como algumas empresas são francas com os médicos. ‘Fizemos nosso escritor-fantasma produzir uma versão inicial com base no trabalho publicado por você. Eu o anexo aqui.’ Quando Healy não gostou da revisão exagerada de um medicamento e sugeriu mudanças, a empresa respondeu que ele tinha perdido alguns pontos ‘comercialmente importantes’ e publicaram o artigo em nome de outro acadêmico.<sup>23</sup>

Quando uma luz fraca ilumina os fantasmas, geralmente está na forma de ‘XX forneceu assistência editorial’, o que significa que ‘XX redigiu o artigo’ e, quando apenas um feixe de luz atravessa as sombras, é dito que os autores agradecem a XX pela ajuda. Com o quê? Preparando o café enquanto os médicos sobrecarregados analisavam os dados? Dificilmente.

## A MÁQUINA DE MARKETING

Com uma abundância de literatura falha à mão, não é difícil deixar o *marketing* fazer a matança final, e mesmo sem essa literatura, o *marketing* funciona. O exemplo provavelmente mais notório disso na história médica está relacionado ao tratamento de úlceras estomacais. Cinquenta anos atrás, com frequência as úlceras eram tratadas com cirurgia, mas James Black, da empresa Smith Kline & French, inventou a cimetidina, um medicamento que reduz a acidez estomacal. Chegou ao mercado em 1977 sob o nome Tagamet,<sup>24</sup> e Black recebeu o Prêmio Nobel.

O sucesso da empresa foi superado por Paul Girolami, um controlador financeiro que tinha galgado ao topo como CEO da empresa UK Glaxo. A Glaxo era mais conhecida por leite em pó para bebês e não operava nos EUA. Em 1983, a Glaxo introduziu no mercado um medicamento muito semelhante, a ranitidina (Zantac), com uma estratégia bastante incomum. Em vez de oferecer por um preço mais baixo do que o Tagamet, o preço era aproximadamente 50% mais alto para sugerir que seria um medicamento melhor. Não era, mas Girolami lançou uma das campanhas promocionais mais caras e agressivas jamais vistas. Contratou vendedores de medicamentos que já trabalhavam para a Hoffmann-La Roche nos EUA e explodiu o problema da azia. A Gallup foi paga para pesquisar os norte-americanos e chegou ao resultado que ele queria, de que quase metade dos norte-americanos sofria de azia a cada mês, o que levou à campanha *Heartburn Across America*. A Glaxo também contratou uma celebridade, uma atriz que dizia ao público como o Zantac tinha lhe ajudado .

Três anos depois do lançamento, o Zantac já tinha ultrapassado o Tagamet em vendas; tornou-se o medicamento mais vendido no planeta, e Girolami recebeu, da Rainha Elizabeth, o título de Cavaleiro.

Isso parecia mais com uma trama malévola inventada por um imaginativo romancista do que a realidade, mas infelizmente era real e mostrou ao mundo que mesmo a pesquisa em nível de Prêmio Nobel não conseguia superar o *marketing*. Mudou a indústria farmacêutica para sempre, como dizem nos contos de fadas, e marcou o começo de uma era com um terrível desperdício de dinheiro dos contribuintes em *marketing* industrial e pouca inovação.

As empresas farmacêuticas institucionalizaram a fraude<sup>24</sup> e a Pfizer venceu a corrida ao fundo do poço da ética. Desde sua fundação, em 1849, a empresa tem mostrado formas de convencer as pessoas a ingerirem mais remédio, então não é nenhuma surpresa que a Pfizer tenha se tornado a maior empresa farmacêutica do mundo. Quando seu CEO aposentou-se em 2000, disse que recentemente tinha comprado um barco, porém, como não tinha onde colocá-lo, comprou uma marina também.<sup>24</sup>

O rígido controle de informação voa abaixo do radar da maioria dos médicos, mas seus pacientes podem pensar diferente:<sup>25</sup>

‘Minha paciente examinou a prescrição que eu tinha entregue a ela e então olhou vagamente para a elegante caneta que eu tinha usado para assiná-la. Ambos tinham a mesma marca comercial. Não disse nada, mas eu sabia o que estava pensando.’

Os clínicos-gerais confiam na indústria farmacêutica como sua principal fonte de informação.<sup>11,26,27</sup> Em um estudo, 86% deles relataram receber vendedores de medicamentos<sup>27</sup> e, na Austrália, 86% dos especialistas tinham recebido um vendedor de medicamentos no último ano.<sup>28</sup> É muito comum que amostras grátis de medicamentos sejam deixadas livremente depois dessas visitas<sup>29</sup> e essas amostras são bastante eficazes em persuadir os médicos a usarem medicamentos caros. Isso explica por que o valor das amostras atingiu cerca de um quarto dos custos de *marketing* total da indústria em 2004.<sup>30</sup> É um gesto gentil dar uma caixa de comprimidos de forma gratuita, mas alguns médicos realmente os vendem aos seus pacientes ou cobram do governo por eles.<sup>31,32</sup>

Os médicos são surpreendentemente ingênuos e não imaginam o quanto estão sendo manipulados. A maioria dos médicos acredita que a informação que obtêm da indústria é útil para eles.<sup>27,33-35</sup> Quando entrevistados, questionam a objetividade da indústria, não obstante, consideram a informação como factualmente precisa e também se sentem capazes de separar a informação verídica da enganosa.<sup>27</sup> A verdade – que foi demonstrada em muitos estudos de pesquisa – é que os médicos *não* conseguem separar a informação correta da enganosa.<sup>26,33,35</sup> Como poderiam se recebem apenas esse tipo de informação?<sup>35</sup>

Os médicos acreditam que suas ações são motivadas por quão bons são os medicamentos, mas estudos têm demonstrado que suas crenças mais se parecem com

anúncios de *marketing*. Uma pesquisa com 85 médicos, sendo um terço deles especialista em medicina interna, mostrou que 71% acreditavam que o fluxo sanguíneo cerebral prejudicado era uma causa importante da demência senil, e um terço achava que os vasodilatadores eram úteis no manejo de pacientes geriátricos confusos.<sup>26</sup> Entretanto, a demência não é causada por fluxo sanguíneo prejudicado e os medicamentos não funcionavam! Metade desses médicos também acreditava que um derivado da morfina, propoxyfeno, é mais eficaz do que a aspirina, embora seja pior e dificilmente melhor do que um placebo.

Duvido que esses mesmos médicos comprariam, na vida privada, uma máquina de lavar que custe 10 vezes mais do que outras máquinas apenas porque o fabricante comparou-a com as máquinas mais baratas e declarou que a sua é melhor. Mas a atenção à saúde é diferente. Os médicos não são financeiramente responsabilizados por suas escolhas e muitas vezes prescrevem medicamentos que são 10 vezes mais caros, ou mais, do que medicamentos mais antigos, embora a única informação que tenham venha do fabricante.

Como o *marketing* é tão eficaz, a indústria gasta uma vasta quantia de dinheiro nele. Vinte anos atrás, a indústria já gastava de 8 a 15 mil dólares por médico a cada ano nos EUA.<sup>36</sup> O gasto atual excede 1 bilhão de dólares por ano nos EUA; há um vendedor para cada médico que trabalha em consultório, e 12% de uma amostra aleatória de médicos tinha recebido incentivos financeiros para participar de estudos. Você e eu pagamos por tudo isso por meio de nossos impostos. Não apenas pagamos pelo *marketing* extravagante, mas também pelo reembolso dos medicamentos, pois são tão caros que as pessoas não conseguem pagar por eles.

Reunir-se com vendedores de medicamentos conduz à dependência de blocos de requisição para medicamentos da empresa, embora a maioria dos medicamentos solicitada apresente pouca ou nenhuma vantagem terapêutica sobre medicamentos existentes; conduz a custos mais elevados; diminuição da prescrição de medicamentos genéricos e à prescrição irracional de outras maneiras.<sup>33</sup> Um estudo mostrou que os médicos tinham mais probabilidade do que outros médicos de solicitar que esses medicamentos fossem adicionados se tivessem recebido vendedores das empresas (razão de chance 13) ou se tivessem aceito dinheiro delas (razão de chance 19).<sup>37</sup>

Refeições patrocinadas conduzem a blocos de requisição, mesmo quando a informação divulgada em reuniões-almoço sobre o patrocinador e os medicamentos da concorrência for imprecisa.<sup>33</sup> Em um estudo em que os vendedores sabiam que suas falas eram gravadas em áudio, 11% das afirmativas sobre o medicamento do patrocinador eram imprecisas e favoreciam o medicamento, enquanto nenhuma das afirmativas sobre medicamentos dos concorrentes era favorável.<sup>34</sup> Existe razão para suspeitar que a situação é muito pior quando a interação é individual, sem testemunhas.

Sempre que os estudos de pesquisa examinaram relações dose-resposta, elas existiam.<sup>33</sup> Assim, quanto mais exposição ao pessoal da indústria, pior para os pacientes e para nossas economias nacionais.

Os chamados “eventos educativos” não são melhores. O medicamento do patrocinador sempre é preferencialmente destacado e a prática de prescrição muda a favor desse medicamento.<sup>33</sup>

Uma das melhores coisas que uma empresa pode fazer é convidar os médicos para um *resort* suntuoso. Em uma viagem ao Caribe com todas as despesas pagas, os médicos aprenderam sobre um novo antibiótico intravenoso e um novo medicamento cardiovascular intravenoso.<sup>38</sup> Apenas 1 dos 20 admitiu que uma viagem como essa possivelmente poderia influenciar decisões de prescrição; os outros 19 negaram. Entretanto, o uso nos hospitais mais do que triplicou para o primeiro medicamento e mais do que duplicou para o segundo, enquanto pouco aconteceu em padrões nacionais de uso para os dois medicamentos. É interessante o fato de que os novos medicamentos não substituíram os antigos; eles simplesmente aumentaram o uso total de medicamentos, igual ao que temos visto para outras áreas, como os AINEs (veja o Cap. 14) e os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs; Cap. 17). Por alguma razão, os nomes dos medicamentos não foram revelados, mas os proprietários de hospital e os contribuintes pagam muito mais por viagens como essa do que custam para as empresas.

Não surpreende que uma fonte importante de renda para a indústria farmacêutica seja seus medicamentos similares. Raras vezes são melhores do que medicamentos antigos,<sup>2,39</sup> mas normalmente somos deixados na escuridão em relação a isso, pois a indústria em geral evita realizar comparações diretas de medicamentos semelhantes, e

aquelas que são realizadas muitas vezes são manipuladas.<sup>2-15,40,41</sup> Ensaaios financiados com recursos públicos que comparam um medicamento novo com um antigo comumente revelam que desperdiçamos quantias imensas de dinheiro em medicamentos que não eram nem um pouco melhores do que alternativas mais baratas.<sup>40-45</sup>

Um estudo da Colúmbia Britânica mostrou que, mesmo com uma definição generosa do que constitui um avanço terapêutico, 80% do aumento de gastos com medicamento entre 1996 e 2003 era explicado por medicamentos novos, patenteados, que não ofereciam uma melhoria substancial.<sup>39</sup> Se apenas metade dos medicamentos similares tivesse recebido um preço para competir com as alternativas mais antigas, o Estado poderia ter economizado um quarto de sua despesa total em medicamentos vendidos sob prescrição.

Os médicos dizem que não levam muito a sério os anúncios em periódicos médicos, mas são influenciados por eles, pois se fosse diferente os anúncios não estariam lá. Um artigo de 2003 relatou 287 anúncios de medicamentos anti-hipertensivos ou redutores de lipídeos e encontrou 125 artigos promocionais com referências.<sup>46</sup> Entretanto, 23 referências não eram recuperáveis, pois se referiam a dados arquivados ou monografias inacessíveis, e 45 de 102 afirmativas referenciadas não eram apoiadas pela referência fornecida, o que era, portanto, puro enfeite para fazer o anúncio parecer ‘científico’.

Uma análise de 109 anúncios de página inteira em 10 importantes periódicos de medicina mostrou que, em metade dos casos, eles poderiam levar à prescrição inapropriada se o médico não tivesse outra informação sobre o medicamento.<sup>47</sup>

Uma fonte interna da indústria que respondeu a um artigo no *British Medical Journal* (BMJ) em que tínhamos comparado revisões Cochrane com metanálises apoiadas pela indústria dos mesmos medicamentos sobre a mesma doença<sup>48</sup> fez um divertido relato da questão das referências não recuperáveis sob o título *Pharmaceutical lies* [Mentiras farmacêuticas]:<sup>49</sup>

Temos médicos do mundo todo que chegam à Austrália em uma excursão/viagem em primeira classe com todas as despesas pagas dizendo-nos como determinado remédio é ótimo. Se você ler as informações em fonte menor em um folheto de empresa farmacêutica, descobrirá que a maioria das referências está ‘arquivada’ ou foi apresentada em uma sessão à meia-noite na Conferência de Cardiologistas de

Darfur. Como diretor-médico de uma empresa farmacêutica, aprendi como conseguir que artigos fossem publicados em periódicos com um periódico prometendo publicação se adquiríssemos duas mil reimpressões a 10 dólares cada.

Somando-se a tudo isso, uma revisão sistemática de 58 estudos mostrou que as informações da indústria de medicamentos levam à maior frequência de prescrição, a custos mais elevados e à qualidade de prescrição inferior.<sup>50</sup> Deveríamos pedir aos nossos políticos que proibissem o *marketing* de medicamentos, pois é prejudicial.<sup>33-38,51,52</sup> Da mesma forma que o tabaco, que é o motivo pelo qual proibimos os anúncios de tabaco.

As empresas de medicamentos usam a retórica do liberalismo para defender seu direito de anunciar, mas o liberalismo é sobre o direito de as pessoas fazerem o que gostam, contanto que não prejudiquem os outros, não sobre as empresas terem o direito de causar um dano imenso às pessoas e à sociedade com impunidade.<sup>11</sup>

De fato, a maioria dos médicos concorda que vendedores de medicamentos como palestrantes deveriam ser banidos,<sup>23</sup> mas esses médicos são altamente inconsistentes, pois a maioria recebe vendedores toda semana.<sup>33</sup> E fica ainda pior. Em 2004, houve 237 mil reuniões e palestras nos EUA patrocinadas por empresas farmacêuticas apresentando vendedores médicos como palestrantes e 134 mil coordenadas por vendedores da empresa; apenas seis anos antes, médicos e vendedores da indústria fizeram juntos apenas 60 mil palestras.<sup>53</sup>

Também existem mensagens plantadas. A indústria tem exércitos de *bloggers* remunerados que distribuem material de indústria farmacêutica disfarçado como opinião na *Internet*, e a maior parte das mais importantes empresas da mídia tem laços com esse ramo. Por exemplo, James Murdoch, filho de Rupert Murdoch, estava na diretoria da GlaxoSmithKline, e a CEO da Time Inc's, Laura Lang, trabalhou anteriormente na Pfizer e na Bristol-Myers Squibb. Isso ajuda a explicar por que vemos com tanta frequência artigos completamente acrílicos na mídia, que são copia-e-cola de comunicados de imprensa da empresa sobre seus medicamentos maravilhosos. Igual à indústria de medicamentos, a mídia é muito poderosa e, quando as duas juntam suas forças, as inverdades são piores. A indústria também tenta conseguir acesso para fazer

mudanças na Wikipedia para garantir que mensagens amigáveis às empresas farmacêuticas apareçam lá também.

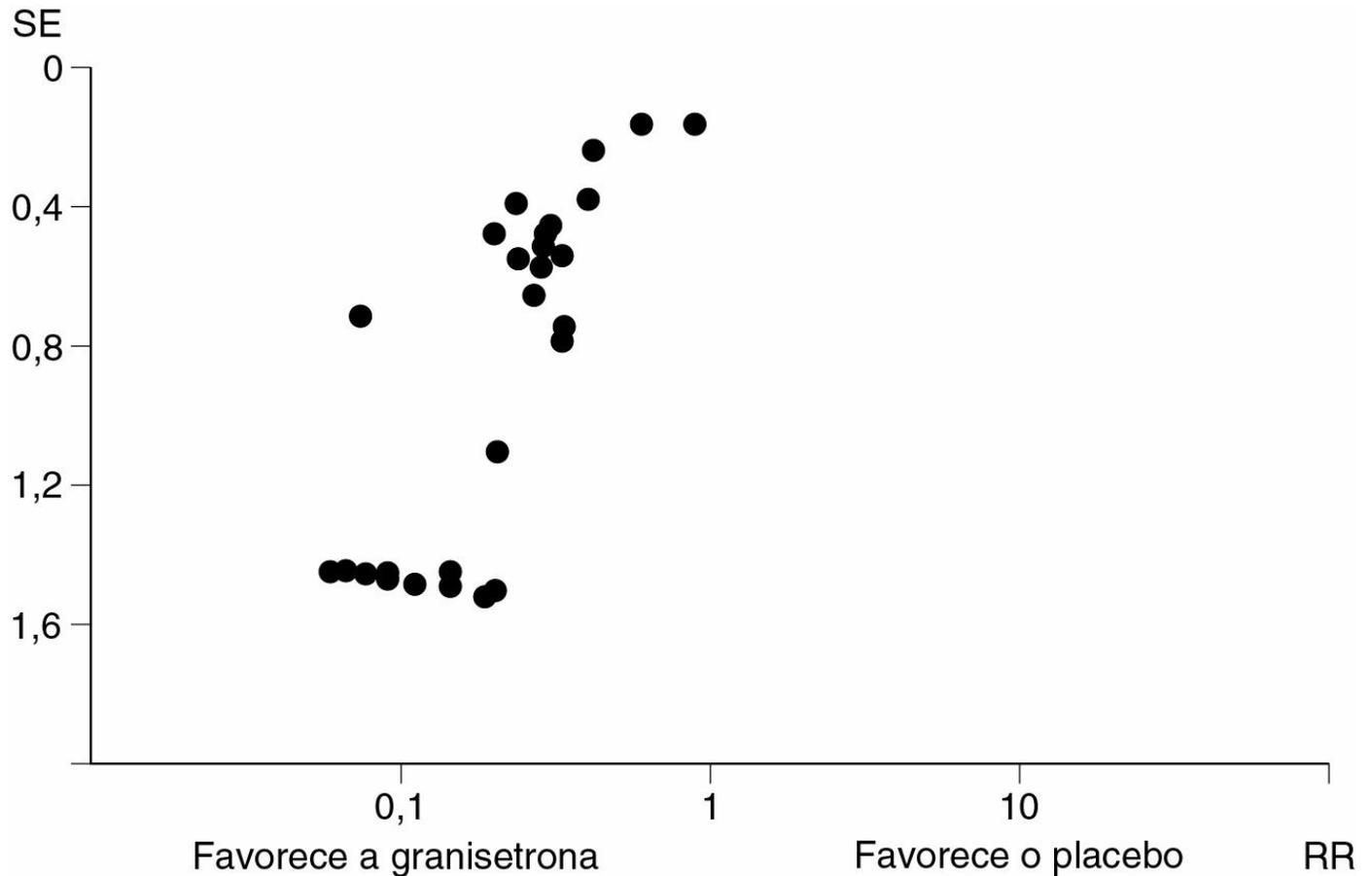
## VENDA AGRESSIVA AD NAUSEAM

Os medicamentos contra náusea e vômito contam uma história sobre como os esforços voluntários de 100 mil pacientes foram desperdiçados por causa de má conduta de pesquisa. A ondansetrona é um exemplo disso. Quando 108 relatórios de ensaios foram examinados mais de perto, foi descoberto que 14 deles não eram ensaios novos, mas relatos que incluíam alguns dos mesmos pacientes relatados antes.<sup>54</sup> Nenhum desses relatórios adicionais tinha referência cruzada clara com os relatórios originais, embora isso fosse exigido, e alguns tinham um conjunto completamente novo de autores. Alguns haviam combinado dados de dois ensaios, acrescentado um novo braço de tratamento, acrescentado mais dados, usado um anestésico diferente, usado outros números de pacientes ou relatado outras características dos pacientes diferentes do relatório original. Poder-se-ia pensar que seria impossível ter um novo braço de tratamento e usar um anestésico diferente no mesmo ensaio que já foi relatado em outra parte.

Os ensaios publicados mais de uma vez eram os mais positivos. O NNT para prevenir o vômito comparado com placebo era 16 para os ensaios que não foram duplicados e apenas 3 para os duplicados. As manipulações, que dão aos leitores uma impressão falsa do medicamento, geralmente não eram detectadas, pois os artigos e um livro-texto citavam o mesmo ensaio muito favorável mais de uma vez, como se fossem ensaios separados.

A ondansetrona foi originalmente comercializado pela *GlaxoWellcome* para náusea e vômito após quimioterapia, mas a empresa queria vendê-lo para problemas pós-operatórios também. Em 1993, um anúncio no *BMJ* falava sobre *Making history of postoperative nausea and vomiting* [Deixando para trás a náusea e o vômito pós-operatórios], mas todas as cinco referências eram de estudos em câncer.<sup>55</sup> Em 1994, tinham sido publicados 18 ensaios com ondansetrona controlados por placebo para problemas pós-operatórios, comparando com apenas quatro ensaios nos quais a comparação foi feita com um medicamento ativo. Considerando que diversos medicamentos eficazes já estavam disponíveis, essa quantidade de ensaios controlados por placebo não era nem ética, nem útil para os pacientes e seus médicos, mas certamente era útil para a máquina de *marketing* da Glaxo: embora a ondansetrona fosse muito cara, era altamente usada em vez das alternativas muito mais baratas.

Quando a patente da ondansetrona expirou, foi como se sua eficácia tivesse evaporado da noite para o dia, pois agora havia outras ‘setronas’ patenteadas que eram muito mais caras. Uma era a granisetrona. Seu efeito na prevenção de náusea pós-operatória foi avaliado na maior revisão Cochrane já realizada.<sup>56</sup> A revisão tem 785 páginas e inclui 737 ensaios (103.237 pacientes) que comparam um medicamento com placebo ou outro medicamento, ou doses ou horário de administração. Isso é um desperdício colossal de recursos e abuso da confiança dos pacientes na pesquisa médica para uma finalidade comercial. Muito menos ensaios e pacientes teriam sido suficientes para nos dizer o que necessitamos saber. Entretanto, esses ensaios inadvertidamente nos mostram algo sobre fraude e outras manipulações dos dados. Os ensaios sobre náusea não mostram um teste-padrão simétrico como na Figura 9.1, e os vieses em ensaios que comparam a granisetrona com placebo são muitos (veja a Fig. 9.2). Os efeitos mais dramáticos foram vistos em ensaios pequenos e fica claro que estavam faltando muitos ensaios pequenos com efeito ruim ou mostrando que o placebo era melhor do que o medicamento. Os vieses eram similarmente grandes em ensaios que tinham comparado a granisetrona com um medicamento antigo e barato, o droperidol. Os ensaios que tinham sido executados por um autor particularmente prolífico, Yoshitaka Fujii, também eram fortemente enviesados; mais tarde foi descoberto que ele tinha fabricado seus dados em 172 estudos, dos quais 126 eram ensaios randomizados.<sup>57,58</sup> Isso é um recorde mundial.



**Figura 9.2** Viés em ensaios que comparam a granisetrona com placebo para náusea e vômito pós-operatórios. Os resultados são mostrados para uso como antiemético.

Apesar da quantidade enorme de dados, a revisão Cochrane não conseguiu obter uma conclusão sobre as possíveis diferenças entre os medicamentos. Isso também deve ser algum tipo de recorde para desperdício em pesquisa; depois de 737 ensaios e 100 mil pacientes, nenhuma conclusão fidedigna pode ser tirada, embora seja tão simples estudar náusea e vômito pós-operatórios!

Fui membro do comitê de medicamentos de nosso hospital durante 20 anos e, em 2012, os médicos queriam obter permissão para usar alguns medicamentos novos antináusea como padrão. Um era a palonosetrona, que custa 44 vezes mais do que a ondansetrona e 17 vezes mais do que a granisetrona. Foi-nos dito que, naqueles ensaios que tinham sido submetidos à agência de medicamentos para obter aprovação para *marketing*, a palonosetrona teve um efeito similar às setronas mais antigas quando tinha

sido usada quimioterapia pesada, mas foi ligeiramente melhor quando a quimioterapia causava menos náusea e vômito (81% e 69%, respectivamente, não desenvolviam náusea). Não pude participar da reunião, mas adverti o presidente do comitê a respeito da publicação seletiva dos resultados mais positivos. Também observei que necessitávamos ter acesso aos ensaios não publicados e a seus protocolos e que era necessário fazer uma revisão Cochrane completa se quiséssemos saber se os novos medicamentos eram melhores que os baratos.

As atas da reunião diziam que houve concordância em permitir que os médicos usassem os medicamentos caros quando era usada quimioterapia pesada (na qual a palonosetrona não apresentava qualquer vantagem), incluindo um medicamento que custa 300 vezes mais que o mais barato, e que os médicos deveriam decidir de forma cuidadosa quando os medicamentos deveriam ser usados. A experiência demonstra que essas recomendações pouco impedem que as pessoas usem medicamentos caros, embora seja impossível serem 300 vezes mais valiosos do que os baratos.

Desfiliei-me de nosso comitê de medicamentos após 20 anos de desapontamento ininterrupto. Não importa quão instáveis ou irracionais os argumentos sejam ou quão caros os novos medicamentos sejam, quase sempre os comitês de medicamentos satisfazem os médicos. Acho que é para não se meterem em encrenca. Os chefes de departamentos são poderosos e muitas vezes estão na folha de pagamento da indústria, e se forem feitas queixas demais, os altos gerentes podem não ter sua estabilidade renovada. Também demora dizer não, pois provavelmente promove protestos e aqueles no topo já têm muito pouco tempo. Discuti isso com presidentes de comitês de medicamentos em outros lugares e eles também sofreram falta de apoio da gestão para decisões impopulares.

Não agimos de acordo com os valores da nossa profissão. Os vendedores de medicamentos podem ir às chefias de departamentos e perguntar se farão uma solicitação ao comitê de medicamentos, com o entendimento tácito de que aqueles que se recusarem serão desfavorecidos na hora da conferência e que é assim também que funciona.<sup>59</sup>

As interações entre médicos e indústria eram, até pouco tempo, principalmente de interesse dos eticistas médicos.<sup>60</sup> Não é mais o caso, e dois ex-editores do *New*

*England Journal of Medicine*, Marcia Angell e Jerome Kassirer, e um ex-editor do *BMJ*, Richard Smith, escreveram um livro, cada um, com um título expressivo depois que deixaram de ser editores:

*The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it* (A Verdade sobre a Indústria Farmacêutica: como ela nos engana e o que fazer em relação a isso).<sup>32</sup>

*On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health* (Em Foco: como a cumplicidade da medicina com a grande indústria pode por em risco a sua saúde).<sup>61</sup>

*The Trouble with Medical Journals* (Os Problemas com os Periódicos Médicos).<sup>62</sup>

## MEDICAMENTOS ALTAMENTE CAROS

Tentei descobrir o quão caros podem ser os medicamentos em comparação com o benefício que oferecem e ainda assim conseguirem ser usados. O tratamento de um paciente com agentes biológicos pode custar até 16 mil euros por ano na Dinamarca, que é 120 vezes mais que o tratamento com medicamentos convencionais.<sup>63</sup> Agentes biológicos são muito usados para artrite reumatoide, mas uma metanálise de 2010 mostrou que não são melhores em retardar os danos articulares do que uma combinação de dois medicamentos antirreumáticos modificadores da doença (DMARDs) baratos.<sup>64</sup> Infelizmente, a metanálise chegou quatro meses atrasada. A *European Lige Against Rheumatism* (Liga Europeia Contra o Reumatismo -EULAR) postou novas recomendações afirmando que os agentes biológicos devem ser iniciados sem primeiro tentar a terapia com uma combinação de DMARDs em pacientes cuja artrite não era suficientemente responsiva à terapia com um DMARD único.

As recomendações da EULAR eram baseadas em uma revisão de apenas uma fração dos estudos publicados, mas quando uma organização publica diretrizes novas, é extremamente difícil modificá-las, embora, como nesse caso, bilhões de euros poderiam ter sido economizados a cada ano na União Europeia (na Dinamarca apenas, o custo para agentes biológicos era de 130 milhões de euros em 2011). Os autores da metanálise conduziram recentemente uma metanálise mais sofisticada em rede que confirmou seus resultados (Graudal, comunicação pessoal).

Em 2010, o *BMJ* relatou que uma vacina – não para *prevenir* o câncer, mas para tratar o câncer metastático de próstata – foi aprovada pela Food and Drug Administration (FDA).<sup>65</sup> Custava 93 mil dólares por três doses e quem sabe se os médicos não tentariam mais doses se não vissem sinais do efeito previsto, que é de uma extensão da vida de apenas quatro meses.

Em 2012, a Dinamarca decidiu pagar, para um paciente, um medicamento contra o melanoma metastático, que custava cerca de 100 mil dólares e que prolonga a vida em 3,5 meses.<sup>66</sup> Os oncologistas venderam a ideia ao público ao declararem que 10% dos pacientes seriam curados,<sup>67</sup> embora os ensaios não justificassem de maneira alguma essa interpretação generosa. Um membro do grupo de trabalho que decidiu pagar pelo medicamento não conseguia encarar que era um problema ter recebido dinheiro da

empresa que se beneficiou de sua decisão.<sup>68</sup> Em 2006, um novo medicamento para câncer de cabeça e pescoço custava cerca de 110 mil dólares por ano.<sup>69</sup>

O campeão de futilidade que vi até agora é o erlotinibe para tratamento de câncer pancreático. Tanto a FDA como a European Medicines Agency (EMA) aprovaram-no, embora prolongue a vida em apenas 10 dias, seja tóxico e custe quase 500 mil dólares por 1 ano de vida ganho (10 dias para cada 1 de 36 pacientes que não ficam nem mesmo satisfeitos).<sup>70</sup>

Exemplos de medicamentos ainda mais caros seguem no Capítulo 20, mas eis um medicamento que não funcionava. O alfa-1-antitripsina intravenoso é usado em alguns países para pacientes com doença pulmonar causada por deficiência herdada de alfa-1-antitripsina. Alguns pneumologistas tinham feito *lobby* com sucesso sobre uma maioria política no parlamento dinamarquês para concordar em reembolsar o medicamento, que pode custar até 116 mil euros ao ano por paciente e que deve ser usado durante muitos anos, pois a deterioração da função do pulmão é lenta, e ainda mais lenta se os pacientes não fumarem. Antes que a decisão fosse tomada, fui solicitado a revisar os ensaios e descobri que não há qualquer evidência convincente de que o medicamento seja eficaz. Demorei apenas quatro semanas para produzir o relatório, que mais tarde publicamos.<sup>71</sup> O relatório fez os políticos recusarem-se a reembolsar o medicamento, o que economizou aos contribuintes dinamarqueses pelo menos 30 milhões de euros ao ano.

Alguma coisa está terrivelmente errada na maneira como priorizamos. A terapia mais intensiva e cara muitas vezes é fornecida nos últimos dias ou semanas de vida. Seria muito melhor se usássemos esse tempo precioso de forma construtiva com nossos entes queridos, em vez de sermos importunados pelos efeitos tóxicos da quimioterapia em uma luta que não podemos vencer.

Ideias simples como essa têm inimigos poderosos em grupos de interesse. Depois que médicos renomados tinham declarado publicamente que se absteriam de quimioterapia que prolongasse a vida se tivessem câncer letal,<sup>72</sup> o presidente da Sociedade Dinarquesa de Câncer, Frede Olesen, repreendeu-os, dizendo que atingiram a confiança entre pacientes e médicos.<sup>73</sup> Não o fizeram; deram um conselho muito sólido ao público. Por que os pacientes não deveriam ter os mesmos privilégios que os

profissionais de saúde? Poucos oncologistas e enfermeiros estão dispostos a aceitar a quimioterapia que seus pacientes suportam para benefícios mínimos.<sup>74</sup> Em pacientes idosos, o tratamento agressivo é ainda mais inapropriado. O que é mais importante para eles é manter sua independência e dignidade,<sup>75</sup> não algumas semanas intoleráveis a mais.

O que é ainda mais notável é que aquilo que a atitude conservadora das sociedades de câncer não gostam pode, em alguns casos, não apenas melhorar a qualidade de vida dos pacientes, mas também deixá-los viver por mais tempo. Um ensaio randomizado em pacientes com câncer metastático de pulmão de células não pequenas recentemente diagnosticado mostrou que aqueles designados para cuidados paliativos precoces receberam tratamento menos agressivo e viveram três meses mais.<sup>76</sup> Os medicamentos também podem matá-lo quando sua vida está quase terminando.

## EXCESSOS EM HIPERTENSÃO

O que precisamos mais do que qualquer outra coisa para frear os gastos explosivos em medicamentos novos e seus danos são ensaios independentes de medicamentos. Um ensaio desse tipo, o ensaio ALLHAT, de 2002, mostra quão fortes as forças contrárias ao complexo médico-industrial podem ser. Com 33.357 pacientes, foi o maior ensaio em hipertensão já conduzido.<sup>42</sup> Ele comparou quatro medicamentos: doxazosina (alfa-bloqueador da Pfizer), anlodipino (bloqueador de canais de cálcio da Pfizer), lisinopril (inibidor de ECA) e clortalidona (diurético). O braço da doxazosina foi interrompido de forma prematura, pois o medicamento era claramente inferior. Entretanto, a Pfizer começou uma campanha de controle de danos, que foi muito eficaz, porque não houve declínio nas vendas no mesmo ano. Quando o estudo ALLHAT foi apresentado em um grande congresso na Califórnia, a Pfizer convidou os médicos a passearem para garantir que não escutariam os resultados.<sup>77</sup>

Em um comunicado de imprensa, o Colégio Americano de Cardiologia (CAC) solicitou que os médicos ‘interrompessem o uso’ da doxazosina, mas isso foi alterado dentro de horas depois que a Pfizer tinha contatado o CAC, que agora disse que os médicos deveriam ‘reavaliar’ seu uso.<sup>77</sup> Orientação muito infeliz sobre um medicamento que tinha sido recentemente demonstrado ser inferior, mas o fato de as doações da Pfizer ao CAC terem ultrapassado meio milhão de dólares ao ano deve ter desempenhado um papel. O ALLHAT demonstrou que o medicamento mais barato dos quatro testados, o diurético, também era o melhor. O presidente do comitê de direção do ALLHAT, Curt Furberg, estimou que o uso dos caros bloqueadores de canais de cálcio e inibidores de ECA custou um excesso de 8 a 10 bilhões de dólares sem fornecer qualquer benefício aos pacientes e, em alguns casos, adicionando mais risco. O uso de medicamentos inferiores havia causado insuficiência cardíaca em 40 mil pacientes nos Estados Unidos, ao mesmo tempo em que tiveram que pagar 20 vezes mais pelos medicamentos inferiores.<sup>78</sup>

Naturalmente, os resultados geraram uma ‘controvérsia’ enorme, com inúmeras cartas e artigos redigidos por médicos que agiam como prostitutas aparentemente independentes que eram mercenários da empresa.

Um artigo de 2003 relatou que o outro medicamento da Pfizer no estudo ALLHAT, o anlodipino, era o medicamento anti-hipertensivo mais vendido na Noruega, embora fosse 10 vezes mais caro que um diurético e apesar de não existirem evidências de um efeito preventivo para doença cardíaca.<sup>79</sup> Se os médicos tivessem usado um diurético em vez de anlodipino, 750 milhões de dólares poderiam ter sido economizados na Alemanha, no Reino Unido e nos EUA.<sup>80</sup> Em 1996, o anlodipino era o medicamento mais intensamente anunciado no *New England Journal of Medicine*, enquanto não havia nenhum anúncio para diuréticos.<sup>32</sup> O ensaio ALLHAT não foi publicado nesse jornal, mas no *Journal of the American Medical Association* (JAMA).

Um artigo de 2009 relatou que a diferença entre o custo para o inibidor de ECA mais barato e mais caro era um fator de 30 e que a Dinamarca poderia economizar cerca de 40 milhões de euros por ano usando o medicamento mais barato.<sup>81</sup> Parecia óbvio, mas não era. O presidente da Sociedade Dinamarquesa de Hipertensão, Hans Ibsen, declarou que precisamos ser muito cautelosos ao mudar medicamentos em pacientes com pressão sanguínea bem-regulada, enquanto outro especialista em hipertensão, Ib Abildgaard Jacobsen, disse que tinha mudado os medicamentos de muitos pacientes sem problemas. Qual dos dois especialistas estava na folha de pagamento da indústria? É óbvio!

Um ano depois, Ibsen compartilhou seus pensamentos conosco. Inicialmente apoiava o uso de losartana, o primeiro antagonista dos receptores de angiotensina II, comercializado pela Merck, que era uma das benfeitoras de Ibsen.<sup>82</sup> Quando novos medicamentos similares foram introduzidos, Ibsen recomendava aqueles, embora custassem entre 10 e 20 vezes mais, com o argumento de que a pesquisa em hipertensão desapareceria da Dinamarca se não usássemos os medicamentos caros. Nisso, Ibsen foi apoiado pela diretora médica da Novartis, outra de suas benfeitoras, que declarou que a Novartis conduzia pesquisas para introduzir seus produtos no mercado de modo que fossem usados e que não via grande futuro para ensaios na Dinamarca se não houvesse vendas subsequentes. Era bastante audacioso que a Novartis – que vendia um dos novos antagonistas dos receptores de angiotensina II muito caros – não tentava esconder o fato que sua ‘pesquisa’ não era pesquisa, mas *marketing*. Um colega que, como eu, é membro de *Doctors Without Sponsors* observou sobre as espantosas revelações que, quando a finalidade da pesquisa era ensinar os médicos a usarem medicamentos

extremamente caros, poderia ser melhor que a pesquisa fosse realizada em outro lugar.<sup>82</sup> Poderíamos ter economizado 67 milhões de euros em apenas um ano se todos os médicos tivessem usado losartana,<sup>83</sup> o que é uma enorme quantia de dinheiro para um país pequeno.

Menciono essa história porque não consigo lembrar de nenhuma outra em que as pessoas tenham sido tão honestas sobre suas motivações obscuras. Uma vez Ibsen atacou-me em nosso periódico médico dizendo que eu deveria ser mais positivo em relação à indústria farmacêutica e reconhecer o importante trabalho que pesquisadores sinceros faziam em colaboração com empresas farmacêuticas sinceras. Em resposta, perguntei o que Ibsen queria dizer por uma empresa sincera e observei que ele tinha colaborado com a Merck, a Pfizer, a AstraZeneca e a Novartis, todas tendo recebido multas gigantescas por fraude, e que dezenas de milhares de pacientes tinham perdido suas vidas por causa de delitos cometidos pela Merck e pela Pfizer.<sup>84</sup> Como esses pacientes morreram por eventos cardiovasculares, o que os *experts* em hipertensão tentam evitar, poderia ser esperado que Ibsen recusaria colaborar com tais empresas pelo resto de sua vida profissional, em vez de chamá-las de sinceras. Os médicos têm uma capacidade notável de negação, enquanto os cônjuges enlutados não podem negar que seu amados estão mortos porque ingeriram um medicamento do qual não necessitavam.

## ORGANIZAÇÕES DE PACIENTES

O capítulo sobre venda agressiva não estaria completo sem mencionar organizações de pacientes. Em geral são financiadas por – e falam com a mesma voz que – grandes empresas farmacêuticas. Em 2006, uma campanha pan-europeia de câncer, *Cancer United*, foi apresentada como uma iniciativa pioneira de uma coalizão de médicos, enfermeiros e pacientes para lutar por acesso igual a cuidados de câncer na União Europeia.<sup>85</sup> Foi inteiramente financiada pela Roche, a traficante de medicamentos (veja o Cap. 3) e fabricante de medicamentos para câncer, alguns dos quais são excessivamente caros, como Herceptin para câncer de mama e Avastin para o câncer de colo. A empresa de relações públicas da Roche era a secretária, e o estudo principal em que a propaganda se baseou foi financiado pela Roche. O relatório do estudo foi escrito por Nils Wilking, do Instituto Karolinska de Estocolmo, e por Bengt Jönsson, da Escola de Economia de Estocolmo. Recebeu muita publicidade, mas era seriamente falho, e suas conclusões não eram sustentadas pelos dados.<sup>86</sup> Concluiu que ‘é claramente no melhor interesse de pacientes de câncer que novas terapias medicamentosas inovadoras sejam disponibilizadas o mais cedo possível. O acesso reduzido ou retardado a medicamentos para câncer tem um impacto muito real na sobrevivência do paciente.’

Era conversa de empresa tradicional, e o material promocional dizia que a campanha objetivava coletar 1 milhão de assinaturas e pressionaria a Comissão Europeia por uma estratégia em toda a União Europeia. A presidente da Coalizão Europeia de Pacientes com Câncer encontrou seu nome listado como membro do comitê executivo da campanha sem sua concordância. Ela e membros do parlamento europeu retiraram-se do comitê. O presidente do comitê executivo, Professor John Smyth, que cometeu a improbidade editorial em seu papel como editor do *European Journal of Cancer* em relação a um de nossos estudos sobre rastreamento por mamografia,<sup>87</sup> escreveu o prefácio do relatório do Karolinska, disse que a campanha era ideia sua e expressou o desejo de que as pessoas deveriam parar de encarar a indústria como o inimigo.

## NOVOSEVEN PARA SOLDADOS COM HEMORRAGIA

Em 2011, a Novo Nordisk concordou em pagar 25 milhões de dólares para resolver sua ação de responsabilidade civil resultante da promoção ilegal de seu medicamento para hemofilia, o NovoSeven.<sup>88</sup> A hemofilia é uma doença muito rara, mas a Novo promoveu o medicamento, que contém o fator VII, ilegalmente, para profissionais de atenção à saúde como um agente coagulatório para pacientes de trauma e usos similares, resultando em falsas declarações a serem submetidas aos programas governamentais de atenção à saúde de que não eram reembolsáveis por esses programas. O caso envolveu uma ação judicial de um delator e um expansivo *Corporate Integrity Agreement* com o Departamento de Saúde e Serviços Humanos.

A petição do Departamento de Justiça alegou que a Novo pagou influentes médicos do exército norte-americano para usarem e promoverem o NovoSeven e também forneceu incentivos ilegais para pesquisadores.<sup>89</sup> A empresa envolveu-se em um ‘esquema fraudulento de uso de propinas e promoção de uso não autorizado’ para impulsionar as vendas, que triplicaram em cinco anos para 750 milhões de dólares em 2004 e excederam 1 bilhão de dólares em 2007. As atividades envolviam compromissos como palestrantes, cargos em comitês consultivos e subvenções de pesquisa irrestritas para pessoas que trabalhavam no Instituto de Pesquisa Cirúrgica do Exército dos EUA.

Em 2005, um ensaio muito manipulado com 301 pacientes apresentando trauma hemorrágico severo foi publicado em um periódico pouco conhecido que pretendia mostrar que o NovoSeven funcionava.<sup>90</sup> Se fosse verdade, seria sensacional e esperaríamos ver o ensaio publicado no *New England Journal of Medicine* ou no *Lancet*, com imensa tiragem de reimpressões. O resumo era altamente enganoso e descrevia dois ensaios, embora fosse apenas um ensaio. A análise de dados era seriamente falha, usando um desfecho novo que não estava especificado no protocolo, e um ponto de corte arbitrário para número de transfusões, além de excluir pacientes da análise que morreram dentro das primeiras 48 horas. A massagem dos dados foi tão grosseira que era muito fácil ver que o ensaio não tinha mostrado qualquer efeito.

O ensaio foi financiado pela Novo e tinha um funcionário dessa empresa e quatro médicos na folha de pagamento da Novo entre os autores. Foi destruído por *experts*,

também no periódico onde foi publicado, que falavam de ‘lavagem de informação’,<sup>91</sup> mas o diretor de pesquisa da Novo, Mads Krogsgaard Thomsen, afirmou que foram os médicos que defenderam as conclusões positivas e que a empresa tivera limitada contribuição no artigo.<sup>92</sup> Isso é difícil de acreditar, pois o estatístico também era da Novo. Um médico de meu hospital havia conseguido acesso ao protocolo, o que possibilitou que visse as manipulações. Algumas pessoas acreditaram nessa paródia da ciência, e a Novo embarcou em um outro ensaio, do qual meu hospital declinou de participar. Já tínhamos visto o bastante.

Em 2006, cinco médicos da FDA relataram que 185 eventos tromboembólicos estavam ligados ao NovoSeven.<sup>89</sup> Em abril de 2011, dois estudos grandes concluíram que não havia qualquer evidência de que o medicamento prolongava a vida nos seus usos não autorizados e, em alguns estudos de acidentes vasculares encefálicos e cirurgia cardíaca, o NovoSeven de fato aumentou o risco de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos.

O que mais impressionou Sidney Wolfe, da *Public Citizen*, era como a Novo gastou anos forçando os médicos a endossarem usos não autorizados para o NovoSeven e depois publicou uma advertência afirmando que o medicamento poderia causar coágulos sanguíneos potencialmente fatais se usado em pacientes que não têm hemofilia. A Novo promoveu o NovoSeven para soldados de 2005 a 2007 com conferências e seminários que levavam títulos como *Stop the bleeding! Bleeding management in military trauma care* [Estanquem o sangramento! Manejo de hemorragia na atenção ao trauma militar], *Damage control resuscitation in Iraq* [Controle de danos por ressuscitação no Iraque] e *Blood product effect on survival for patients with combat related injuries* [Efeito de produto sanguíneo sobre a sobrevivência para pacientes com ferimentos relacionados a combate].<sup>93</sup> A empresa escapou com facilidade em termos da quantidade de dinheiro que pagou e ninguém foi preso.

A Novo negou a infração<sup>89</sup> e, em uma entrevista na rádio dinamarquesa em 2008, Mads Krogsgaard Thomsen declarou que os *experts* sabiam que o medicamento funcionava, embora não pudesse ser cientificamente documentado, e que essa era a explicação para seu uso extenso.<sup>94</sup> Um comentário interessante de um diretor de

pesquisa e de uma empresa que criou um campeão de vendas sem embasamento. É assim que os proponentes de medicamentos alternativos discutem.

# REFERÊNCIAS

1. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
2. Gøtzsche PC. Bias in double-blind trials (thesis). *Dan Med Bull*. 1990; 37: 329–36.
3. Gøtzsche PC. Methodology and overt and hidden bias in reports of 196 double-blind trials of nonsteroidal antiinflammatory drugs in rheumatoid arthritis. *Controlled Clin Trials*. 1989; 10: 31–56 (amendment: 356).
4. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Tech Assessm Health Care*. 1996; 12: 209–37.
5. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry-sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis*. 2002; 190: 583–92.
6. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171–3.
7. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, et al. Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials*. 2010; 11: 37.
8. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *JAMA*. 2010; 303: 2058–64.
9. Gøtzsche PC. Meta-analysis of grip strength: most common, but superfluous variable in comparative NSAID trials. *Dan Med Bull*. 1989; 36: 493–5.
10. Gøtzsche PC. Patients' preference in indomethacin trials: an overview. *Lancet*. 1989; i: 88–91.
11. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
12. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, et al. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007; 4: e184.
13. Kelley C, Helfand M, Good C, et al. Drug class review. Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins). 2002 Dec. Available online at: <http://www.pbm.va.gov/reviews/hmgstatins04-09-03.pdf> (accessed 11 November 2012).
14. Lundh A, Sismondo S, Lexchin J, et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 12: MR000033.
15. Heres S, Davis J, Maino K, et al. Why olanzapine beats risperidone, risperidone beats quetiapine, and quetiapine beats olanzapine: an exploratory analysis of head-to-head comparison studies of second-generation antipsychotics. *Am J Psychiatry*. 2006; 163: 185–94.
16. Moffatt B, Elliott C. Ghost marketing. *Perspect Biol Med*. 2007; 50: 18–31.
17. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. 2007 July: 991–1012.
18. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 22–7.
19. Sismondo S, Nicholson SH. Publication planning 101: a report. *J Pharm Pharmaceut Sci*. 2009; 12: 273–9.

20. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, *et al.* Ghost authorship in industry- initiated randomised trials. *PLoS Med.* 2007; 4: e19.
21. Yank V, Rennie D. Disclosure of researcher contributions: a study of original research articles in *The Lancet.* *Ann Intern Med.* 1999; 130: 661–70.
22. Flanagan A, Carey LA, Fontanarosa PB, *et al.* Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer- reviewed medical journals. *JAMA.* 1998; 280: 222–4.
23. Healy D. Shaping the intimate: influences on the experience of everyday nerves. *Soc Stud Sci.* 2004; 34: 219–45.
24. Petersen M. *Our Daily Meds.* New York: Sarah Crichton Books; 2008.
25. Zuger A. How tightly do ties between doctor and drug company bind? *New York Times.* 2004 June 27.
26. Avorn J, Chen M, Hartley R. Scientific versus commercial sources of influence on the prescribing behavior of physicians. *Am J Med.* 1982; 73: 4–8.
27. Prosser H, Almond S, Walley T. Influences on GPs' decision to prescribe new drugs – the importance of who says what. *Fam Pract.* 2003; 20: 61–8.
28. Henry D, Doran E, Kerridge I, *et al.* Ties that bind: multiple relationships between clinical researchers and the pharmaceutical industry. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 2493–6.
29. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, *et al.* A national survey of physician- industry relationships. *N Engl J Med.* 2007; 356: 1742–50.
30. Gagnon M- A, Lexchin J. The cost of pushing pills: a new estimate of pharmaceutical promotion expenditures in the United States. *PLoS Med.* 2008; 5: e1.
31. Harris G. As doctors write prescriptions, drug company writes a check. *New York Times.* 2004 June 27.
32. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it.* New York: Random House; 2004.
33. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA.* 2000; 283: 373–80.
34. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA.* 1995; 273: 1296–8.
35. Steinman MA, Harper GM, Chren MM, *et al.* Characteristics and impact of drug detailing for gabapentin. *PLoS Med.* 2007; 4: e134.
36. Blumenthal D. Doctors and drug companies. *N Engl J Med.* 2004; 351: 1885–90.
37. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA.* 1994; 271: 684–9.
38. Orlowski JP, Wateska L. The effects of pharmaceutical firm enticements on physician prescribing patterns. There's no such thing as a free lunch. *Chest.* 1992; 102: 270–3.
39. Morgan SG, Bassett KL, Wright JM, *et al.* 'Breakthrough' drugs and growth in expenditure on prescription drugs in Canada. *BMJ.* 2005; 331: 815–6.
40. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta- analysis. *JAMA.* 1999; 282: 1752–9.

41. Jørgensen KJ, Johansen HK, Gøtzsche PC. Flaws in design, analysis and interpretation of Pfizer's antifungal trials of voriconazole and uncritical subsequent quotations. *Trials*. 2006; 7: 3.
42. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002; 288: 2981–97.
43. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1209–23.
44. Jones PB, Barnes TR, Davies L, *et al.* Randomized controlled trial of the effect on Quality of Life of second- vs first-generation antipsychotic drugs in schizophrenia: Cost Utility of the Latest Antipsychotic Drugs in Schizophrenia Study (CUtLASS 1). *Arch Gen Psychiatry*. 2006; 63: 1079–87.
45. Woo WWK, Man S-Y, Lam PKW, *et al.* Randomized double-blind trial comparing oral paracetamol and oral nonsteroidal antiinflammatory drugs for treating pain after musculoskeletal injury. *Ann Emerg Med*. 2005; 46: 352–61.
46. Villanueva P, Peiró S, Librero J, *et al.* Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet*. 2003; 361: 27–32.
47. Wilkes MS, Doblin BH, Shapiro MF. Pharmaceutical advertisements in leading medical journals: experts' assessments. *Ann Intern Med*. 1992; 116: 912–19.
48. Jørgensen AW, Hilden J, Gøtzsche PC. Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review. *BMJ*. 2006; 333: 782–5.
49. Malhotra D. Pharmaceutical lies. *BMJ*. 2006 Oct 28.
50. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, *et al.* Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians' prescribing: a systematic review. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000352.
51. Bowman MA, Pearle DL. Changes in drug prescribing patterns related to commercial company funding of continuing medical education. *J Contin Educ Health Prof*. 1988; 8: 13–20.
52. Bowman MA. The impact of drug company funding on the content of continuing medical education. *Möbius*. 1986; 6: 66–9.
53. Can I buy you a dinner? Pharmaceutical companies increasingly use doctors' talks as sales pitches. 2005 Aug. Available online at: <http://www.worstpills.org> (accessed August 2005).
54. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, *et al.* Impact of covert duplicate publication on metaanalysis: a case study. *BMJ*. 1997; 315: 635–40.
55. Aspinall RL, Goodman NW. Denial of effective treatment and poor quality of clinical information in placebo controlled trials of ondansetron for postoperative nausea and vomiting: a review of published trials. *BMJ*. 1995; 311: 844–6.
56. Carlisle J, Stevenson CA. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3: CD004125.
57. Carlisle JB. A meta-analysis of prevention of postoperative nausea and vomiting: randomised controlled trials by Fujii *et al.* compared with other authors. *Anaesthesia*. 2012; 67: 1076–90.

58. Does anesthesiology have a problem? Final version of report suggests Fujii will take retraction record, with 172. *Retraction Watch*. 2012 July 3.
59. Boseley S. Junket time in Munich for the medical profession – and it's all on the drug firms. *The Guardian*. 2004 Oct 5.
60. Studdert DM, Mello MM, Brennan TA. Financial conflicts of interest in physicians' relationships with the pharmaceutical industry – self- regulation in the shadow of federal prosecution. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1891–900.
61. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
62. Smith R. *The Trouble with Medical Journals*. London: Royal Society of Medicine; 2006.
63. Heissel A. ['The bomb' has been defused]. *Dagens Medicin*. 2011 Feb 4.
64. Graudal N, Jürgens G. Similar effects of disease- modifying antirheumatic drugs, glucocorticoids, and biologic agents on radiographic progression in rheumatoid arthritis: meta- analysis of 70 randomized placebo- controlled or drug- controlled studies, including 112 comparisons. *Arthritis Rheum*. 2010; 62: 2852–63.
65. Tanne JH. FDA approves prostate cancer 'vaccine' treatment. *BMJ*. 2012; 340: 998.
66. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, *et al*. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 711–23.
67. Andersen NV. [Drug with trivial effect]. *Politiken*. 2012 Feb 5.
68. Rasmussen LI. ['How can Henrik Dibern believe that I have interests in the company?'] *Ugeskr Læger*. 2012; 174: 248–9.
69. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2837–42.
70. Sullivan R, Peppercorn J, Sikora K, *et al*. Delivering affordable cancer care in high- income countries. *Lancet Oncol*. 2011; 12: 933–80.
71. Gøtzsche PC, Johansen HK. Intravenous alpha- 1 antitrypsin augmentation therapy for treating patients with alpha- 1 antitrypsin deficiency and lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 7: CD007851.
72. Jensen JH, Korsgaard P. [We would drop chemotherapy and enjoy life]. *Ekstra Bladet*. 2012 March 16.
73. Dreier J. [Chemotherapy or not?]. *Danish Cancer Society*. 2012 March 19.
74. Slevin ML, Stubbs L, Plant HJ, *et al*. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors, nurses, and general public. *BMJ*. 1990; 300: 1458–60.
75. Watts G. Why the exclusion of older people from clinical research must stop. *BMJ*. 2012; 344: e3445.
76. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, *et al*. Early palliative care for patients with metastatic nonsmall- cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363: 733–42.
77. Lenzer J. Spin doctors soft pedal data on antihypertensives. *BMJ*. 2003; 326: 170.
78. Järhult B, Lindahl S- O. [Doxazosin and heart failure: trustworthy information for patients' sake]. *Läkartidningen*. 2003; 48: 4011–12.

79. Fretheim A, Aaserud M, Oxman AD. The potential savings of using thiazides as the first choice antihypertensive drug: cost-minimisation analysis. *BMC Health Services Research*. 2003; 3: 18.
80. Drachmann H, Andersen NV. [Millions to spare on drugs]. *Politiken*. 2003 Dec 27.
81. Hagerup A. [Focus: drugs]. *Ugeskr Læger*. 2009; 171: 203–5.
82. Lindberg M. [Interesting statements by Hans Ibsen and Novartis related to new rules for reimbursement of drugs]. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 2476.
83. Ebdrup N. [Cheap antihypertensives equally good as expensive ones]. *Videnskab.dk*. 2012 April 13.
84. Gøtzsche PC. Reply. *Ugeskr Læger*. 2011; 173: 599.
85. Boseley S. Concern over cancer group's link to drug firm. *The Guardian*. 2006 Oct 18.
86. Coleman M. New drugs and survival: does the Karolinska report make sense? *Cancer World*. 2006 Sept–Oct: 26–35.
87. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: truth, lies and controversy*. London: Radcliffe Publishing; 2012.
88. US Department of Justice. *Danish pharmaceutical Novo Nordisk to pay \$25 million to resolve allegations of off-label promotion of Novoseven*. 2011 June 10.
89. Christenson S, Finley D. Drug firm's wooing made whistleblower suspicious: Fort Sam doctor was early backer of medication to halt bleeding. *San Antonio Express*. 2011 June 26.
90. Boffard KD, Riou B, Warren B, *et al*. Recombinant factor VIIa as adjunctive therapy for bleeding control in severely injured trauma patients: two parallel randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trials. *J Trauma*. 2005; 59: 8–18.
91. Webert KE, Blajchman MA. Randomized trials in patients with blunt and penetrating trauma. *J Trauma*. 2006; 60: 242–3.
92. Andersen NV, Ellesøe M. [Novo blockbuster buried]. *Mandag Morgen*. 2008; 27: 9–13.
93. Tedesco J. Military medicine scheme is alleged: S.A. nonprofit tied to alleged scam to influence decisions by doctors. *San Antonio Express*. 2011 July 20.
94. Mogensen T. [Who is guarding the guardian?]. *Ugeskr Læger*. 2008; 170: 3076.

**10**

# Regulação impotente de medicamentos

*Se os norte-americanos soubessem de algumas das coisas que ocorreram na FDA, nunca tomariam nada além da aspirina da Bayer.*

*Len Lutwalk, cientista da FDA<sup>1</sup>*

Não temos medicamentos seguros. A indústria farmacêutica mais ou menos controla a si mesma; nossos políticos têm enfraquecido as demandas regulatórias ao longo dos anos, pois pensam mais em dinheiro do que na segurança do paciente; existem conflitos de interesse em agências de medicamentos; o sistema baseia-se em confiança, embora saibamos que a indústria mente para nós e, quando aparecem ‘problemas, as agências usam tapeações, embora saibam que não irá funcionar.

Tenho grande respeito pelo trabalho que cientistas conscienciosos realizam em agências de medicamentos. Impediram que muitos medicamentos inúteis e prejudiciais fossem aprovados e retiraram muitos medicamentos do mercado. Entretanto, trabalham em um sistema que é fundamentalmente falho, no qual o benefício da dúvida protege as empresas e não os pacientes.

Isso fica claro se compararmos medicamentos com carros. Meu carro de 15 anos deve ser inspecionado a cada dois anos. Se eu retornasse na próxima vez sem o carro, mas com 10 metros de papel e dissesse ao pessoal da inspeção que não deveriam examinar meu carro, mas sim a enorme pilha de papel onde todos os resultados da minha cuidadosa testagem estavam registrados, pensariam que eu estava maluco.

Então não é maluco que tenhamos aceitado um sistema onde isso seja exatamente o que a indústria farmacêutica faz? A documentação clínica para apenas três medicamentos pode ocupar mais de 70 metros de pasta-arquivo (veja o Cap. 11). Em meus 10 metros de papel, eu poderia ter escondido em algum lugar que os freios estavam falhando sem que o pessoal da revisão jamais descobrisse isso. De maneira semelhante, processos judiciais revelaram que as empresas farmacêuticas podem

ocultar sérios danos em suas montanhas de documentos de modo que as agências de medicamentos nunca descubram. A diferença é que, se meus freios falharem, posso matar a mim mesmo e talvez a mais alguém, enquanto se uma empresa ocultar danos letais de seu medicamento, ela pode matar dezenas de milhares de pessoas. Portanto, deveríamos ser muito mais cautelosos com medicamentos do que com carros, mas não somos.

Por que criamos um sistema em que a indústria é seu próprio juiz quando obviamente isso não faz sentido? Testar medicamentos deveria ser uma tarefa pública, mas não é, e o dinheiro da indústria está em toda parte; até mesmo nossas agências de medicamentos são pagas pela indústria e, conseqüentemente, competem para serem as mais acessíveis.

Outro problema fundamental é que se trata de um julgamento de valor – não uma pergunta científica – se um medicamento é perigoso demais em comparação aos seus benefícios. O que deveríamos fazer a respeito de um medicamento que mata relativamente poucas pessoas enquanto melhora a condição de muitas? Não existe padrão-ouro para julgamentos como esses, e os reguladores não são melhores do que os cidadãos comuns para decidirem onde a linha deveria ser desenhada. Infelizmente, os reguladores não consultam o público; consultam pessoas com interesses ocultos: pessoas da empresa que é proprietária do medicamento e especialistas, muitos dos quais têm conflitos de interesse financeiro com relação aos medicamentos que estão avaliando. Os próprios reguladores também podem ter conflitos de interesse financeiro e, mesmo que não os tenham, os benefícios de uma decisão positiva poderiam estar logo adiante na forma de um cargo lucrativo na empresa.

# CONFLITOS DE INTERESSE EM AGÊNCIAS DE MEDICAMENTOS

Existem conflitos de interesse financeiro difundidos na regulação de medicamentos<sup>1,2</sup> e os reguladores podem ficar alternando continuamente entre a indústria e as agências de medicamentos, o fenômeno da “porta giratória”. O comissário Lester Crawford, da Food and Drug Administration (FDA), deixou a agência depois do escândalo do Vioxx (veja o Cap. 13).<sup>3</sup> Crawford aprovou o Vioxx, um medicamento da Merck, e após renunciar tornou-se conselheiro sênior da empresa de Relações Públicas da Merck, Policy Directions Inc.<sup>4</sup> Posteriormente, Crawford recebeu uma multa de 90 mil dólares por ter relatado falsamente que tinha comercializado ações em empresas reguladas pela FDA enquanto ainda era proprietário de ações.<sup>5</sup> Essas empresas incluíam a Pepsico, que vende refrigerantes e alimentos nocivos que tornam as pessoas obesas e, ao mesmo tempo, Crawford era chefe do grupo de trabalho de obesidade da FDA.<sup>6</sup>

Também houve preocupação na Dinamarca quando o regulador de medicamentos que ajudou a Nycomed a conseguir aprovação para uma pílula para emagrecer, Letigen (que significa “magro de novo”), foi diretamente para um cargo sênior na empresa que iria comercializá-lo. Letigen era um medicamento ruim. Continha efedrina e mais tarde foi retirado do mercado devido aos danos cardiovasculares que causava.

Os membros de comitês consultivos em agências de medicamentos também contribuem para a corrupção da integridade científica. Alguns deles trabalham para ambos os lados e extorquem as empresas farmacêuticas exigindo delas taxas bastante elevadas por consultoria, que são difíceis de recusar se as empresas quiserem ter seus medicamentos aprovados.<sup>2</sup> Obviamente, as pessoas que são remuneradas pela indústria para serem sua voz em reuniões de comitês não podem ser advogados também para seus pacientes, isso significa que seu papel como “peritos independentes” não existe.

As agências de medicamentos não respeitam leis de imparcialidade na administração pública, embora isso pareceria fácil de fazer. Na Dinamarca, por exemplo, não é permitido que um *expert* ofereça orientações em assuntos em que tenha um conflito de interesse que poderia influenciar o aconselhamento, se for possível obter aconselhamento qualificado de um perito sem conflitos. Alguns anos atrás, houve um

tumulto na imprensa quando a agência dinamarquesa de medicamentos contratou a psiquiatra Bente Glenthøj para seu comitê de registros, que não apenas aconselha, mas também toma decisões sobre a aprovação de medicamentos.<sup>7</sup> Ela tinha muitos conflitos de interesse com relação às empresas farmacêuticas, mas não enxergava isso como um problema. É assim que quase todos no mundo avaliam seus conflitos de interesse financeiro: sem problema.

A agência de medicamentos defendeu-se dizendo que não era possível conseguir a *expertise* de que precisava a menos que aceitasse pessoas com conflito. Esse argumento era impossível de engolir. Em 2011, havia 1.201 psiquiatras registrados na Dinamarca e apenas 92 deles (8%) tinham permissão para trabalhar para uma empresa farmacêutica. A agência de medicamentos queria que acreditássemos que nenhum dos 1.109 psiquiatras restantes era qualificado. No entanto, o Ministério da Saúde concedeu a ela uma isenção da lei desde que não participasse de casos em que sua imparcialidade poderia ser colocada em dúvida. Agora espere um minuto. Se ela não poderia tratar de casos em que era *expert*, em psiquiatria, não havia nenhum argumento para mantê-la na agência. Porém, naturalmente, nada foi feito. A tapeação estava posta.

O caso dinamarquês é típico. O que as agências de medicamentos fazem no mundo inteiro não é evitar usar *experts* com conflito, mas pedir que declarem seus conflitos de interesse. Peço desculpas pela comparação, mas acho que é relevante: qual seria sua confiança na polícia se os detetives policiais convidassem com frequência criminosos para participarem de seu trabalho, depois que os criminosos tivessem declarado que seu conflito de interesse era que esperavam que o caso nunca fosse resolvido (porque alguns de seus amigos tinham cometido o crime)?

Os cientistas em agências de medicamentos não apenas vão de encontro a uma indústria poderosa, muitas vezes também vão de encontro a seus próprios superiores e seus comitês consultivos que podem ter motivações nada ideais para suas decisões. Com frequência, os padrões olham para o outro lado porque dependem das taxas de licenciamento e da boa vontade política e porque perguntas sobre danos conduzem a problemas. Uma cultura desenvolve-se onde são tomadas muitas decisões com as quais os cidadãos comuns não concordariam se tivessem sido representados nos comitês consultivos de medicamentos.

Isso é chamado de captura reguladora. Os reguladores trabalham em tanta proximidade com a indústria que regulam a ponto de ser inevitável que amizades desenvolvam-se e adquiram uma maior compreensão dos problemas e das posições da indústria do que aqueles dos pacientes, os quais são anônimos. A indústria não é mais regulada de maneira eficaz, e as agências consentem negociações demoradas e amigáveis com a indústria, em vez de agir quando há perigo para a saúde pública.<sup>1,3</sup> Isso explica por que a cultura na FDA foi descrita como de intimidação e medo e amigável em relação à indústria.<sup>1,2,8-12</sup> O público em geral é visto como uma multidão histérica e irracional que deveria ser protegida de toda sugestão de ameaças do produto.<sup>8</sup> Entretanto, é curioso que os cidadãos participem no planejamento urbano de maneira democrática, enquanto não devem saber nada sobre o que ocorre nas agências de medicamentos.

Em 2006, o Instituto de Medicina elaborou um relatório crítico e sugeriu mudanças radicais,<sup>13</sup> mas a resposta da FDA foi inadequada e demonstrou uma quase total falta de compreensão da magnitude das mudanças requeridas para criar uma cultura de segurança.<sup>14</sup> Quando os cientistas da FDA encontram sinais de danos sérios, muitas vezes são neutralizados e intimidados por seus superiores – chegando ao ponto de serem impedidos de apresentar seus achados de danos letais em reuniões consultivas – ou são designados para outro cargo.<sup>1,8-10,15</sup> Não para nem mesmo aqui. Conforme foi descrito no Capítulo 3, a FDA aceitou dados de segurança que sabia serem fraudulentos<sup>12</sup> e, em muitas ocasiões, dados que mostravam claramente a falta de segurança do medicamento.<sup>16</sup>

Se olharmos para o que acontece após a aprovação, percebemos que não existe exatamente confiança cega nas agências de medicamentos. Elas são lentas demais para reagir a relatórios de danos letais de medicamentos, isso se reagirem.<sup>1,9,12,15,17-19</sup> Uma razão é que, infelizmente, a regulação de medicamentos não se embasa em um princípio preventivo, mas em um princípio permissivo no qual o benefício da dúvida é concedido à indústria farmacêutica e não aos pacientes. Por exemplo, a FDA aprovou o Vioxx porque faltava “certeza completa” de que o medicamento aumentava o risco cardiovascular,<sup>9</sup> embora isso fosse esperado com base no modo de ação do medicamento (veja o Cap. 13). Outra razão é salvar a própria pele. Advertências sobre

um medicamento, ou sua retirada do mercado, sugerem que a agência falhou quando o aprovou.<sup>20</sup>

É realmente assustador que uma pesquisa tenha demonstrado que 70% dos *cientistas da FDA não têm certeza de que os produtos aprovados pela FDA sejam seguros*<sup>9,21</sup> e que 66% não confiam no monitoramento da FDA de segurança de medicamentos comercializados.<sup>22</sup> Os cidadãos têm uma visão similar. Em uma pesquisa de opinião, 76% estavam preocupados que a FDA não comunicava questões de segurança de maneira eficaz.<sup>23</sup>

Essas preocupações são sustentadas por fatos. Não menos do que 51% dos medicamentos têm mudanças de rótulo devido a importantes preocupações com segurança descobertas após a comercialização; 20% dos medicamentos recebem novas advertências destacadas; e mais de 1 em 20 é retirado do mercado.<sup>24-26</sup>

A realidade ainda é muito pior do que isso. Os estudos pós-comercialização são escassos e geralmente de má qualidade, e os relatórios espontâneos de danos são um método inadequado para detectar até mesmo danos sérios. Portanto, não pode haver qualquer dúvida de que muitos de nossos medicamentos são perigosos, mas o problema é que não sabemos quais são. O diretor-associado David Graham, que passou 40 anos trabalhando para o Escritório de Segurança de Medicamentos da FDA, ilustrou a impotência reguladora com agudeza excruciante:<sup>9</sup>

“A maneira como a FDA aborda a segurança é virtualmente ignorando-a. A FDA acredita que não há qualquer risco que não possa ser controlado no cenário pós-comercialização... O caso dos antidepressivos e a conexão com suicídio é um exemplo perfeito. Como a FDA maneja isso? Com mudanças nos rótulos. A FDA sabe que as mudanças nos rótulos não mudam o comportamento do médico. Mesmo assim, agem como se estivessem fazendo um grande bem ao público quando modificam a advertência... Em vez de assegurar com uma certeza de 95% que um medicamento é seguro, a FDA diz : Não podemos estar 95% certos de que esse medicamento matará você, portanto, iremos pressupor que não – e deixaram-no no mercado... se quiséssemos medicamentos que fossem seguros, poderíamos tê-los amanhã. É fácil delinear esses estudos. Mas a FDA não está interessada nisso.”

As pessoas atrás das mesas tomam decisões que não funcionarão e sabem disso.  
Direi mais sobre isso no Capítulo 21.

## CORRUPÇÃO EM AGÊNCIAS DE MEDICAMENTOS

Deve ser muito tentador para as empresas farmacêuticas subornarem funcionários em agências de medicamentos, pois uma quantia enorme de dinheiro está em jogo. A aprovação de um medicamento novo pode ser a diferença entre a vida e a morte para uma empresa, e um caso recente ilustra essas questões. Não sugiro qualquer irregularidade, apenas forneço a informação. Em 2012, a dinamarquesa Lundbeck e sua parceira japonesa Takeda submeteram o vortioxetina, um inibidor seletivo da recaptação da serotonina (ISRS), para aprovação regulatória nos EUA.<sup>27</sup> Isso não parece muito emocionante, pois já temos muitos antidepressivos, mas poderia ser importante para a Lundbeck, pois seu campeão de vendas, escitalopram, logo teve a patente expirada. Um porta-voz disse que a empresa receberia um pagamento no montante de 43 milhões de dólares da Takeda se a FDA aceitasse o medicamento.

Não sabemos muito sobre a corrupção em agências de medicamentos, mas um pouco do que descrevo neste livro é difícil de explicar a menos que haja dinheiro envolvido de uma maneira ou de outra, o que poderia ser uma recompensa futura em termos de um emprego bem-pago na indústria ou informações privilegiadas sobre ações de empresas farmacêuticas (veja a seguir). Eis um exemplo.<sup>28</sup> Em 2006, a FDA introduziu novas regulamentações para os rótulos, mas depois que o período de cinco anos de comentários tinha expirado, a agência silenciosamente acrescentou uma nova seção que tornaria impossível para os pacientes preencherem pedidos de indenização contra as empresas quando tivessem sido prejudicados por seus medicamentos.

A FDA disse que qualquer rótulo que tivesse aprovado, “seja no formato antigo ou novo, previne ... decisões de um tribunal para fins de litígio por indenização pelo produto”. Essa imunidade seria aplicada mesmo se uma empresa deixasse de advertir de modo adequado os prescritores ou os pacientes sobre um risco conhecido, a menos que um paciente pudesse provar que a empresa cometeu intencionalmente a fraude. Isso é que era tão ultrajante. Não apenas deve existir fraude, mas deve ser intencional. Como um paciente pode saber o que acontece no cérebro do executivo de uma empresa? Muitas vezes me peguei pensando sobre isso. E como um paciente pode provar que foi fraude?

Os dados podem estar nos arquivos da empresa, porém isso não prova que foi fraude não tê-los analisado nem contar ao mundo sobre eles. Conforme esperado, diversos políticos objetaram vigorosamente a essa cláusula, assim como ao fato de que não houve qualquer oportunidade para debatê-la antes que as regulamentações fossem finalizadas. Durante anos, a indústria tinha tentado obter legislação que a imunizasse contra litígios, mas o Congresso tinha rejeitado a ideia e, subitamente, do nada, lá estava ela, produzida pela própria agência que supostamente tinha o interesse dos norte-americanos como seu primeiro dever. Como isso pode ser explicado – tudo feito com discrição, em essência de forma secreta, depois que o período dos comentários tinha expirado – se não havia corrupção?

Em 2009, nove cientistas da FDA escreveram ao presidente Obama sobre a corrupção disseminada na FDA nos níveis mais elevados, inclusive de diversos comissários.<sup>4,29</sup> Os cientistas estavam frustrados e ultrajados e deram muitos exemplos da corrupção, que descreveram como sistêmica e contra a lei. Observaram que havia uma atmosfera na FDA em que o funcionário honesto teme o funcionário desonesto e que os oficiais sênior tinham suprimido ou alterado achados e conclusões científicas ou tecnológicas, tinham abusado de seu poder e autoridade e tinham envolvido-se em retaliação ilegal contra aqueles que abriram a boca.

Em 2012, foi revelado que a administração da FDA tinha instalado programas de espionagem nos computadores de cinco cientistas que tinham alertado a FDA para problemas de segurança e informado os políticos sobre os fatos.<sup>30</sup> O ocorrido veio a público porque milhares de documentos oficiais confidenciais dos computadores dos cientistas foram postados em um *site* público, aparentemente por engano, por um contratado para manuseio de documentos, privado, que trabalhava para a FDA. A postagem dos documentos foi descoberta por acaso por um dos cientistas demitidos pela FDA, quando fez buscas no Google para verificar publicidade negativa que poderia prejudicar sua possibilidade de encontrar emprego.

Houve outras revelações em 2012. Um ex-cientista da FDA, Ronald Kavanagh, falou sobre crimes e métodos típicos de um gângster na agência:<sup>31</sup>

*Quando eu estava na FDA, era claramente dito aos revisores de medicamento que não questionassem empresas farmacêuticas e que nosso trabalho era aprovar*

*medicamentos ... Se fizéssemos perguntas que poderiam retardar ou impedir a aprovação de um medicamento – o que naturalmente era nosso trabalho como revisores de medicamentos – a gerência nos repreenderia, nos designaria para outra função, realizaria reuniões secretas sobre nós e coisa pior. Obviamente, em tal ambiente, as pessoas põem em prática a autocensura ... Estudos humanos geralmente são breves demais e o número de sujeitos neles é demasiado pequeno para caracterizar de forma adequada os riscos mais perigosos. É por isso que mesmo um único caso tem que ser levado a sério.*

*... Muitas vezes, descobri empresas submetendo determinados dados a um lugar e outros dados a outro lugar e informação de segurança em outro lugar, de modo que não seria possível reunir tudo, e depois vir a uma reunião para obter um acordo e propor que a preocupação de segurança é insignificante ... se os revisores disserem coisas que as empresas não gostam, irão se queixar sobre o revisor ou chamarão a gerência superior e farão com que o revisor seja removido ou ignorado. Em uma ocasião, a empresa até mesmo disse-me que iriam telefonar para a gerência superior para eliminarem uma requisição clara de aprovação que não queriam preencher, que eu então vi acontecer. Em outra ocasião, uma empresa disse claramente em uma reunião que tinham “pago por uma aprovação” ... Às vezes, éramos literalmente instruídos a ler apenas um sumário de 100-150 páginas e aceitar as declarações da empresa farmacêutica sem examinar os dados reais, os quais, em múltiplas ocasiões, descobri que contradiziam o documento do sumário. Outras vezes, recebi ordens para não rever determinadas seções da submissão, mas invariavelmente é onde as preocupações com segurança estariam... A resposta da FDA à maioria dos riscos previstos é negá-los e esperar até que haja uma evidência irrefutável pós-comercialização, e então simplesmente acrescentar uma advertência esmaecida no rótulo ... Quando você levanta potenciais questões de segurança, o refrão que escutei com frequência da gerência superior era “onde estão os cadáveres nas ruas?” Entendi que só apenas fazemos alguma coisa se a imprensa estiver fazendo barulho ... Mais tarde, descobri que a FDA tinha documentos internos com as mesmas conclusões [que] minha análise, mas tinham sido ocultadas do comitê consultivo ... Depois que a administração da FDA soube que eu tinha ido ao Congresso sobre*

*determinadas questões, descobri que meu escritório tinha sido invadido e que meu computador havia sido fisicamente manipulado. Vi movimentos estranhos do cursor em meu computador quando eu estava apenas sentado à minha mesa lendo e suspeitei serem evidências de espionagem ... As ameaças, entretanto, podem ser muito piores do que a prisão. Um gerente ameaçou meus filhos – que recém tinham completado 4 e 7 anos de idade – e, em uma reunião de toda a equipe, fui chamado de “sabotador.” Baseado em outras coisas que aconteceram e foram ditas, eu tinha medo de que pudesse ser morto por falar ao Congresso e aos investigadores criminais ... Descobri evidências de informações privilegiadas sobre ações da empresa farmacêutica que refletem conhecimento de algo que apenas a administração da FDA saberia. Acredito que também tenha documentação de falsificação de documentos, fraude, perjúrio e atividades ilegais disseminadas, inclusive manipulação de testemunhas e retaliação contra elas ... De fato, graças em parte ao Prescription Drug User Fee Act [Lei da Taxa de Uso de Medicamento sob Prescrição] (no qual as empresas farmacêuticas pagam por revisões aceleradas), a talidomida não poderia ser interrompida hoje.*

Cerca de 50 anos atrás, Henry Welch, chefe da divisão de antibióticos da FDA, coletou mais de um quarto de milhão de dólares em taxas privadas de empresas quando estava certificando a eficácia e a segurança de seus antibióticos.<sup>32</sup> Welch também editava um periódico e compartilhava artigos no prelo com empresas farmacêuticas dizendo que faria as mudanças que sugerissem em troca de encomenda de reimpressões e direcionamento da receita das propagandas a sua maneira.<sup>33</sup> Houve outros casos de autoridades identificadas da FDA sendo subornadas em troca de aprovação de medicamentos, o que envolvia a entrega de informação confidencial de arquivos de concorrentes à FDA e sentenças de prisão, tanto para autoridades da FDA como para funcionários da empresa.<sup>34</sup>

Quando eu trabalhava na indústria, um colega disse-me que sua antiga empresa tinha pago a um farmacologista clínico o correspondente a cerca de um ano de salário para seguir uma solicitação de registro antes que fosse submetida à agência de medicamentos. Um pagamento bem considerável por alguns dias de trabalho e provavelmente a doutora não deveria revelar o acordo quando, mais tarde, sentou-se do

outro lado da mesa na agência de medicamentos e contribuiu para avaliar a mesma solicitação.

Duilio Poggiolini, gerente do departamento farmacêutico do Ministério da Saúde italiano, foi preso em 1993 devido a uma série de acusações relacionadas a falsificação e suborno favorecendo a entrada de medicamentos inúteis.<sup>35</sup> O escândalo envolveu o ministro da saúde, que organizou para que as empresas farmacêuticas pagassem propinas para conseguir que seus medicamentos fossem aprovados e vendidos a preços “adequados”.<sup>36</sup> A rede de corrupção também envolvia professores universitários, que recebiam partes das propinas em troca de aconselhamento especializado a favor dos medicamentos, alguns dos quais eram perigosos e vendidos a preços exorbitantes. Estima-se que, se fossem retirados apenas cinco dos medicamentos inúteis do mercado, a Itália poderia ter economizado 3 bilhões de dólares em 1993. Poggiolini foi para a prisão enquanto o ministro tinha imunidade parlamentar. Em 2012, Poggiolini foi multado em 5 milhões de euros, uma quantia pequena considerando que as autoridades tinham inicialmente acusado-o de ter acumulado 180 milhões de dólares ao longo de 30 anos.<sup>37</sup> O crime certamente compensa na atenção à saúde.

Em 2008, o vice-presidente da Agência de Medicamentos da Itália, Pasqualino Rossi, um dos representantes mais importantes da Itália na EMA, foi preso.<sup>38</sup> Seis lobistas de empresas farmacêuticas também foram presos, e o caso referia-se à suposta falsificação de dados clínicos em troca de dinheiro, revelada por gravações secretas e câmeras ocultas. O promotor disse que a corrupção tinha resultado em ocultação de danos letais dos medicamentos. Era uma telenovela desde o começo. A agência de medicamentos emitiu uma declaração de que nenhum de seus funcionários estava sob investigação, mas quando a imprensa italiana identificou as autoridades presas, a declaração foi removida e uma nova foi preparada. A reação é semelhante à de quando a indústria farmacêutica é pega – nega-se tudo, mesmo frente a evidências indiscutíveis.

Documentos internos da Pfizer mostram que o psiquiatra britânico Stuart Montgomery deliberadamente evitou informar, ao regulador de medicamentos para o qual trabalhava, de que também trabalhava para a Pfizer ao mesmo tempo. Ele orientou a Pfizer sobre como o regulador tinha argumentado com relação a sua solicitação para a sertralina (Zoloft) e o que a empresa deveria fazer para conseguir que o medicamento fosse aprovado.<sup>39</sup>

Os Estados Unidos são mais abertos em relação aos seus escândalos que outros países, mas o pouco que sabemos confirma as experiências dos EUA. Quando um cientista na agência alemã de medicamentos conclamou para o cancelamento do registro de um antibiótico perigoso, que tinha sido retirado do mercado na maioria dos outros países, sua carreira foi interrompida. O diretor da agência, Karl Überla, a quem mais tarde descreveu como corrupto, transferiu-o para uma função em que deveria cuidar de “pesquisas que não existiam”.<sup>40</sup> O antibiótico foi inserido no mercado pela empresa alemã Hoechst, e Überla, que anteriormente tinha feito *lobby* para a indústria de tabaco dos EUA, aceitou favores da Hoechst.

A imensidão de decisões reguladoras fornece muitas oportunidades para comprar os reguladores. Em alguns países asiáticos, o registro de medicamentos pode ser garantido por pequenas somas de dinheiro.<sup>8</sup>

No Capítulo 17, descreverei como o antidepressivo Prozac foi aprovado na Suécia por intermédio de suborno.

## A INSUPORTÁVEL LEVEZA DOS POLÍTICOS

A indústria farmacêutica também faz o que pode para corromper os políticos. Nos Estados Unidos, a indústria farmacêutica contribui generosamente para campanhas eleitorais e há mais de um lobista para cada membro do Congresso, o que torna o *lobby* mais forte em Washington.<sup>41,42</sup> A indústria farmacêutica também contribui para campanhas políticas e a maior parte do dinheiro vai para os republicanos.<sup>41</sup> Entre 1998 e 2006, a indústria gastou 1,2 bilhão em *lobby* e contribuições políticas,<sup>43</sup> e em 1994 os republicanos tentaram eliminar completamente a FDA e deixar a indústria farmacêutica regular a si própria!<sup>33</sup>

A realização de *lobby* também é forte em Bruxelas, o que, até 2010,<sup>44</sup> tinha resultado em sigilo extremo na regulação europeia dos medicamentos.<sup>45,46</sup> O *lobby* tem sido tão bem-sucedido que os executivos da FDA agora enxergam a indústria, não os norte-americanos, como seus clientes<sup>1,2,15</sup> e até mesmo negociam com a indústria sobre metas de desempenho.<sup>22</sup> Os políticos têm consistentemente empurrado a FDA nessa direção, como na década de 1990, quando o presidente Clinton pediu às lideranças da FDA para confiarem na indústria como “parceiros, não adversários”.<sup>15</sup>

Em 2002, a nomeação de um novo comissário da FDA, Alastair Wood, foi retirada no último minuto, e um senador disse que Wood enfatizou demais a segurança dos medicamentos.<sup>2,47</sup> Muito justo. Certamente deve ser um pecado mortal estar interessado na segurança de medicamentos quando lhe é oferecido o cargo mais alto na agência reguladora de medicamentos da América do Norte. Wood foi substituído por Mark McClellan, que ecoou a ultrajante e falsa declaração da indústria de que os altos preços dos medicamentos são consequência dos elevados custos de desenvolvimento (veja o Cap. 20)<sup>2,48</sup> e também argumentou contra o controle de preços.<sup>2,49</sup> O título de uma reportagem no *Boston Globe* não deixou dúvida sobre o que havia acontecido: Drug industry costs doctor top FDA post (A indústria farmacêutica retira um médico de alto cargo na FDA).<sup>47</sup> A indústria tinha demonstrado sua onipotência de novo.

Conforme ilustra esse exemplo, a interferência política em assuntos da FDA contribui para o que foi descrito como o declínio moral do trabalho na agência. Na Europa, políticos no parlamento dinamarquês e no parlamento europeu explicaram para mim como estão sendo constantemente assombrados por representantes das grandes

indústrias farmacêuticas. A indústria pressiona os políticos por meio de *lobby*, doações e, às vezes, suborno explícito – sobre o qual também fui informado – para introduzir leis novas que sacrificam a saúde pública em prol dos lucros. Os contribuintes fiscais não redigem as leis fiscais, no entanto, em grande parte, as empresas farmacêuticas elaboram as regulamentações de medicamentos.<sup>8</sup>

Nos Estados Unidos, os políticos exigiram tempos de resposta mais breves, o que resultou em avaliações mais superficiais da segurança dos medicamentos, também para medicamentos já comercializados, pois aqueles que trabalham com segurança de medicamentos sofrem cada vez mais com falta de pessoal. O foco está em conseguir que os medicamentos sejam aprovados rapidamente, desse modo impulsionando a economia nacional com exportações.<sup>15,25</sup> Essas influências causaram uma marcada deterioração na regulação de medicamentos. Apenas 1,6% dos medicamentos aprovados de 1993 a 1996 foram mais tarde retirados do mercado devido a danos graves, o que aumentou para 5,3% dos medicamentos aprovados de 1997 a 2000.<sup>25,26</sup> Além disso, os medicamentos aprovados logo antes da data-limite final – que os políticos tinham pressionado a FDA a aceitar, embora fosse um tempo curto demais para uma avaliação cuidadosa da maioria de medicamentos – tinham duas vezes mais probabilidade de serem retirados do mercado do que os medicamentos que, apesar das intenções, não chegaram a tempo e foram aprovados após a data-limite.<sup>50,51</sup>

O relato, à FDA, de eventos adversos a medicamentos mostra o mesmo declínio na segurança de medicamentos. De 1998 a 2005, o número de eventos adversos sérios a medicamentos relatados aumentou 2,6 vezes; os eventos adversos fatais de medicamentos aumentaram 2,7 vezes, e os eventos sérios relatados aumentaram 4 vezes mais rápido do que o número total de prescrições de pacientes ambulatoriais.<sup>52</sup> Houve uma contribuição desproporcional de medicamentos contra dor e daqueles que modificam o sistema imune, mas também houve um aumento substancial para outros.

Outros dados confirmam as consequências desfavoráveis do foco crescente da FDA sobre a velocidade em vez da segurança.<sup>15</sup> Em 1988, apenas 4% dos medicamentos novos introduzidos no mercado mundial foram aprovados primeiro pela FDA; 10 anos mais tarde, eram 66%. No fim da década de 1990, a FDA estava aprovando mais de 80% das solicitações da indústria para produtos novos, em comparação com 60% no começo da década. A FDA, uma vez líder mundial da segurança, sem rival, foi a última

a retirar diversos medicamentos novos na década de 1990 que foram banidos por autoridades de saúde na Europa.

No Canadá, é igualmente ruim.<sup>53</sup> A probabilidade de que uma nova substância ativa aprovada entre 1995 e 2010 demonstrasse um problema de segurança grave após a aprovação era de 24% e, para revisões prioritárias aceleradas de medicamentos que sequer eram avanços terapêuticos importantes, a taxa era de 36%.

Essa falência da FDA começou em 1992, com o Prescription Drug User Fee Act, depois do qual as empresas pagaram a FDA por seus serviços.<sup>54</sup> Nos primeiros 10 anos, o Congresso proibiu a FDA de aplicar taxas de uso para avaliar a segurança de medicamentos após a aprovação.<sup>55</sup> A FDA desmoralizou o Gabinete de Segurança de Medicamentos ao retirar cientistas dele, encurtou tempos de revisão, aprovou medicamentos com base apenas em seus efeitos em um resultado substituto (veja qual o problema disso a seguir) e ampliou sua interpretação de medicamentos potencialmente salvadores de vidas, que eram aprovados sob programas acelerados.<sup>14,54</sup> Esses fármacos agora incluíam medicamentos para condições crônicas comuns, embora seja difícil acreditar que qualquer deles pudesse ser imprescindível. Além disso, mais tarde, diversos deles foram retirados por razões de segurança, como o troglitazona (Rezulin) para diabetes, dexfenfluramina (Redux) para obesidade e rofecoxib (Vioxx) para dor. Isso parece escandaloso para mim. Nunca ouvi falar de pílula para emagrecimento ou comprimido contra dor que salvasse a vida, mas escutei sobre muitos que eram fatais e direi mais sobre eles mais tarde.

Compreensivelmente, o moral dos cientistas da FDA está baixo, o que é muito triste. Poucos trabalhos são mais importantes do que ser um cientista em uma agência de medicamentos. Sua responsabilidade é enorme porque um equívoco pode resultar em milhares de mortes entre cidadãos muito saudáveis. Portanto, deveriam ser excepcionalmente bem pagos e muito bem protegidos de qualquer influência imprópria por parte de seus patrões, os políticos e a indústria farmacêutica e seus grupos de pressão de pacientes, devendo ter o tempo que fosse necessário para revisar as solicitações com cuidado e fazerem perguntas incômodas. Tudo isso está tão longe da realidade que parece quase uma piada sugerir, mas, em 2007, quatro ex-comissários da FDA concordaram que a agência deveria ser financiada por intermédio da Fazenda em vez de pagamentos da indústria.<sup>54</sup> Nada mudou, contudo. Os governos argumentam que

não conseguem encontrar o dinheiro, mas está errado. O sistema de taxa de uso conduz à aprovação de medicamentos caros demais, que não têm nada a oferecer e que carregam um fardo muito maior sobre o erário público do que se as agências de medicamentos tivessem permissão para fazer um trabalho mais cuidadoso sem ter que agradar à indústria. Além disso, o dinheiro poderia ser fornecido por um imposto pequeno sobre as prescrições; bastaria apenas 0,5%.

Os políticos interferem diretamente nas tomadas de decisão da FDA, embora isso seja tão inaceitável quanto se os políticos interferissem no veredicto de um juiz. Uma pesquisa mostrou que 61% dos cientistas da FDA estavam cientes dessa interferência política.<sup>21</sup> Um exemplo foi mencionado em um relatório da FDA de 2009, o qual afirmou que quatro congressistas e o ex-comissário da FDA, Andrew von Eschenbach, tinham influenciado de forma indevida o processo que levou à aprovação de um curativo defeituoso para lesões no joelho. Isso ocorreu apesar do fato de os conselheiros científicos da agência terem, repetidas vezes e com unanimidade durante anos, considerado o dispositivo inseguro porque falhava com frequência, forçando os pacientes a realizarem outro procedimento.<sup>56</sup> O relatório da FDA falava sobre pressão extrema, incomum e persistente, que começou logo depois que os congressistas receberam contribuições de campanha pelo fabricante, mas, como sempre, o acusado disse que não tinham sido influenciado pelo dinheiro. Um gestor da FDA disse que Eschenbach não apenas exigiu um processo acelerado, mas também um desfecho favorável. Menos de um ano depois que o dispositivo tinha sido aprovado, a FDA declarou que revisaria sua decisão.

A segurança do paciente é particularmente ruim quando se tratam de dispositivos médicos. Os dispositivos cardiovasculares são muito mais arriscados do que um curativo para joelho, portanto, sujeitos ao tipo mais restrito de avaliação. Mesmo assim, as exigências são mínimas, embora deveriam ser mais altas para dispositivos cardiovasculares do que para medicamentos, porque os dispositivos são implantados e não podem ser removidos como um medicamento.<sup>57</sup> Uma revisão de 78 solicitações para dispositivos cardiovasculares que receberam aprovação pré-comercialização da FDA mostrou que apenas 27% dos estudos eram randomizados, 65% das solicitações eram baseadas em apenas 1 estudo e, em 31% dos estudos, o grupo-controle era retrospectivo, o que é um delineamento muito pobre que quase sempre favorece a nova

intervenção.<sup>57</sup> Além disso, a Suprema Corte dos EUA decidiu que os pacientes prejudicados por um dispositivo aprovado pela FDA não podem processar a empresa!

O implante de válvula aórtica por cateter (TAVI) ofereceu esperança aos pacientes muito idosos ou doentes para cirurgias convencionais de substituição de válvula aórtica e, desde sua introdução, 40 mil implantes foram feitos.<sup>58</sup> Entretanto, é muito caro e seu efeito foi colocado em dúvida por um estudo de acompanhamento autorizado pela FDA, em que morreram mais pacientes quando recebiam TAVI do que com a terapia-padrão. *Esse ensaio continua inédito e, quando pesquisadores independentes pediram acesso, foram rejeitados pela FDA e pelo patrocinador do estudo.*

Essa completa falta de respeito pelos pacientes – alguns dos quais morreram porque foram tratados com um dispositivo inferior – é inacreditável. Infelizmente, há pouca esperança de que os políticos ajudarão a criar um sistema melhor. Depois que o Comitê de Saúde da Câmara dos Comuns do Reino Unido examinou a indústria farmacêutica em detalhe entre 2004 e 2005,<sup>17</sup> os membros do parlamento sentiram que a agência de medicamentos não era competente para cumprir com seus deveres como guardião da saúde pública, entretanto o governo declinou uma audiência pública e também a recomendação de que um medicamento não deveria ser lançado até que os dados completos de ensaios clínicos fossem inseridos em um registro público.<sup>59</sup> O pretexto para não exigir acesso aos dados do ensaio – de que isso exigiria uma mudança na regulamentação da União Europeia – era uma manobra. *Podemos decidir não comprar ou não reembolsar medicamentos novos até que os dados clínicos estejam disponíveis.* Isso economizaria muito de nosso dinheiro. O que está disponível na literatura publicada nos anos imediatamente após a aprovação de novas entidades moleculares é uma seleção fortemente tendenciosa de todos os resultados que estão disponíveis nas agências de medicamentos.<sup>60</sup>

Também na União Europeia, o *lobby* da indústria conduz a propostas curiosas que não são de interesse dos pacientes. Em 2007, a Comissão Europeia publicou um documento tragicômico intitulado *Strategy to Better Protect Public Health* (Estratégia para Proteger Melhor a Saúde Pública).<sup>61</sup> A Comissão propôs suprimir a cláusula a qual dizia que a autorização de comercialização para um medicamento será recusada se sua eficácia terapêutica for insuficientemente substanciada pelo solicitante! É difícil explicar como permitir que medicamentos ineficazes entrem no mercado protegeria

melhor a saúde pública. A Health Action International (HAI) Europe, uma grande organização de consumidores, protestou contra isso e muitas outras propostas prejudiciais, como colocar medicamentos mais rapidamente no mercado para fornecer retorno mais rápido aos investimentos, o que seria obtido ao transformar em norma autorizações condicionais em vez de concedê-las apenas em circunstâncias excepcionais, quando houvesse necessidade terapêutica urgente.<sup>62</sup> O documento da União Europeia é horroroso e segue, em toda a sua extensão, abalando a segurança do paciente. Por exemplo, a proposta de que as empresas deveriam ser incumbidas da tarefa de coletar e analisar dados, emitir advertências e informar efeitos adversos de seus produtos depois da aprovação para comercialização é uma receita para desastres em saúde pública. As propostas da Comissão permitiram a intervenção da indústria em todos os níveis de tomada de decisão, colocando-a tanto na posição de juiz como de réu. A HAI observou que os sistemas de farmacovigilância das empresas não podem, sob nenhuma circunstância, transformarem-se em um substituto para os sistemas públicos nacionais de farmacovigilância, o que de modo inequívoco atende ao interesse público.

A Comissão também propôs que, para estudos pós-autorização, as empresas deveriam “considerar se os resultados do estudo têm impacto na embalagem do produto” ou “podem influenciar o equilíbrio risco-benefício do produto farmacêutico”. É inacreditável que os políticos possam estar tão distantes da realidade e dos fatos reais. Meu livro todo é sobre pacientes sendo tremendamente prejudicados porque permitimos que a indústria fosse seu próprio juiz. A HAI Europa condenou fortemente as propostas da Comissão e solicitou que ela mudasse o foco de seus esforços e defendesse o interesse público, de acordo com seu mandato de proteger cidadãos europeus a partir do Artigo 125 do Tratado que funda a Comunidade Europeia. É muito deprimente que um grupo de consumidores necessite dizer o óbvio. Nunca será demais repetir que – mesmo sem essas iniciativas tolas – nos Estados Unidos e na Europa *os medicamentos são a terceira causa principal de morte após doença cardíaca e câncer* (veja o Cap. 21).

Outro exemplo de como os políticos ignorantes e ideologicamente orientados podem ser prejudiciais para a saúde pública está relacionado ao sistema dinamarquês de manejo de supostos casos de improbidade científica. Tínhamos um dos sistemas mais

antigos e melhores do mundo. Entretanto, em 2005, o Ministro de Ciências da Dinamarca, Helge Sander, que não conhecia nada de ciências, mas introduziu o futebol profissional no país, decidiu que o comitê de improbidade poderia, a partir daquele momento, apenas tratar de casos supostos de improbidade por pesquisadores e empresas privadas se essas pessoas aceitassem uma investigação, enquanto os pesquisadores contratados por instituições públicas poderiam ser investigados, gostando ou não.<sup>63</sup> Houve uma tempestade de protestos de todos os cantos da sociedade, até mesmo da Novo Nordisk, cujo porta-voz disse que, independentemente de a pesquisa ser privada ou pública, deveria ser realizada de maneira apropriada. O comentário do ministro? A pesquisa na indústria farmacêutica da Dinamarca não deveria ser controlada por servidores públicos. Foi um pandemônio depois de sua observação ridícula. O próximo comentário do ministro? Sem comentário.

A Novo Nordisk estava certa, porém a Associação da Indústria Farmacêutica da Dinamarca aproveitou a oportunidade para uma resposta ainda mais desavergonhada. Disseram que estavam cansados de médicos que acusavam seus membros na imprensa de distorcer os resultados de suas pesquisas.<sup>64</sup> (Esses “médicos” eram mais ou menos uma pessoa: eu!). A Associação declarou que era errado que seus membros distorcessem seus resultados e acrescentou que a publicação de suas pesquisas era responsabilidade dos médicos. A Associação estava disposta a deixar que seus membros se sujeitassem a investigações, contanto que o comitê concordasse em investigar possível improbidade científica daqueles médicos que criticaram os ensaios que as empresas identificadas tinham executado. Raras vezes pude ver algo tão descarado e deplorável. As empresas rotineiramente manipulam os dados que publicam, então cada vez que um médico criticava isso, fosse na imprensa, fosse em uma carta ao editor do periódico em que a pesquisa foi publicada, o médico deveria ser encaminhado ao comitê por desonestidade científica para investigação. Isso é como ocorria na União Soviética, onde as pessoas que criticavam aqueles no poder estavam sujeitas a exames psiquiátricos e, às vezes, a ficarem presas a vida toda, isso se não fossem assassinadas de imediato.

É prejudicial à saúde pública que os políticos tenham permitido anúncios publicitários direcionados ao consumidor nos Estados Unidos. Quando os medicamentos passam do *status* de venda sob prescrição para sem prescrição, a

informação sobre seus danos e contraindicações pode desaparecer.<sup>65</sup> Essa falta de informação equilibrada é prejudicial para nossos cidadãos, que já estão supermedicados, e também em países que não permitem esse ataque adicional à boa saúde que, afinal, a maioria de nós tem.

É nauseante assistir aos comerciais de televisão nos EUA apresentados com uma voz feminina como aquela das comissárias de bordo de um avião quando expressam a esperança de que você escolha a mesma empresa aérea outra vez, ou com uma voz masculina grave destinada a instilar confiança. Esses comerciais invariavelmente terminam com algo como “Pergunte ao seu médico se Lyrica é apropriado para você.” Também podem terminar com “Você pode ter uma doença sobre a qual não sabe.” Concordo, certamente tenho câncer, pois o câncer pode ser encontrado em todos nós que estamos acima dos 50 anos, basta investigarmos cuidadosamente o bastante.<sup>66,67</sup> Mas prefiro não saber, pois não tenho uma “doença” e o tratamento desses pseudocânceres não é isento de danos.

A propaganda com celebridades é bastante usada nos Estados Unidos, como no noticiário e em programas de auditório de televisão em que o patrocínio da indústria não é revelado, de modo que o testemunho parece genuíno.<sup>41</sup> Não temos isso na Dinamarca, não obstante, em 2004, tivemos um caso curioso de propaganda por celebridade, importado diretamente dos mais altos círculos nos Estados Unidos.<sup>68</sup> A Merck estava infeliz porque seu medicamento contra a osteoporose, alendronato (Fosamax), não tinha conseguido reembolso máximo e arrastou o governo dinamarquês aos tribunais. Também organizou uma reunião entre nosso Ministro da Saúde e a antiga Secretária de Estado dos EUA, Madeleine Albright, sob o pretexto de que deveriam discutir o sistema de atenção à saúde e reembolso da Dinamarca. Dois dias antes da reunião, ela perguntou se poderia também levar o diretor da Merck Dinamarca, o que foi aceito. Contudo, durante a reunião, à qual nosso ministro não pôde comparecer, Albright mencionou o medicamento que usava contra osteoporose. Ela não ganhou muitos amigos nessa artimanha, que não é como nos comportamos na Dinamarca, e o embaraço que sentimos foi exposto em um jornal: “Drug giant uses American pressure in Danish drug case. ”Gigante farmacêutica usa pressão norte-americana em ação de medicamento na Dinamarca.<sup>68</sup>

Às vezes, vemos um pequeno progresso. Até recentemente, a Agência Europeia de Medicamentos fazia parte do Diretório-Geral para Empreendimento e Indústria na União Europeia,<sup>46</sup> mas agora foi transferida para o Diretório-Geral para Saúde & Consumidores. Em 2007, uma nova legislação deu à FDA mais poder para reagir.<sup>69</sup> Entretanto, também vemos evolução rumo ao pior. Em 2012, o Senado dos EUA propôs uma expansão adicional da revisão acelerada, com uma nova categoria para “medicamentos inovadores”.<sup>70</sup>

# REGULAÇÃO DE MEDICAMENTOS BASEADA NA CONFIANÇA

*A teoria econômica prevê que as empresas investirão em corrupção da base de evidências sempre que seus benefícios excederem seus custos. Se a detecção for cara para reguladores, pode-se esperar que a corrupção da base de evidências seja extensa.*

*Alan Maynard, manuscrito inédito*

Reguladores de medicamentos disseram-me que o sistema regulador está baseado na confiança, o que acham bom, pois haveria consequências demasiadamente sérias para as empresas se elas burlassem as regras e fossem pegas. Conforme Maynard explica, esse argumento não é válido. Além disso, como vimos, grandes empresas farmacêuticas significam grandes crimes e onde mais na sociedade confiaríamos naquilo que os criminosos nos dizem? Ratos em estudos toxicológicos podem nunca ter existido; podem ter morrido mais de uma vez; podem estar mortos, embora descritos como estando em boa saúde em relatórios toxicológicos; tecidos podem estar faltando; dados podem ter sido fabricados; e os animais podem ter morrido cedo demais, antes que desenvolvessem um câncer induzido pelo medicamento.<sup>8,16</sup>

As empresas de medicamentos não confiam umas nas outras, mas as agências de medicamentos devem confiar na indústria toda.<sup>16</sup> As autoridades sabem perfeitamente bem que não podem confiar na indústria, e a razão pela qual dizem o contrário é pragmática. Não podem revisar mais do que uma fração minúscula das montanhas de documentos que recebem. Como um exemplo extremo, um relatório do estudo para um ensaio de Tamiflu consistia em 8.545 páginas, sendo mil vezes maior do que sua versão publicada.<sup>71</sup> Compreensivelmente, a maioria dos reguladores lê apenas os sumários na maior parte das vezes e, até onde tenho conhecimento, apenas a Food and Drug Administration (FDA) faz rotineiramente suas próprias análises estatísticas sobre os dados submetidos, mas agora a European Medicines Agency (EMA) pretende fazer o mesmo (veja o Cap. 11).

Muitas das milhares de páginas são inúteis e não tenho qualquer dúvida de que a indústria afoga de forma deliberada os reguladores em dados, o que lhe dá duas

vantagens. Primeiro, reduz o risco de que os reguladores detectem qualquer coisa que possa impedir que o medicamento seja aprovado ou que possa prejudicar as vendas por causa de advertências no rótulo. Segundo, se houver problemas, a indústria pode declarar que não ocultou nada e que, portanto, os reguladores são os culpados. Embora isso não seja inteiramente verdadeiro, pode funcionar nos tribunais.

Os reguladores parecem estar tão sobrecarregados que nem mesmo conferem que tudo esteja incluído, o que deveriam fazer. Encontramos muitos exemplos de apêndices importantes que foram deixados de fora ou de páginas que estavam faltando no meio de um relatório. Ensaios inteiros também podem estar faltando, por exemplo, dois de sete estudos negativos de ISRSs em crianças,<sup>72</sup> embora isso seja contra a lei.

Não me surpreende que danos graves de medicamentos novos possam passar despercebidos, pois podem estar tão bem escondidos em solicitações de registro e outras submissões que seria necessário um trabalho demorado de detetive para revelá-los.<sup>1,73,74</sup> Um exemplo disso são os beta-agonistas de longa duração para tratamento de asma. Na década de 1990, havia a preocupação de que esses medicamentos poderiam aumentar as mortes relacionadas à asma em vez de diminuí-las, e a FDA pediu que a GlaxoSmithKline realizasse um grande ensaio de salmeterol, o ensaio SMART.<sup>73</sup> A manipulação do ensaio pela Glaxo foi um pouco “astuta demais”, entretanto, porque a empresa manipulou os resultados que enviou à FDA.

Em 2003, os achados foram apresentados em uma reunião para médicos pneumologistas na qual a Glaxo declarou que os resultados eram inconclusivos, mas isso estava equivocado. O Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança para o estudo tinha recomendado seu encerramento depois que 26 mil dos 60 mil pacientes planejados tinham sido registrados, pois havia mais mortes relacionadas à asma no braço do salmeterol do que no braço do placebo ou, alternativamente, que foram recrutados mais 10 mil pacientes.<sup>73</sup>

O período do ensaio era de 28 semanas, mas os pesquisadores poderiam – se quisessem – relatar os eventos adversos graves que ocorreram em um período adicional de seis meses. A FDA supôs, é claro, que os dados que revisou resultavam do período randomizado duplo-cego rigorosamente controlado. Apenas quando a agência questionou a empresa sobre qual conjunto de dados tinha sido fornecido, a Glaxo

revelou que tinha incluído o período de acompanhamento de seis meses dos dados. Isso fazia uma diferença enorme. Não houve qualquer aumento estatisticamente significativo em mortes relacionadas à asma quando os dados de acompanhamento foram incluídos, enquanto o risco era quatro vezes mais alto quando apenas os dados do ensaio foram considerados, sendo estatisticamente significativos. Pesquisadores independentes concluíram que, na ausência da transparência associada às reuniões do comitê consultivo na FDA, essas fraudes nunca teriam chegado à atenção do público.<sup>73</sup> A Glaxo respondeu às revelações dizendo que tinha “agido de maneira responsável e transparente”.<sup>74</sup>

Isso não era tudo. Quase três anos depois que o ensaio havia terminado, ainda não tinha sido publicado. Os resultados do SMART confirmaram os resultados de um grande ensaio que a Glaxo tinha conduzido e publicado já em 1993.<sup>75</sup> A Glaxo tinha comparado o salmeterol com seu medicamento de curta duração, salbutamol, e três vezes mais pacientes morreram de asma quando receberam o medicamento de longa duração ( $P = 0,11$  para a diferença). Em 2006, uma metanálise incluindo o estudo SMART confirmou que os beta-agonistas de longa duração aumentam as mortes relacionadas à asma.<sup>76</sup> Em uma olhada superficial, o risco absoluto de morrer parece pequeno, apenas 1 paciente por 1.000 por ano de uso. Entretanto, o salmeterol era um dos medicamentos mais prescritos no mundo e o risco aumentado traduz-se em 4 a 5 mil mortes extras relacionadas à asma a cada ano apenas nos Estados Unidos.<sup>76</sup>

Em julho de 2005, a FDA considerou se os beta-agonistas de longa duração deveriam ser removidos do mercado, mas, em vez disso, a agência optou por fortes advertências e uma recomendação de que os medicamentos deveriam ser usados apenas depois que outros fármacos para asma tivessem falhado.<sup>76</sup> Em 2010, a FDA advertiu novamente, dessa vez sobre o risco aumentado de exacerbação severa de sintomas de asma, levando à hospitalização e à morte, e disse que esses medicamentos nunca deveriam ser usados sozinhos, mas combinados com um corticosteroide inalado.<sup>77</sup> Contudo, adicionar corticosteroides inalados não resolve o problema, por exemplo, o risco de internação hospitalar é duas vezes maior. A FDA também exigiu que os fabricantes conduzissem ensaios clínicos adicionais para avaliar ainda mais a segurança desses medicamentos quando usados em combinação com corticosteroides inalados. Acho isso estranho. Em geral, as exigências da FDA de estudos adicionais

são ignoradas pelas empresas e a FDA não as faz cumprir. Esses medicamentos são perigosos – provavelmente também quando combinados com esteroides – e não necessitamos deles, então por que não retirá-los do mercado?

Quando a Glaxo finalmente publicou o ensaio SMART na *Chest*, mencionou o aumento de mortes relacionadas à asma, no entanto as últimas duas sentenças do resumo eram interessantes:<sup>78</sup>

“Análises de subgrupo sugerem que o risco pode ser maior em sujeitos afro-americanos em comparação com brancos. Ainda não se sabe se esse risco é devido a fatores incluindo, mas não limitados a, um efeito fisiológico do tratamento, fatores genéticos ou comportamentos dos pacientes que conduzem a resultados ruins.”

Balela: “As subpopulações foram baseadas em características da linha de base *como* [ênfase minha] uso de corticosteroide inalado (ICS) e fase do estudo. Além disso, os eventos do desfecho foram analisados de forma separada para sujeitos brancos e afro-americanos.”

*Como?* A Glaxo não nos diz nem mesmo quantas vezes massageou os dados antes que encontrasse um resultado de subgrupo que pudesse usar para enganar os leitores para acreditarem que o medicamento era prejudicial para afro-americanos apenas. *A própria massagem dos dados em si era enganosa.* Não houve um teste de interação, que é necessário fazer antes de se afirmar que há uma diferença entre os resultados em dois subgrupos. E, de fato, o risco relativo para mortes relacionadas à asma era muito similar para caucasianos e afro-americanos. A seção de discussão do artigo fala apenas sobre um dos subgrupos, o que é enganoso: “as análises *post hoc* não mostraram qualquer diferença significativa entre tratamentos... na população branca”. A Glaxo converteu um dano evidente em nenhum dano. Faltam-me palavras, mas diz muito sobre por que *não podemos confiar em ensaios patrocinados pela indústria.* Dois dos cinco autores eram funcionários da Glaxo e os outros três estavam na sua folha de pagamento.

Parece que a Glaxo fez o que pôde para proteger seu medicamento em vez de proteger os pacientes.<sup>79</sup> Em um editorial mordaz no *New England Journal of Medicine*, os editores explicaram que a Glaxo recusou-se a fornecer um inalador de placebo para um ensaio do NIH de salmeterol. Os investigadores tiveram que gastar 900 mil dólares

em dinheiro dos contribuintes para reembalar o medicamento ativo e criar um placebo visualmente idêntico para uso no ensaio. Os editores ainda escreveram:

O objetivo declarado da Glaxo é “melhorar a qualidade da vida humana”, mas as empresas conseguem desenvolver e vender seus tratamentos apenas porque conseguem aproveitar um recurso da comunidade: pacientes que estão dispostos a se colocarem em risco quando participam em ensaios clínicos. As empresas, por sua parte, devem, portanto, estar dispostas a colocarem seus produtos em risco ao fornecê-los a terceiros legítimos para fins de estudo. A falha em agir assim é um padrão duplo inaceitável.

As empresas farmacêuticas podem não apenas trapacear com as autoridades em suas submissões; também podem mentir quando questionadas diretamente. Em documentos preparados para uma audiência da FDA em 2005, a Pfizer negou que seu anti-inflamatório não esteroide (AINE) celecoxib causasse ataque cardíaco, com base em uma análise de 44 mil pacientes.<sup>80</sup> Porém, grandes números oferecidos pela indústria quando está na defensiva são muitas vezes ilusórios. A Pfizer tinha evidências não publicadas do contrário,<sup>80,81</sup> por exemplo, um ensaio de 1999 sobre doença de Alzheimer, e uma funcionária da Pfizer admitiu em uma entrevista que sua análise não incluiu estudos externos que indicassem que seu medicamento causava problemas cardíacos. Um estudo como esse, que a Pfizer conhecia,<sup>82</sup> foi conduzido pelos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) e havia sido encerrado após ser descoberto que doses elevadas de celecoxib mais do que triplicaram a incidência de ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos.

Outras empresas também enganaram a FDA ao ocultar estudos e resultados mostrando que seus medicamentos causam danos letais.<sup>1,8,16,73,83-85</sup>

Existe outra razão pela qual sabemos tão pouco sobre os danos dos medicamentos. Os médicos devem relatar eventos adversos graves às autoridades, porém uma estimativa comum é que apenas cerca de 1% desses eventos é relatado.<sup>86</sup> Os médicos são profissionais ocupados e podem tender a pensar que um evento não seja relacionado ao medicamento e ignorá-lo, pois isso lhes é conveniente. Se relatarem um evento, podem aprender a nunca fazê-lo de novo, pois podem ser assediados por um representante do medicamento que continua voltando com todo tipo de perguntas sobre

o paciente, outros medicamentos que o paciente estava usando, etc. Parece que ninguém, além da vítima, está realmente interessado nos danos. Quando trabalhei em um departamento de doenças infecciosas, aprendi por que muitos eventos graves em ensaios sobre aids financiados pela indústria não foram relatados. Os formulários de registro eram longos e complicados e não tínhamos tempo para discussões infinitas com a empresa farmacêutica.

# TESTAGEM INADEQUADA DE MEDICAMENTOS NOVOS

Quando ensino médicos em treinamento a tornarem-se farmacologistas clínicos e explico por que as demandas regulatórias para medicamentos novos são inadequadas, não conseguem assegurar medicamentos eficazes e seguros e como a indústria farmacêutica com frequência manipula sua pesquisa, deparo-me com reações variadas. Alguns concordam vigorosamente e outros são muito hostis, como se eu tivesse explicado a uma criança que Papai Noel não existe. Isso me preocupa, pois esses são os médicos com maior probabilidade de conseguirem emprego em agências de medicamentos e na indústria farmacêutica. Às vezes, sinto que já é muito tarde para ensinar sensatez a eles.

Poderíamos, com facilidade, fazer muito mais do que é feito atualmente para proteger a saúde pública e evitar desperdiçar nosso dinheiro; darei alguns exemplos.

## **Não é suficiente haver apenas dois ensaios controlados por placebo mostrando um efeito**

As agências de medicamentos consideram que a eficácia foi demonstrada se dois ensaios controlados por placebo tiverem mostrado um efeito. Conforme foi explicado no Capítulo 4, isso é muito fácil de fazer para quase qualquer medicamento e condição porque os medicamentos têm efeitos colaterais, sendo esperado que crie viés na avaliação de um desfecho subjetivo. Se o tamanho da amostra for grande o suficiente, todo efeito tornar-se-á estatisticamente significativo e o medicamento será aprovado, se não for muito tóxico.

Se a empresa não for bem-sucedida em suas duas primeiras tentativas, pode executar mais ensaios até que dois deles entrem em convergência forçada. Com base nisso, é divertido que o Ministro da Saúde da Dinamarca, depois de ter consultado a agência de medicamentos, tenha respondido a um político que não há qualquer exigência de que um medicamento precise ser melhor do que outro existente para ser aprovado, mas deve pelo menos ser igualmente bom e sob circunstância alguma pior do que os existentes. Entretanto, quando apenas ensaios controlados por placebo são necessários, não existe maneira de saber se os medicamentos novos são piores do que os existentes.

As empresas são obrigadas por lei a submeter todos os ensaios que conduziram quando solicitam aprovação do medicamento, mas o problema com isso é que não podemos confiar nas empresas farmacêuticas. Pode estar faltando algum ensaio e, se forem conduzidos em países com pouca supervisão pública, pode ser impossível saber que existiram.

Medicamentos antitussígenos não funcionam,<sup>87,88</sup> mas a indústria farmacêutica tem conseguido que muitos medicamentos contra tosse sejam aprovados e as vendas são altas.<sup>89</sup> Nada menos que 20% de todas as crianças até 4 anos são tratadas com medicamentos para asma, como terbutalina, o que mostra que a comercialização obscura da qual eu participava quando trabalhei para a Astra era altamente efetiva (veja o Cap. 2).

Nos Estados Unidos, medicamentos sem prescrição para tosse e resfriado foram usados em 39% dos lares durante três anos.<sup>90</sup> Muitos dos medicamentos chegaram ao mercado antes de 1972, quando havia pouco controle sobre eles, mas os centros de controle de intoxicação tinham relatado mais de 750 mil telefonemas com preocupações relacionadas a tais produtos em sete anos, e a FDA tinha identificado 123 mortes em crianças menores de 6 anos de idade em sua base de dados. Os efeitos adversos dos medicamentos incluem arritmia cardíaca, alucinações, consciência diminuída e encefalopatia. As propagandas dos fabricantes descrevem os medicamentos como seguros e eficazes, o que é inverídico.

Uma petição requereu que a FDA revisasse os medicamentos, porém os fabricantes declararam que os danos poderiam ser prevenidos por meio de educação dos pais, o que é uma mentira horrorosa. Em 2011, a FDA anunciou que os produtos não deveriam ser usados em crianças com menos de 2 anos de idade e que a FDA “apoia fortemente as ações tomadas por muitos fabricantes farmacêuticos para retirar voluntariamente os medicamentos para tosse e resfriado que estavam sendo vendidos para uso nessa faixa etária.”<sup>91</sup> Por que a FDA não retirou esses produtos inúteis e potencialmente perigosos do mercado? E por que, após quatro anos, a FDA ainda estava revisando a segurança e esperando para comunicar suas recomendações no futuro próximo, como disseram? Nem mesmo quando medicamentos *inúteis* matam nossas crianças os reguladores agem, enquanto retiraram muitos produtos eficazes, que causavam menos mortes. A regulação de medicamentos não é uma empreitada consistente.

Uma vez discuti sobre remédios para tosse com um regulador de medicamentos e ele alertou-me para estudos incluídos em uma solicitação de registro que alegava ter mostrado que os medicamentos funcionavam. É um dos artigos mais estranhos que já vi (e tenho visto muitos). Os estudos tinham sido conduzidos na Índia. Um sensível microfone minúsculo desenvolvido pela Procter & Gamble conectado ao nariz do paciente registrava cada pequeno som que talvez fosse, ou poderia tornar-se, tosse.<sup>92</sup> Os três medicamentos testados (guaifenesina, bromexina e dextrometorfano) tiveram efeito. Surpresa, surpresa. Essas gravações eram completamente irrelevantes para os pacientes. Dois dos medicamentos também aumentavam o volume do escarro. O que depreendemos disso? Se eles aumentavam a produção de escarro, também aumentariam os “efeitos expectorantes” medidos como volume de escarro, mas isso não seria um efeito benéfico, seria prejudicial. Os estudos foram publicados no *Pulmonary Pharmacology*, um periódico obscuro do qual eu nunca ouvira falar. Não é falha dos reguladores que tenham que aceitar tal absurdo; é falha dos políticos que não exigiram os desfechos que são importantes para os pacientes.

### Ensaio com medicamento em países com corrupção disseminada

Hoje, ensaios com medicamento são cada vez mais terceirizados em países com pouca supervisão e com corrupção disseminada. Como podemos saber se os resultados foram inventados quando não temos a possibilidade de controlar os ensaios? Apesar da considerável oposição de cientistas, éticistas e grupos de consumidores, a FDA decidiu, em 2008, que os ensaios clínicos executados fora dos Estados Unidos já não tinham mais que estar de acordo com a declaração de Helsinque se usados para apoiar solicitações para registro de produtos nos EUA.<sup>93</sup> Perdão, todos ficaram completamente malucos na FDA? A liderança da FDA nunca ouviu falar dos processos de Nüremberg? Nem sobre experiências médicas em prisioneiros dos EUA em que a Declaração de Helsinque não era um problema? Nem sobre o caso de Tuskegee, em que pesquisadores no Alabama acompanharam 399 homens negros infectados com sífilis sem tratá-los durante 40 anos para estudar o curso natural da doença enquanto os impediam de acessar programas de tratamento disponíveis a outros e enquanto muitos morriam de sífilis, contaminavam as esposas, de modo que seus filhos nasciam com sífilis congênita?<sup>94</sup> Nem que empresas farmacêuticas fazem pesquisas em países pobres para medicamentos particularmente perigosos porque os camponeses não processam as

grandes corporações por danos e porque não existe regulamentação para consentimento informado ou é fracamente cumprida?<sup>8</sup> O exemplo mais bem conhecido do uso de cobaias do Terceiro Mundo são os contraceptivos orais, que foram primeiro testados em Porto Rico, mais tarde no Haiti e no México e, quando testados nos Estados Unidos, foram escolhidas pessoas pobres, 90% das quais eram de origem mexicana ou africana.<sup>8</sup>

Em contraste com esse movimento indefensável, a Corte de Apelação dos EUA decidiu, logo depois, que a Declaração de Helsinque constituía uma norma habitual suficiente a ser considerada vinculada ao ensaio de meningite da Pfizer na Nigéria, em que os pais não sabiam que seus filhos participavam de um ensaio. A Corte reverteu uma dispensa por um tribunal inferior de uma ação judicial por famílias de crianças que morreram ou sofreram danos quando receberam o antibiótico experimental da Pfizer, trovafloxacina, embora um medicamento melhor fosse disponibilizado gratuitamente pelos Médicos sem Fronteiras.<sup>95</sup> A Pfizer contratou investigadores para procurar evidências de corrupção contra o Procurador- Geral da Nigéria em um esforço de persuadi-lo a cessar a ação legal.<sup>96</sup> Não funcionou e a Pfizer teve que pagar compensação às famílias cujos filhos morreram. O medicamento nunca teve como foco a África. A Pfizer planejava vendê-lo nos Estados Unidos e na Europa, mas sua licença foi retirada da Europa devido a preocupações relacionadas à hepatotoxicidade.

### **Um efeito sobre um desfecho substituto não é suficiente**

Uma das práticas mais prejudiciais na regulação de medicamentos é aprovar os fármacos com base em seus efeitos sobre desfechos substitutos. Como esse erro custou a vida de centenas de milhares, ou talvez até mesmo milhões, de pacientes (veja a seguir), é difícil compreender que os reguladores não exijam efeitos comprovados sobre desfechos relevantes.

Eis um exemplo. Quando fui médico por apenas dois anos, diagnostiquei diabetes tipo 2 moderado em um idoso que havia sido internado por outro motivo no departamento de hepatologia onde eu trabalhava. Escrevi em seu prontuário que era prática comum começar o tratamento com tolbutamida, mas como o único grande ensaio de tolbutamida conduzido tinha sido interrompido de forma prematura devido a um excesso de mortes cardiovasculares, e como aqueles pacientes que tomaram a maioria

de suas doses diárias também eram aqueles que tiveram a taxa mais elevada do evento, decidi não instituir o tratamento com tolbutamida.

Meu superior na hierarquia atacou-me quando viu minhas anotações. “Como você ousa não iniciar o tolbutamida, violando as diretrizes elaboradas por endocrinologistas?” Expliquei com calma, mas com firmeza, que eu sabia mais sobre esse medicamento do que os endocrinologistas porque eu tinha lido detalhadamente o relatório do ensaio e muitos artigos e cartas que se seguiram, além de um livro que discutia esses assuntos. O estudo – University Group Diabetes Project (UGDP) – tinha sido realizado independentemente da indústria farmacêutica e foi bastante debatido e reanalisado por diversos outros grupos além daqueles que conduziram o estudo. Eu não tinha dúvida sobre quem estava certo.

A tolbutamida reduz a glicose sanguínea, mas isso é um desfecho substituto. Não tratamos pacientes para reduzir a glicose no sangue, mas sim para prevenir complicações do diabetes, em especial as cardiovasculares. Consequentemente, considerei absurdo, e ainda penso o mesmo, que as pessoas usaram esse medicamento quando o único ensaio estudando complicações cardiovasculares tinha sido interrompido porque o medicamento matou os pacientes. Era particularmente convincente que os pacientes de boa adesão à tolbutamida tiveram uma taxa de mortalidade maior do que aqueles com má adesão,<sup>97</sup> porque os pacientes que fazem o que lhes é dito, em geral, são mais saudáveis do que os outros e, portanto, têm melhor sobrevivência mesmo quando o medicamento é placebo. Um ensaio de um agente redutor de lipídeos, clofibrato, não demonstrou isso.<sup>98</sup> Não houve qualquer diferença na mortalidade entre medicamento e placebo, mas entre aqueles que tomaram mais de 80% do medicamento, apenas 15% morreram, comparando com 25% entre os demais ( $P = 0,0001$ ). Obviamente, isso não prova que o medicamento funciona, e a mesma diferença foi observada no grupo que recebeu o placebo, 15% *versus* 28% ( $P = 5 \cdot 10^{-16}$ ).

A Upjohn, fabricante da tolbutamida, lançou uma campanha agressiva para desacreditar os achados do estudo UGDP usando lideranças universitárias e bem-remuneradas, e os argumentos tornaram-se cada vez mais *ad hominem*.<sup>99</sup> Ações judiciais foram feitas pela empresa para impedir que a FDA mencionasse os resultados do estudo nas bulas, e a FDA foi até mesmo forçada a realizar uma investigação que concluísse que os dados no estudo não tinham sido falsificados!<sup>97</sup>

O uso da tolbutamida deveria ter sido interrompido ao retirar o medicamento do mercado, pelo menos de forma temporária, enquanto aqueles que eram céticos em relação ao resultado do ensaio conduzissem outro ensaio. Mas a FDA nunca exigiu que a Upjohn fizesse isso e nunca foi feito.

Ninguém parece disposto a aprender com a história quando se trata de regulamentação de medicamentos. A história se repete o tempo todo. Nos 40 anos seguintes após o ensaio UGDP, a indústria simplesmente parou de conduzir ensaios que poderiam ter revelado que seus medicamentos para diabetes aumentavam eventos cardiovasculares, e nossos reguladores de medicamentos deixaram-nos sair impunes disso,<sup>99</sup> o que é muito escandaloso. A rosiglitazona é um exemplo recente de um medicamento para diabetes que foi aprovado com base em seu efeito sobre a glicose no sangue, mas como ele também aumentava complicações cardiovasculares que supostamente preveniria, foi retirado do mercado na Europa em 2010 depois de ter matado milhares de pacientes (veja o Cap. 16).

Histórias similares podem ser contadas em outras áreas terapêuticas.<sup>100</sup> Um ensaio sobre supressão de arritmia cardíaca (CAST) foi interrompido logo em seu início porque os dois medicamentos ativos, encainida e flecainida, mataram pacientes. Esse ensaio foi originalmente delineado como unilateral, o que significa que o medicamento pode ser apenas benéfico ou neutro, pois os cardiologistas não conseguiam imaginar que os tratamentos poderiam ser prejudiciais.<sup>101</sup> No pico de seu uso, no fim da década de 1980, os medicamentos antiarrítmicos estavam provavelmente causando cerca de 50 mil mortes por ano apenas nos Estados Unidos, o que é da mesma ordem de magnitude que o número total de norte-americanos que morreram na guerra do Vietnã.<sup>102</sup> Os medicamentos foram largamente usados pois tinham efeito sobre um desfecho substituto, o ECG e, embora a FDA estivesse muito preocupada com a segurança, cedeu às pressões das empresas, o que – de forma bastante previsível – levou ao uso de medicamentos em muitas pessoas saudáveis com distúrbios benignos de ritmo que muitos de nós têm.

A diminuição de tumores é outro desfecho substituto popular, mas enganoso. O interesse fundamental dos pacientes com câncer é permanecer vivos, porém alguns tratamentos que reduzem o tamanho do câncer aumentam a mortalidade, por exemplo, a radioterapia em mulheres que tiveram câncer de mama diagnosticado por

rastreamento.<sup>103</sup> Isso pode ser dito sobre muitos, se não a maioria, dos medicamentos para câncer. Doses elevadas podem ter um efeito melhor no câncer, mas também podem matar mais pacientes. Se a dose for suficientemente alta, todos os tumores morrerão, mas também todos os pacientes. Isso mostra o quão absurdo é esse desfecho substituto.

Em 2008, a FDA concedeu aprovação acelerada para o bevacizumabe (Avastin) para tratamento de câncer de mama metastático, embora não aumentasse a sobrevivência, apenas a sobrevivência livre de progressão.<sup>104</sup> Isso não apenas é um desfecho substituto, mas também sujeito a viés porque é consideravelmente subjetivo decidir se houve progressão. A FDA obrigou a empresa a conduzir mais ensaios e eles não demonstraram um efeito sobre a sobrevivência livre de progressão, enquanto demonstraram danos graves, inclusive mortes. Três anos mais tarde, o medicamento, que custava o equivalente por ano a vários carros novos, cerca de 88 mil dólares, foi revogado para câncer de mama.<sup>105</sup>

### **A falta de dados adequados de segurança não é aceitável**

É uma falha grosseira na regulação de medicamentos quando aqueles que geram danos conhecidos são aprovados sem dados adequados de segurança. Os inibidores de COX-2 são um exemplo perfeito, pois seu mecanismo de ação predizia um risco aumentado de mortalidade cardiovascular. Quando discuti isso com um regulador do medicamento, ele respondeu que se fossem exigir esses dados, isso retardaria a introdução de medicamentos valiosos durante anos.

Não acredito nesse argumento. Uma empresa farmacêutica poderia facilmente conduzir um grande ensaio de seu inibidor de COX-2 que poderia nos dizer quais são os riscos. É falha da própria indústria quando pensa que pode sair impune cortando gastos. Se o rofecoxibe (Vioxx) tivesse sido estudado em populações de pacientes relevantes, seus danos teriam sido detectados com bastante rapidez, pois o número necessário para tratar por um ano para causar um infarto do miocárdio é apenas 70 pacientes.<sup>19</sup> Também há um aspecto ético primordial que não pode ser atropelado por alegações mesquinhas de natureza pragmática e perda potencial de renda. Infelizmente, as agências de medicamentos cedem aos argumentos insustentáveis das empresas farmacêuticas.

O Vioxx foi retirado em 2004, e o valdecoxibe (Bextra) em 2005. Antes que o Bextra fosse retirado do mercado, 9 dos 10 conselheiros da FDA com laços com a indústria votaram para mantê-lo no mercado!<sup>106</sup>

Em 2008, a FDA considerou se, no futuro, deveria exigir estudos pós-comercialização com desfechos relevantes como morbidade e mortalidade cardiovascular.<sup>107</sup> Entretanto, apenas um terço desses estudos é executado,<sup>46</sup> e a FDA é conhecida por não fazê-los cumprir porque não tem autoridade para isso.<sup>22</sup> A partir de 2007, a falha em executar um estudo pós-comercialização ou fazer uma necessária mudança no rótulo pode resultar em multas, mas apenas até 10 milhões de dólares.<sup>54</sup> Isso é uma ninharia para as grandes empresas farmacêuticas, é apenas fachada ou tapeação. Mesmo quando estudos foram executados, *podem* mostrar que um medicamento matou milhares de pacientes, o que poderíamos ter evitado exigindo ensaios relevantes *antes* que as agências de medicamentos decidissem se um medicamento devia ser aprovado. Estudos pós-comercialização são, portanto, uma ideia muito ruim quando comparada à rejeição da solicitação para autorização de comércio. Precisamos de dados relevantes para cada novo medicamento em uma classe terapêutica, pois um medicamento novo pode matar pessoas mesmo que 10 medicamentos similares não o façam.

Um problema adicional é que os estudos de pós-comercialização requeridos não são necessariamente ensaios randomizados e podem ser apenas estudos observacionais, que são muito ruins para detectar sinais de dano. Aqueles que estão sendo tratados diferem em muitas maneiras de um grupo-controle que não esteja sendo tratado, e a duplicação da taxa de ataque cardíaco em idosos pode ser devido a esses pacientes serem mais propensos a ter um ataque cardíaco do que outros pacientes. Pacientes com artrite reumatoide, por exemplo, são mais propensos a terem ataque cardíaco do que outras pessoas da mesma idade, o que dificulta detectar que os inibidores de COX-2 os matam.

O relato espontâneo de eventos adversos graves aos reguladores para medicamentos comercializados também é um método fraco para detecção de dano. Em 2010, a FDA advertiu a Pfizer em uma carta de 12 páginas por não ter relatado rapidamente os possíveis efeitos colaterais graves e inesperados de seus medicamentos após ter conduzido uma inspeção de seis semanas na matriz da Pfizer.<sup>108</sup> *A Pfizer classificou*

*erroneamente ou rebaixou relatórios para não graves sem justificativa razoável* e não submeteu relatórios sobre cegueira causada por Viagra (sildenafil) e por medicamentos similares dentro do prazo-limite de 15 dias da agência. A Pfizer também foi advertida em 2009, mas a FDA observou que a postergação da empresa em informar danos à agência tinha apenas aumentado. Foi dito à Pfizer que a falha em resolver os problemas poderia resultar em ação legal sem aviso e atrasos na aprovação de medicamentos pendentes da empresa.

Em 2012, a Roche foi repreendida pela EMA por não ter relatado até 80 mil possíveis reações adversas de seus medicamentos, inclusive 15.161 mortes nos EUA.<sup>109</sup> Os reguladores identificaram deficiências adicionais relacionadas à avaliação e ao relato às agências nacionais do medicamento de reações adversas suspeitas em 23 mil outros pacientes e em 600 participantes de ensaios clínicos.

## ADVERTÊNCIAS DEMAIS E MEDICAMENTOS DEMAIS

Todos os medicamentos vêm com uma longa lista de advertências e contraindicações, por exemplo, explicando tipos de pacientes, condições ou interações medicamentosas que tornam seu uso arriscado. Dê uma olhada em uma propaganda em um periódico médico e verá como é impressionante; pode haver mais de 20 advertências para um único medicamento. Eis um exemplo.

### Estatinas

Alguns de meus colegas são obcecados com colesterol e acreditam que todos com mais de 50 anos de idade deveriam tomar uma estatina, não importa qual seja seu nível de colesterol, pois irá reduzir seu risco de morrer. Dizem também que as estatinas *não* têm qualquer efeito colateral importante ou nem mesmo têm algum.<sup>110</sup> Vamos dar uma olhada em uma propaganda que apareceu nas primeiras páginas do *Journal of the American Medical Association* (JAMA) em 19 de setembro de 2012. Dizia “Experimente LIVALO® para reduzir LDL-C e melhorar outros parâmetros lipídicos”.

Não é por esse motivo que você pensaria em tomar estatina, não é? Você quer que reduza seu risco de morrer, não que melhore alguns valores laboratoriais. Você consegue ter certeza de que determinada estatina reduz seu risco de morrer? Não, não consegue, pois as estatinas são aprovadas com base em seu efeito sobre lipídeos plasmáticos. O LIVALO poderia reduzir seu risco de morrer por doença cardíaca, mas também poderia aumentar seu risco de morrer por outras causas, então você não pode saber quais são suas chances com e sem LIVALO.

Apenas lendo as duas primeiras linhas no anúncio eu diria “não, obrigado.” Não deveríamos tomar “medicamentos salva-vidas” sem saber se diminuirão ou aumentarão nosso risco de morrer.

Mas vamos continuar. A página 2 do anúncio diz “A terapia medicamentosa deveria ser um componente de intervenção de fatores de riscos múltiplos em indivíduos que precisam modificar seu perfil lipídico. Agentes que modificam os lipídeos deveriam ser acrescentados a uma dieta restrita em gordura saturada e colesterol apenas quando a resposta à dieta e a outras medidas não farmacológicas foi inadequada.”

Aha! Não é isso que meus colegas bem-intencionados dizem quando estão perto de propor que devemos tomar estatinas na nossa água portátil. Não estou de dieta nem sob nenhuma “outra medida não farmacológica” (o que será isso?) e como alguém pode decidir se eu preciso modificar meu perfil lipídico? Você consegue ver como tudo isso é subjetivo, como a linguagem regulatória é enrolada?

Mais adiante vem o que eu queria saber, mas curiosamente sob o subtítulo “Limitações de uso”:

- Doses de LIVALO acima de 4 mg uma vez ao dia foram associadas a um risco aumentado para miopatia severa em estudos clínicos pré-comercialização. Não exceda a dosagem de 4 mg uma vez ao dia de LIVALO.
- O efeito do LIVALO sobre a morbidade e a mortalidade cardiovascular não foi determinado.

Eu sabia! Não temos a menor ideia se o LIVALO faz o que queremos que faça. E eu correria um risco de danos musculares severos. As pessoas absorvem e metabolizam medicamentos de maneiras diferentes e algumas, sem dúvida, sofrerão dano muscular severo mesmo que não excedam 4 mg ao dia. Poderia ser eu. A essa altura, minha interpretação livre do nome do medicamento é LEAVE ME ALONE (Deixe-me em paz)!

A página 1 do anúncio não nos fala sobre o possível benefício do medicamento além da manchete sobre os lipídeos, o que não é útil. O restante da página é sobre danos, que são chamados de “Informações de segurança importantes”. Meu ceticismo aumenta:

“Foram relatados casos de miopatia e rabdomiólise com insuficiência renal aguda secundária à mioglobínúria com inibidores da redutase HMG-CoA, inclusive LIVALO.” Esses efeitos aumentam com a dose, com a idade avançada (>65 anos, função renal diminuída, hipotireoidismo tratado inadequadamente e em combinação com fibratos ou niacina em doses modificadoras de lipídeos ( $\geq 1$  g/dia).

E então fica realmente difícil. “A terapia com LIVALO deve ser interrompida se ocorrerem níveis elevados de CK ou for diagnosticada ou houver suspeita de miopatia” e “Recomende aos pacientes relatarem prontamente dor, sensibilidade ou fraqueza

muscular inexplicada, em especial se acompanhada de mal-estar ou febre, e interromperem o LIVALO se esses sinais ou sintomas aparecerem.”

Meu Deus! CK significa creatinoquinase, uma enzima muscular. Pacientes tratados com estatinas com frequência têm esses sintomas<sup>111</sup> (embora o anúncio erradamente diga que são raros), então como os pacientes saberiam quando interromper o LIVALO?

O anúncio também fala sobre lesões hepáticas. Testes de enzimas hepáticas deveriam ser executados antes que o tratamento começasse e se ocorrerem sinais ou sintomas de lesão hepática. Parece um pouco tarde medir enzimas hepáticas se o fígado já estiver prejudicado. “Houve raros relatos pós-comercialização de insuficiência hepática fatal e não fatal em pacientes tomando estatinas, inclusive pitavastatina.” O medicamento poderia me matar.

O LIVALO também pode aumentar a glicose no sangue, o que aumentará meu risco de morrer por problemas cardiovasculares, dos quais o LIVALO supostamente me protegeria.

Vou parar por aqui, mas é importante pensar que os medicamentos nunca são seguros. É bom ter coletes salva-vidas em barcos, pois podem salvar sua vida. Não o matarão. Os medicamentos não são assim. Tomar uma estatina pode reduzir seu risco de morrer por doença cardíaca, mas também aumentará seu risco de morrer por algumas outras causas. Não é um aumento muito grande no risco de morrer, mas uma das estatinas, cerivastatina (Baycol) foi retirada do mercado depois que pacientes tinham morrido devido a dano muscular e insuficiência renal.

Qualquer um de nós precisará considerar os prós e os contras de tomar um medicamento e nosso médico nem sempre é a melhor pessoa a perguntar, porque a maioria dos médicos sofreu lavagem cerebral e muitos receberam suborno da indústria farmacêutica. O que gostaríamos de saber é: quanto tempo mais iremos viver, em média, se tomarmos esse medicamento? Quanto mais velho você for, menor o benefício. Se não morreremos de doença cardíaca, certamente morreremos por alguma outra coisa. Espera-se que um homem de 65 anos de idade que não fume, que tenha uma pressão sanguínea sistólica de 140 mmHg e um colesterol de 5 mmol/L viverá três meses mais se tomar uma estatina pelo resto de sua vida.<sup>112</sup> Não é muito, em especial se o bônus vier quando estiver sentado, demenciado e incontinente em uma casa geriátrica e teria

preferido um medicamento que encurtasse a duração dessa miséria. Também deveríamos perguntar aos pacientes quais são suas experiências. Um levantamento de mais de 10 mil pessoas descobriu que efeitos musculares colaterais foram relatados em 60% de ex-usuários e em 25% de usuários atuais.<sup>110</sup>

Outros medicamentos que alteram os lipídeos também são interessantes. Esperava-se que fossem benéficos para aumentar a lipoproteína de alta densidade, mas um medicamento que faz isso não mostrou qualquer efeito sobre a progressão de aterosclerose coronariana em ensaios com cerca de mil pacientes.<sup>107</sup> O nome químico do medicamento é torcetrapib. Você consegue pronunciar e recordar isso? Uma razão pela qual os nomes químicos, que são inventados pelas empresas farmacêuticas, são tão absurdos é que então os médicos são forçados a usar o nome comercial e, conseqüentemente, têm menor probabilidade de prescrever um genérico mais barato quando a patente do medicamento expirar. Felizmente, a empresa fez um grande ensaio em 15 mil pacientes e, como mostrou que o medicamento mata pessoas, o fabricante interrompeu o desenvolvimento do medicamento.

Outro medicamento modificador de lipídeos, ezetimiba, foi aprovado pela FDA em 2002 porque tinha diminuído o colesterol de baixa densidade no sangue em 15%.<sup>107</sup> Em 2007, as vendas do medicamento alcançaram 5 bilhões de dólares nos Estados Unidos, embora ninguém saiba se é benéfico ou prejudicial.

### **As advertências são tapeações**

É impossível os médicos saberem o que necessitam saber sobre medicamentos para prescrevê-los com segurança, portanto não é surpreendente que os médicos cometam tantos erros na profissão. O problema fundamental é que os reguladores pensam nos medicamentos um por um e não se importam que os médicos talvez não possam ter conhecimento de todas as advertências sobre os medicamentos que usam. O que importa aos reguladores é: não é falha nossa, nós os advertimos, não é?

Todo médico sabe que o anticoagulante varfarina pode interagir perigosamente com outros medicamentos e alguns itens alimentícios, mas os médicos não podem nem mesmo usar esse medicamento com segurança. Em um estudo, 65% dos pacientes receberam pelo menos um outro medicamento que poderia aumentar o risco de

hemorragia com varfarina enquanto, em outro estudo, cerca de um terço dos pacientes recebeu esses medicamentos.<sup>113</sup>

O cisaprida (Prepulsid da Johnson & Johnson) supostamente promoveria o esvaziamento gástrico, mas já não está mais no mercado por causar arritmia cardíaca que mata as pessoas. Em 1998, a FDA advertiu sobre as contraindicações para o medicamento por meio de acréscimos à advertência destacada, e os profissionais foram ainda mais advertidos por meio de uma carta “Prezado Doutor” enviada pelo fabricante. Esses avisos tiveram pouco efeito.<sup>114</sup> No ano anterior à ação regulatória, o uso de cisaprida foi contraindicado para 26%, 30% e 60% dos usuários em três locais de estudo e, no ano após a ação regulatória, o uso foi contraindicado para 24%, 28% e 58% dos usuários. A Johnson & Johnson vendia o medicamento por mais de 1 bilhão de dólares por ano, embora nunca devesse ter sido aprovado. Quando a FDA convocou uma reunião pública em 2000, um executivo da empresa admitiu que não tinham conseguido nem mesmo demonstrar que o medicamento funcionava.<sup>85</sup> Mais uma vez, a insuficiência regulatória resultou em tragédias para pessoas de verdade: <sup>115</sup>

“Vanessa era uma garota saudável. Não bebia nem fumava nem usava medicamentos - com uma exceção: durante o ano passado, tinha tomado periodicamente cisaprida, um medicamento para refluxo gastroesofágico comercializado como Prepulsid. Seu médico, que tinha diagnosticado uma forma menor de bulimia, prescreveu-o depois que ela se queixou de refluxo e de sensação de estufamento após as refeições. Nem seu médico nem o farmacêutico mencionaram os riscos.” Em 19 de março de 2000, seu pai viu a filha de 15 anos desmaiar no chão em casa. “Foi levada às pressas para o hospital, onde morreu um dia depois. A causa: parada cardíaca.” Cinco meses mais tarde, o medicamento foi retirado do mercado, mas era tarde demais para Vanessa.

Devido à perda de sua filha, o pai tornou-se ativo na política e conseguiu ser eleito para o parlamento canadense, pois queria mudar o regulamento do medicamento. Expressou incredulidade com o fato de os medicamentos sob prescrição não serem regulados tão rigidamente quanto outras ameaças à segurança pública: “*O ministro dos transportes não ‘negocia’ com caminhoneiros para tirar veículos inseguros das estradas,*” disse. Por lei, os médicos devem relatar motoristas inaptos e são pagos para fazê-lo. *Encaminhar medicamentos com pressa no mercado é como “dizer aos controladores de tráfego aéreo que façam os aviões aterrissarem mais rapidamente”.*

Onze anos depois do inquérito de sua filha, nenhuma de suas recomendações principais para reformas tinha sido implementada.

Temos milhares de medicamentos à nossa disposição e imagino por que ninguém jamais estudou se a disponibilidade de tantos medicamentos não causa mais mal do que bem. Tenho certeza de que esse é o caso. Se fosse diferente, os medicamentos não seriam a terceira causa principal de morte.

Os médicos não conseguem conhecer todos os perigos, mas os pacientes podem. Podem ler a bula com atenção e parar de tomar o medicamento se pensarem que é muito arriscado para eles. Também espero que meu livro possa contribuir para que muitos cidadãos irrite-se, protestem e manifestem-se até que forcemos nossos políticos a introduzir algumas reformas muito necessárias.

### **Sabemos muito pouco sobre polifarmácia**

A maioria dos pacientes está em tratamento com diversos medicamentos, em especial os pacientes idosos. Um estudo sueco de 762 pessoas vivendo em casas geriátricas revelou que 67% tinham recebido prescrição de 10 ou mais medicamentos.<sup>116</sup> Um terço estava em tratamento com três ou mais medicamentos psicoativos; em torno da metade recebia antidepressivos ou tranquilizantes; e medicamentos anticolinérgicos (p. ex., para incontinência urinária) eram usados em um quinto deles. Todos esses medicamentos podem criar incapacidade cognitiva, confusão e quedas, o que acarreta uma mortalidade considerável entre os idosos. Os sintomas são com frequência mal-interpretados pelos pacientes e seus cuidadores como sinais de idade avançada ou doença iminente, como demência ou Parkinson, porém quando os médicos interrompem os remédios, muitos dos pacientes aparentemente rejuvenescem muitos anos, deixam de usar o andador, que começaram porque não conseguiam manter o equilíbrio, e tornam-se outra vez ativos. Um estudo nos EUA descobriu que quase 18% dos pacientes do Medicare tomavam medicamentos que não são seguros para idosos.<sup>85</sup>

Da mesma forma que os reguladores, os médicos enxergam um problema de cada vez e, em geral, começam um tratamento medicamentoso por vez. Muitas vezes, esquecem de interromper um medicamento quando não é mais necessário. Minha contribuição mais importante à medicina interna foi interromper medicamentos em pacientes recentemente internados, apenas para me dar conta, com muita frequência, que

os pacientes chegavam dopados com os mesmos medicamentos por seu clínico-geral na próxima vez em que eram hospitalizados. Certamente é uma batalha inglória.

Sabemos muito pouco sobre o que acontece quando os pacientes tomam muitos medicamentos, mas sabemos o suficiente para agir. Eles podem afetar diversas funções corporais além da pretendida e podem interagir de maneiras imprevisíveis. Também sabemos que os idosos são muito sobretratados, com consequências prejudiciais. Um ensaio randomizado mostrou que a redução de medicamentos diminuiu tanto a mortalidade como a hospitalização, enquanto um estudo subsequente em 70 pacientes em quem o número de medicamentos foi reduzido de 7,7 para 4,4 por paciente mostrou que 88% relataram uma melhoria global na saúde, e a maioria teve melhora em funções cognitivas.<sup>117</sup> Aqui está uma história típica, sem considerar o fato de que poucas pessoas idosas têm tanta sorte:<sup>118</sup>

*Quando meu pai tinha 88 anos, foi hospitalizado por tontura, o que ocorreu depois que sua medicação foi aumentada. No hospital, foi mais medicado, o que o deixou confuso, assustado e incoerente. Então seu médico transferiu-o para uma casa geriátrica, onde ficava sujo, gritando, implorando às pessoas para segurarem sua mão e onde foi listado como DNR (Não Ressuscitar) – e recebeu ainda mais medicação.*

*Convenci o médico na casa geriátrica a interromper toda a medicação e contratei uma enfermeira privada para dar a meu pai uma dieta orgânica – rica em frutas, vegetais, grãos, feijão, nozes e sementes. Em três dias, meu pai teve uma recuperação tão miraculosa que as enfermeiras na enfermaria não o reconheceram. Quando telefonei para falar com meu pai, estava de volta ao seu antigo “eu” e disse-me que estava aborrecido e procurando por um jogo de cartas. Meu pai recebeu alta no dia seguinte e morreu vários anos mais tarde, descansando em paz em casa.*

Aqui está outra história de uma mulher que também tinha 88 anos. Foi internada no hospital após uma crise de diarreia e tontura.<sup>119</sup> Sua família logo ficou chocada pela rápida deterioração de sua saúde e o aparecimento de alguns sintomas novos estranhos, incluindo delírios e impossibilidade de despertá-la. Descobriram que estava tomando

diversos medicamentos novos, inclusive um analgésico e um antidepressivo, mas não estava deprimida, estava apropriadamente em luto pela perda de sua vida anterior, porque agora estava presa dentro de um quarto de hospital. Ao mesmo tempo, um psiquiatra diagnosticou Alzheimer e sugeriu que tomasse donepezil (Aricept). Sua nora recusou-se a fazê-lo e retirou vários dos medicamentos dela, o que teve efeitos dramáticos. Tornou-se ela mesma outra vez. Essa experiência transformou sua nora em uma defensora dos pacientes: “Eu olhava para todas as outras pessoas em estabelecimentos de cuidado de longa permanência, onde os familiares ou não sabiam dos problemas ou não queriam arranjar problemas, e pensava ‘Quem, diabos, vai falar por essas pessoas’”?

A medicina moderna não funciona bem para os idosos. Todo médico testemunhou uma pessoa com 80 anos obcecada com artrite, doença de Alzheimer e níveis de colesterol sérico. Compare esse(a) paciente com outro(a) na mesma condição física que admita que seus joelhos estão ruins e que tem problema para lembrar das coisas. Qual paciente está em melhor situação?<sup>120</sup>

# REFERÊNCIAS

1. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
2. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
3. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ*. 2007; 334: 1250–1.
4. Bailey RS. FDA corruption charges letter verified. *The Los Angeles Post*. 2012 April 8.
5. Tanne JH. Investigators to review conflicts of interest at NIH. *BMJ*. 2007; 334: 767.
6. Tanne JH. Former FDA head is fined \$90 000 for failing to disclose conflicts of interest. *BMJ*. 2007; 334: 492.
7. Andersen NA, Drachmann H. [Psychiatrist gets millions]. *Politiken*. 2003 Dec 5.
8. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
9. Blowing the whistle on the FDA: an interview with David Graham. *Multinational Monitor* 2004; 25(12).
10. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329: 1308.
11. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. New York: Nation Books; 2005.
12. Ross DB. The FDA and the case of Ketek. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1601–4.
13. Baciu A, Stratton K, Burke SP, eds. *The Future of Drug Safety: promoting and protecting the health of the public*. Washington, DC: National Academies Press; 2006.
14. Smith SW. Sideline safety – the FDA's inadequate response to the IOM. *N Engl J Med*. 2007; 357: 960–3.
15. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times*. 2000 Dec 20.
16. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. London: UCL Press; 1995.
17. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004–05*. Available online at: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf> (accessed 26 April 2005).
18. Graham DJ. COX- 2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA*. 2006; 296: 1653–6.
19. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, *et al*. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021–9.
20. Garattini S. Confidentiality. *Lancet*. 2003; 362: 1078–9.
21. Union of Concerned Scientists. *FDA Scientists Pressured to Exclude, Alter Findings; scientists fear retaliation for voicing safety concerns*. 2006 July 20.
22. Psaty BM, Burke SP. Institute of Medicine on drug safety. *N Engl J Med*. 2006; 355: 1753–5.
23. Anonymous. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet*. 2006; 368: 1211.
24. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA*. 2006; 295: 2072–5.

25. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine*. New York: HarperCollins; 2004.
26. United States General Accounting Office. *Food and Drug Administration: effect of user fees on drug approval times, withdrawals, and other agency activities*. Sept 2002.
27. Reuters. *Danish drugmaker Lundbeck A/S and Japanese partner Takeda Pharmaceutical Co have submitted a new antidepressant for regulatory approval in the United States*. 2012 Oct 2.
28. Avorn J, Shrank W. Highlights and a hidden hazard – the FDA’s new labeling regulations. *N Engl J Med*. 2006; 354: 2409–11.
29. Letter from FDA scientists to President Barrack Obama. 2009 Apr 2. Available online at: [http:// gaia- health.c om/articles201/000201-letter.pdf](http://gaia-health.com/articles201/000201-letter.pdf) (accessed 11 Nov 2012).
30. Lichtblau E, Shane S. Vast FDA effort tracked e- mails of its scientists. *New York Times*. 2012 July 14.
31. Rosenberg M. Former FDA reviewer speaks out about intimidation, retaliation and marginalizing of safety. *Truthout*. 2012 July 29.
32. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. New York: Perseus Publishing; 2001.
33. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefi eld; 2008.
34. Sibbison JB. USA: dirty work in the drug industry. *Lancet*. 1991; 337: 227.
35. Wikipedia. Duilio Poggiolini. Available online at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Duilio\\_Poggiolini](http://en.wikipedia.org/wiki/Duilio_Poggiolini) (accessed 10 November 2012).
36. Abbott A. Italian health sector in disarray following more scandals. *Nature*. 1993; 364: 663.
37. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Netherlands: Aksant Academic Publishers; 2004.
38. Day M. Italian police arrest drug officials over alleged falsification of data. *BMJ*. 2008; 336: 1208–9.
39. Pfizer memoranda, 24 and 26 April 1989.
40. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
41. Relman AS, Angell M. America’s other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
42. Ismail M. *Drug Lobby Second to None: how the pharmaceutical industry gets its way in Washington*. The Center for Public Integrity. 2005 July 7.
43. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
44. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.
45. Anonymous. FDA more transparent than EMEA. *Prescrire International*. 2002; 11: 98.
46. Garattini S, Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ*. 2007; 335: 803–5.
47. Kranish M. Drug industry costs doctor top FDA post. *Boston Globe*. 2002 May 27.

48. Goozner M. *The \$800 Million Pill: the truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
49. McClellan MB. Speech before First International Colloquium on Generic Medicine. Available online at: [www.fda.gov/oc/speeches/2003/genericdrug0925.html](http://www.fda.gov/oc/speeches/2003/genericdrug0925.html) (accessed 18 February 2008).
50. Carpenter D, Zucker EJ, Avorn J. Drug- review deadlines and safety problems. *N Engl J Med*. 2008; 358: 1354–61.
51. Carpenter D. Drug- review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med*. 2008; 359: 96–8.
52. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med*. 2007; 167: 1752–9.
53. Lexchin J. New drugs and safety: what happened to new active substances approved in Canada between 1995 and 2010? *Arch Intern Med*. 2012 Oct 8: 1–2.
54. Avorn J. Paying for drug approvals – who's using whom? *N Engl J Med*. 2007; 356: 1697–700.
55. Psaty BM, Korn D. Congress responds to the IOM drug safety report – in full. *JAMA*. 2007; 298: 2185–7.
56. Harris G, Halbfinger DM. FDA reveals it fell to a push by lawmakers. *New York Times*. 2009 Sept 25.
57. Dhruva SS, Bero LA, Redberg RF. Strength of study evidence examined by the FDA in premarket approval of cardiovascular devices. *JAMA*. 2009; 302: 2679–85.
58. Van Brabandt H, Neyt M, Hulstaert F. Transcatheter aortic valve implantation (TAVI): risky and costly. *BMJ*. 2012; 345: e4710.
59. Collier J. Big pharma and the UK government. *Lancet*. 2006; 367: 97–8.
60. Lee K, Bacchetti P, Sim I. Publication of clinical trials supporting successful new drug applications: a literature analysis. *PLoS Med*. 2008; 5: e191.
61. European Commission. *Strategy to Better Protect Public Health by Strengthening and Rationalising EU Pharmacovigilance*. 2007 Dec 5.
62. HAI Europe. *Pharmacovigilance in Europe and Patient Safety: no to deregulation*. Press release. 2008 Feb 1.
63. Larsen H, Nyborg S. [The drug industry asks for control]. *Politiken*. 2006 Mar 5.
64. [Committee on Scientific Dishonesty tamed]. *Ugeskr Læger*. 2005; 167: 3476–7.
65. Greene JA, Choudhry NK, Kesselheim AS, *et al*. Changes in direct- to- consumer pharmaceutical advertising following shifts from prescription- only to over- the- counter status. *JAMA*. 2012; 308: 973–5.
66. Welch HG. *Should I be Tested for Cancer? Maybe not and here's why*. Berkeley: University of California Press; 2004.
67. Welch HG, Schwartz L, Woloshin S. *Overdiagnosed: making people sick in the pursuit of health*. Boston, MA: Beacon Press; 2011.
68. Andersen NV. [Drug giant uses American pressure in Danish drug case]. *Politiken*. 2004 Aug 31.
69. Amendment to the Federal Food, Drug and Cosmetic Act. Washington, DC: 4 Jan, 2007. Available online at: <http://www.fda.gov/oc/initiatives/HR3580.pdf> (accessed 8 July 2008).

70. Moore TJ, Furberg CD. The safety risks of innovation: the FDA's Expedited Drug Development Pathway. *JAMA*. 2012; 308: 869–70.
71. Jefferson T, Jones MA, Doshi P, *et al*. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults and children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 1: CD008965.
72. Meier B. Contracts keep drug research out of reach. *New York Times*. 2004 Nov 29.
73. Lurie P, Wolfe SM. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study. *Lancet*. 2005; 366: 1261–2.
74. Rickard KA. Misleading data analyses in salmeterol (SMART) study – GlaxoSmithKline's reply. *Lancet*. 2005; 366: 1262.
75. Castle W, Fuller R, Hall J, *et al*. Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ*. 1993; 306: 1034–7.
76. Salpeter SR, Buckley NS, Ormiston TM, *et al*. Meta- analysis: effect of long- acting beta- agonists on severe asthma exacerbations and asthma- related deaths. *Ann Intern Med*. 2006; 144: 904–12.
77. FDA Drug Safety Communication: new safety requirements for long- acting inhaled asthma medications called Long- Acting Beta- Agonists (LABAs). 2010 Feb 18. Available online at: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm200776.htm> (accessed 8 October 2012).
78. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, *et al*. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest*. 2006; 129: 15–26.
79. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Products at risk. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1763.
80. Harris G. Pfizer says internal studies show no Celebrex risks. *New York Times*. 2005 Feb 5.
81. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, *et al*. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta- analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132–40.
82. Sherman M, Marchione M. Pfizer: Celebrex raises heart attack risk. *ABC News*. 2004 Dec 17.
83. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
84. Avorn J. Dangerous deception – hiding the evidence of adverse drug effects. *N Engl J Med*. 2006; 355: 2169–71.
85. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
86. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. New York: Broadway Paperbacks; 2010.
87. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over- the- counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 8: CD001831.
88. Tomerak AAT, Vyas HHV, Lakhanpaul M, *et al*. Inhaled beta2- agonists for non-specific chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 3: CD005373.
89. Glintborg D. [Cough medicines for acute respiratory infections, what is the evidence?] *Rationel Farmakoterapi*. 2003 Jan 4.
90. Sharfstein JM, North M, Serwint JR. Over the counter but no longer under the radar – pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med*. 2007; 357: 2321–4.

91. *Public Health Advisory: FDA Recommends that Over-the-Counter (OTC) Cough and Cold Products not be used for Infants and Children under 2 Years of Age*. 2011 Feb 23.
92. Parvez L, Vaidya M, Sakhardande A, *et al*. Evaluation of antitussive agents in man. *Pulm Pharmacol*. 1996; 9: 299–308.
93. Goodyear MD, Lemmens T, Sprumont D, *et al*. Does the FDA have the authority to trump the Declaration of Helsinki? *BMJ*. 2009; 338: b1559.
94. Wikipedia. Tuskegee syphilis experiment. Available online at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee\\_syphilis\\_experiment](http://en.wikipedia.org/wiki/Tuskegee_syphilis_experiment) (accessed 21 January 2010).
95. Boseley S, Smith D. As doctors fought to save lives, Pfizer flew in drug trial team. *The Guardian*. 2010 Dec 9.
96. Smith D. Pfizer pays out to Nigerian families of meningitis drug trial victims. *The Guardian*. 2011 Aug 12.
97. Chalmers TC, Frank CS, Reitman D. Minimizing the three stages of publication bias. *JAMA*. 1990; 263: 1392–5.
98. The Coronary Drug Project Research Group. Influence of adherence to treatment and response of cholesterol on mortality in the coronary drug project. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1038–41.
99. Nissen SE. Cardiovascular effects of diabetes drugs: emerging from the dark ages. *Ann Intern Med*. 2012; 157: 671–2.
100. Gøtzsche PC, Liberati A, Luca P, *et al*. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care*. 1996; 12: 238–46.
101. Pocock SJ. When to stop a clinical trial. *BMJ*. 1992; 305: 235–40.
102. Moore TJ. *Deadly Medicine: why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster; 1995.
103. Gøtzsche PC, Jørgensen KJ. Screening for breast cancer with mammography. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 6: CD001877.
104. D'Agostino RB Sr. Changing end points in breast- cancer drug approval – the Avastin story. *N Engl J Med*. 2011; 365: e2.
105. Pollack A. FDA revokes approval of Avastatin for use as breast cancer drug. *New York Times*. 2011 Nov 18.
106. Lenzer J. FDA is criticised for hinting it may loosen conflict of interest rules. *BMJ*. 2011; 343: d5070.
107. Psaty BM, Lumley T. Surrogate end points and FDA approval: a tale of 2 lipid- altering drugs. *JAMA*. 2008; 299: 1474–6.
108. Heavey S. FDA warns Pfizer for not reporting side effects. Reuters. 2010 June 10.
109. Wise J. European drug agency criticises Roche for failing to report adverse reactions and patient deaths. *BMJ*. 2012; 344: e4344.
110. McCartney M. Statins for all? *BMJ*. 2012; 345: e6044.
111. Golomb BA, Evans MA, Dimsdale JE, *et al*. Effects of statins on energy and fatigue with exertion: results from a randomized controlled trial. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1180–2.

112. Støvring H, Harmsen CG, Wisløff T, *et al.* A competing risk approach for the European Heart SCORE model based on cause-specific and all- cause mortality. *Eur J Prev Cardiol.* 2012 Apr 12.
113. Hampton T. Flawed prescribing practices revealed. *JAMA.* 2006; 296: 2191–2.
114. Smalley W, Shatin D, Wysowski DK, *et al.* Contraindicated use of cisapride: impact of food and drug administration regulatory action. *JAMA.* 2000; 284: 3036–9.
115. Kingston A. A national embarrassment. *Maclean's Magazine.* 2012 Oct 17.
116. Kragh A. [Two of three people in nursing homes are in treatment with at least ten drugs]. *Läkartidningen.* 2004; 101: 994–9.
117. Garfinkel D, Mangin D. Feasibility study of a systematic approach for discontinuation of multiple medications in older adults: addressing polypharmacy. *Arch Intern Med.* 2010; 170: 1648–54.
118. Mann H. Beware of polypharmacy in the elderly. *BMJ.* 2009 March 8. Available online at: [http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/mar03\\_2/b873](http://www.bmj.com/cgi/eletters/338/mar03_2/b873) (accessed 12 March 2009).
119. Moynihan R. Is your mum on drugs? *BMJ.* 2011; 343: d5184.
120. Goodwin JS. Geriatrics and the limits of modern medicine. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1283–5.



# Acesso público aos dados em agências de medicamentos

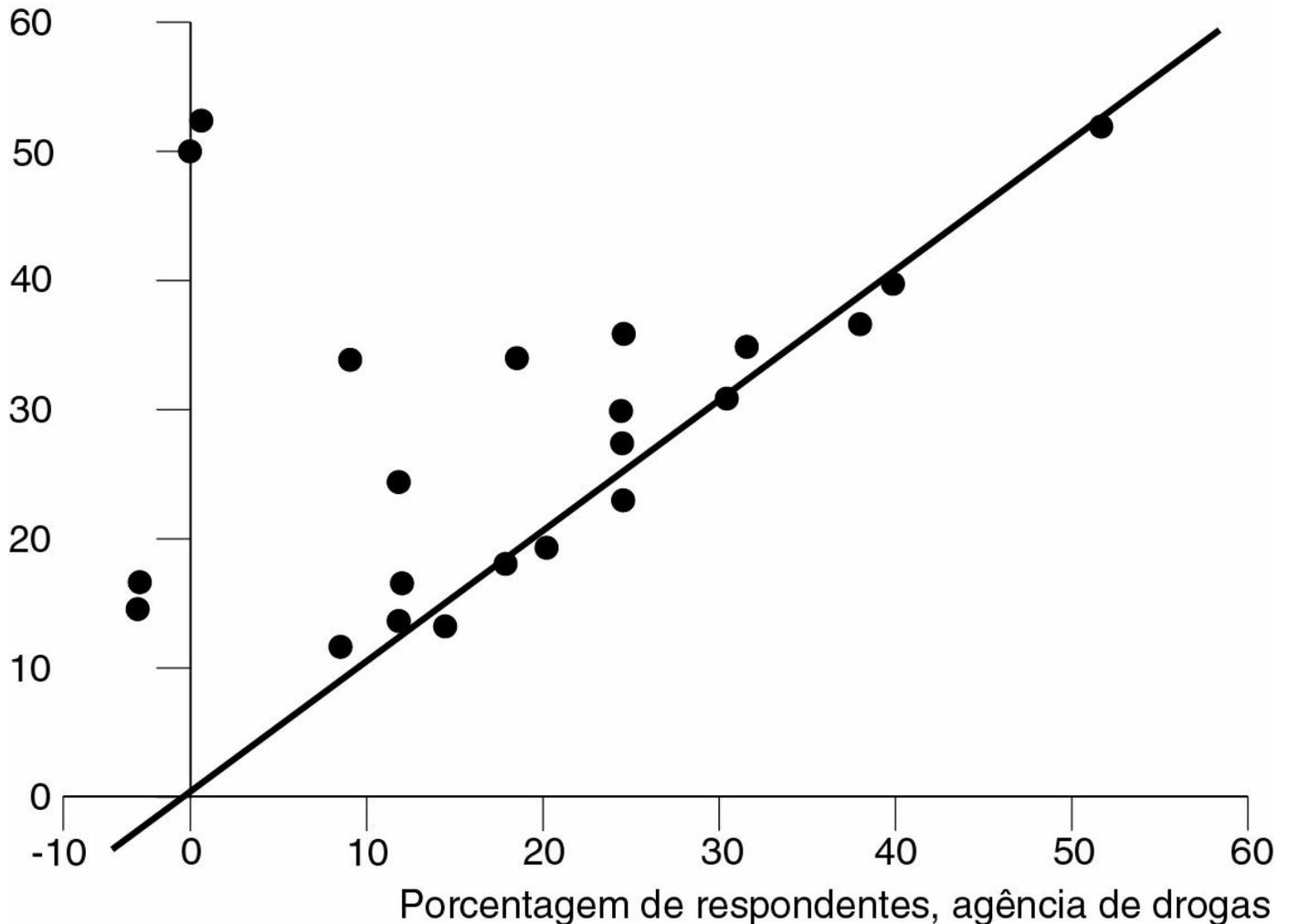
*Se as empresas quisessem publicar estudos negativos, poderiam, no entanto não gostam de fazê-lo. É divertido que tantas pessoas estejam se pronunciando sobre dados – cientistas e médicos – sem verem os dados.*

*Russel Katz, diretor da divisão de neurofarmacologia da FDA<sup>1</sup>*

Se o sucesso comercial depende da retenção de dados que são importantes para prescrever medicamentos de maneira racional e com segurança, existe algo fundamentalmente errado com nossas prioridades na atenção à saúde. É de vital importância para a saúde pública que médicos e público possam ter acesso a todos os dados gerados a partir de todos os ensaios em pacientes e voluntários humanos saudáveis e não apenas uma amostra enviesada, como é o caso atual.

Um bom ponto de partida para o acesso total são os dados que as empresas farmacêuticas submeteram às agências de medicamentos. O chefe estatístico Hans Melander e seus colaboradores da agência sueca de medicamentos têm esse acesso e mostraram, em 2003, que relatos de ensaios de inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) publicados eram seriamente falhos, em comparação a relatórios de estudo submetidos em solicitação de registro.<sup>2</sup> Em todos os 42 ensaios submetidos à agência, com exceção de um, as empresas tinham executado tanto uma análise na intenção de tratar como uma análise por protocolo (na qual os pacientes desistentes não são contabilizados). Em apenas duas das publicações, entretanto, ambas as análises foram apresentadas, enquanto no restante apenas a análise mais favorável por protocolo foi apresentada. Isso criou um grande equívoco sobre o grau de efetividade dos medicamentos (Fig. 11.1).<sup>3</sup> Além disso, algumas vezes foram publicados ensaios separados como se fossem o mesmo ensaio, faltavam referências cruzadas com publicações múltiplas do mesmo ensaio e, eventualmente, não havia o nome de nenhum autor em comum em publicações múltiplas do mesmo ensaio.

Porcentagem de respondentes, publicações



**Figura 11.1** Diferença em porcentagem de respondentes entre um ISRS e um placebo conforme indicado em relatórios de estudo da Agência de Medicamentos da Suécia e conforme indicado em publicações dos mesmos ensaios. Os pontos acima da linha indicam uma superestimativa do efeito em publicações.

Um estudo de 2008, também de antidepressivos, confirmou que os dados publicados são seriamente falhos, em comparação com dados submetidos à Food and Drug Administration (FDA).<sup>4</sup> O efeito nos ensaios publicados era 32% maior do que em todos os ensaios de posse da FDA, e mais do que o dobro daquele em ensaios inéditos. Além disso, havia uma torção nos resultados. Seis ensaios que foram considerados questionáveis pela FDA eram positivos quando publicados e, quando 8 de 24 ensaios

negativos foram publicados, cinco eram positivos. Um outro estudo, de 164 ensaios incluídos em 33 solicitações de medicamentos novos, também encontrou que o que estava publicado não refletia o que havia sido submetido à FDA.<sup>5</sup>

Os reguladores de medicamentos têm usado argumentos absurdos para negar acesso a ensaios e dados inéditos aos pesquisadores; foram tão longe a ponto de considerar que os suicídios de pessoas que tomavam um medicamento que supostamente deveria *prevenir* o suicídio constituiriam segredo industrial.<sup>6</sup>

Os argumentos da indústria farmacêutica eram igualmente absurdos e exploradores dos pacientes. A proposta de registrar todos os ensaios, de modo que também conhecêssemos os inéditos, foi rejeitada em 2000 por representantes da indústria farmacêutica, declarando que a própria existência de ensaios era um segredo industrial!<sup>7</sup> Drummond Rennie, vice-editor do *Journal of the American Medical Association* (JAMA), perguntou-se por que a FDA tinha estado completamente ausente no debate sobre o registro de ensaios e por que não corrigiu os resultados do periódico que estavam diretamente em conflito com o que a FDA sabia ser verdadeiro, com o pretexto de que não tem nenhuma ordem para informar ao público. Errado. A FDA deve fazer exatamente isso: proteger a saúde do público.

Iain Chalmers, fundador da Colaboração Cochrane, considera o sub-relato de pesquisa uma forma de improbidade científica tão séria quanto a fabricação de dados.<sup>8</sup> Eu concordo. De fato, as consequências para os pacientes são muito mais devastadoras, pois são muito comuns. Em média, apenas cerca da metade de todos os estudos consegue ser publicada,<sup>9</sup> mas pode ser muito pior. Uma revisão de dispepsia causada por cinco anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) antigos descobriu 15 ensaios controlados por placebo publicados e 11 ensaios inéditos no *website* da FDA.<sup>10</sup> Apenas um ensaio tinha sido publicado e submetido pelas empresas à FDA, mas os autores do artigo publicado eram completamente diferentes dos pesquisadores listados no relatório da FDA.

Você não imagina por que qualquer tipo de improbidade científica floresce na atenção à saúde, em todo lugar? Se os pesquisadores em um único estudo decidissem suprimir metade de seus resultados porque não forneceram o resultado esperado e publicar o restante, chamaríamos isso de improbidade científica. Mas quando estudos

inteiros estão faltando, nós os aceitamos como uma parte normal da vida, embora seja bastante antiético para com nossos pacientes.<sup>7,11</sup> O relato seletivo de resultados é improbidade científica,<sup>12</sup> o que foi reconhecido pela Associação da Indústria Farmacêutica da Dinamarca<sup>13</sup> Porém, nossas instituições em geral têm nos enganado. Nem uma única organização usou seus poderes, levantou-se e anunciou que isso deve parar, exceto uma: a Faculdade de Medicina Farmacêutica do Reino Unido, uma pequena organização com cerca de 1.400 membros.<sup>11</sup>

## NOSSA REVIRAVOLTA NA EUROPEAN MEDICINES AGENCY EM 2010

Em 2007, o estudante de doutorado Anders Jørgensen e eu decidimos que o sigilo em agências de medicamentos era tão insuportável que faríamos tudo que pudéssemos para obter acesso a estudos inéditos na European Medicines Agency (EMA). Se falhássemos, o que era esperado, publicaríamos nossas experiências, em especial os argumentos do regulador, para expor ao mundo como o sigilo era antiético e então continuaríamos nossa luta a partir daí, até que obtivéssemos êxito.<sup>14</sup>

Escolhemos os medicamentos antiobesidade como nosso caso-teste porque são tão perigosos que a maioria deles foi retirada do mercado depois de ter causado danos horrorosos. Solicitamos à EMA acesso aos relatórios de estudos clínicos e aos correspondentes protocolos de ensaios de rimonabanto e orlistat, submetidos à agência.

Delineamos os planos para nossa pesquisa e explicamos que era essencial que os documentos submetidos estivessem disponíveis para pesquisadores independentes devido ao provável futuro uso disseminado desses medicamentos, o efeito relativamente pequeno no sobrepeso em relatórios publicados e as sérias preocupações com segurança que tinham sido levantadas. De fato, o rimonabanto foi retirado do mercado europeu na metade do processo quando estudos independentes descobriram que os efeitos adversos, incluindo depressão severa e risco aumentado de suicídio, eram mais sérios e comuns do que os mostrados pelo fabricante, a Sanofi-Aventis, em seus estudos clínicos.<sup>15</sup>

Discutimos que o sigilo não é algo de interesse dos pacientes porque são comuns os relatórios de ensaios de medicamentos tendenciosos, além de termos observado que não tínhamos encontrado qualquer informação que pudesse comprometer interesses comerciais em 44 protocolos iniciados pela indústria, os quais tínhamos revisado anteriormente. Embora a meta fundamental da EMA seja proteger o público, ela respondeu – sem nenhum comentário sobre nossos argumentos – que os documentos não poderiam ser liberados porque abalariam interesses comerciais.

Apelamos ao diretor executivo da EMA, Thomas Lönngren, e pedimos que explicasse por que a agência considerava que os interesses comerciais da indústria

farmacêutica deveriam sobrepor-se ao bem-estar dos pacientes. Argumentamos – com exemplos convincentes da vida real – que uma provável consequência da posição da EMA era que os pacientes morreriam desnecessariamente e seriam tratados com medicamentos inferiores e potencialmente prejudiciais, pois seus médicos não sabiam quais eram seus verdadeiros benefícios e danos.

Lönngren enviou-nos um tipo de carta recorte-e-cole semelhante à primeira, ignorando nosso pedido de esclarecimento e disse que poderíamos apresentar uma queixa junto ao departamento de ouvidoria europeu, P Nikiforos Diamandouros, o que fizemos.<sup>14</sup>

Passaram-se três anos antes que nosso caso fosse encerrado. Descrevemos o caso no *BMJ*<sup>14</sup> e postamos os 27 documentos que circularam entre o departamento de ouvidoria, a EMA e nós e um relatório detalhado do caso em nosso *website* (<http://www.cochrane.dk/research/EMA>).

Para evitar revelar os documentos, a EMA apresentou quatro argumentos principais: proteção de interesses comerciais, nenhum interesse público ignorado, carga administrativa envolvida e inutilidade dos dados para nós depois que a EMA os tivesse editado.<sup>14</sup> Tenho certeza de que Lönngren sentiu que a armadura que tinha fabricado era impenetrável, mas não tinha contado com o departamento de ouvidoria, que rejeitou todos seus argumentos. Ele declarou que os interesses comerciais podem estar em jogo, mas que o risco de um interesse ser solapado deve ser razoavelmente previsível e não apenas hipotético. Ele não conseguia ver que o acesso iria específica e realmente abalar interesses comerciais. Depois de ter inspecionado os relatórios e os protocolos relevantes na EMA em Londres, concluiu que os originais não continham informações comercialmente confidenciais.<sup>14</sup>

O departamento de ouvidoria indicou que tínhamos definido um interesse público principal, mas observou que essa questão precisava de resposta apenas se a divulgação abalasse interesses comerciais. O departamento pediu à EMA que justificasse sua posição de que não havia interesse público principal, mas Lönngren evitou responder ao dizer que não tínhamos fornecido evidências da existência de tal interesse. Certamente tínhamos e, além disso, o argumento era irrelevante. Um suspeito, ao ser

questionado sobre seu álibi no dia do crime, não escapa ao perguntar pelo álibi de outra pessoa.<sup>14</sup>

Em relação à carga administrativa e à inutilidade dos documentos depois que a EMA os tivesse editado, a ouvidoria observou que os documentos requisitados não identificavam os pacientes pelo nome, mas sim por seus números de identificação e do centro de testagem, concluindo que os únicos dados pessoais eram aqueles que identificavam os autores do estudo e os investigadores principais e editar essa informação seria rápido e fácil (quando recebemos os documentos, nada estava editado).

Como a EMA continuava a ser completamente resistente aos nossos argumentos e aos do departamento – da forma mais vergonhosa e arrogante –, ele jogou sua carta final três anos após nosso pedido: acusou a EMA de má administração em um comunicado de imprensa. Isso fez a agência reverter completamente seu posicionamento. A EMA agora dava a impressão de que tinha favorecido a divulgação o tempo todo, tinha concordado com a argumentação do departamento de ouvidoria e tinha observado os mesmos princípios que seriam aplicados para os futuros pedidos de acesso. É assim que as empresas farmacêuticas operam. Lutam vigorosamente contra a abertura, mas quando não há escapatória, fingem que estavam a favor o tempo todo. Em geral, dão um passo adiante, pois levam à impressão de que foi ideia delas começar.

Obviamente, não é possível proteger ao mesmo tempo os lucros das empresas farmacêuticas e as vidas e o bem-estar dos pacientes. Temos que escolher, e nosso caso ilustra, sem sombra de dúvida, que a EMA tomou o partido da indústria farmacêutica e colocou os lucros acima dos pacientes. Além disso, sua posição não era nem mesmo consistente, o que também apontamos em nossas cartas. Ela negou acesso a dados de ensaios sobre pacientes adultos ao fornecer acesso a dados sobre ensaios pediátricos (o que precisou fazer devido à legislação da União Europeia).

Achei que era um fato agravante, também indicado em nossas cartas, que a EMA tinha ajudado a indústria farmacêutica a escapar impune por ter violado a Declaração de Helsinque, a qual afirma que os pesquisadores têm o dever de disponibilizar publicamente os resultados de suas pesquisas sobre humanos.<sup>16</sup> Também observamos que, ao violar esses direitos humanos universais, a EMA foi cúmplice na exploração de

pacientes para ganhos comerciais, pois os pacientes são usados como meios para um fim e também tratados em nível subótimo, sendo ambas as situações inaceitáveis.

Ademais, chamamos atenção para a afirmativa da declaração de que “A pesquisa médica que envolve sujeitos humanos deve... ser baseada em um conhecimento detalhado da literatura científica” e discutimos que se a base de conhecimento for incompleta, os pacientes podem sofrer e não podem dar consentimento plenamente informado.<sup>17</sup> Assim, ao manter sigilo, a EMA também aquiesceu com pesquisa antiética no futuro. O pior de tudo é que não incomodou à EMA ter contribuído para a situação infeliz de que médicos e pacientes eram incapazes de selecionar aqueles tratamentos que fornecem o melhor equilíbrio entre benefícios, danos e custo, pois foi-lhes negado acesso às evidências. Tampouco a incomodou que dezenas de milhares de mortes desnecessárias poderiam ter sido evitadas todos os anos se o público tivesse acesso a informações inéditas.<sup>17-24</sup>

Nosso caso foi uma importante reviravolta para a saúde pública. Em novembro de 2010, a EMA declarou que iria ampliar o acesso público a documentos, inclusive a relatórios de ensaios e protocolos.<sup>25</sup> Porém, não deveria ser tão difícil chegar lá, considerando-se os princípios fundamentais nos quais a União Europeia está embasada:<sup>26</sup>

Qualquer cidadão da União e qualquer pessoa natural ou legal que reside ou tem seu domicílio social em um Estado-Membro tem direito ao acesso a documentos das instituições, sujeita aos princípios, condições e limites definidos nessa Regulamentação.

A abertura permite que os cidadãos participem com maior proximidade do processo de tomada de decisão e garante que a administração desfrute de maior legitimidade e seja mais eficaz e mais responsável pelo cidadão em um sistema democrático. A abertura contribui para fortalecer os princípios da democracia e do respeito pelos direitos fundamentais, conforme está estabelecido no Artigo 6 do Tratado da União Europeia e na Carta de Direitos Fundamentais da União Europeia.

Lönngren garantiu que meu estudante de doutorado não conseguisse fazer o trabalho que tínhamos planejado. Após seus esforços de proteger os interesses comerciais da

indústria, deixou a EMA, também de maneira vergonhosa. Embora tivesse sido dito a Lönngren, pela EMA, que não deveria fornecer consultoria relacionada a produtos às empresas farmacêuticas nem assumir cargos gerenciais, executivos ou consultivos na indústria por um período de dois anos, tornou-se diretor de uma empresa nova, Pharma Executive Consulting Ltd em novembro de 2010 enquanto ainda era funcionário da EMA!<sup>27</sup>

Um ano depois, a EMA realizou uma oficina que fez história, em sua matriz.<sup>28</sup> Seu novo presidente, Guido Rasi, começou anunciando que “Não estamos aqui para decidir *se* publicaremos dados de ensaios clínicos, apenas *como* faremos.” Os representantes da indústria ficaram abismados. Seus argumentos usuais para sigilo foram rasgados em pedaços durante as discussões e, na cabeça do regulador de medicamentos britânico, pareciam com algo do passado quando tentou discutir que não havia realmente necessidade de nova abertura e transparência para a EMA. Eu nunca tinha visto antes a poderosa indústria farmacêutica perder totalmente uma batalha pública como durante aquela tarde. Há um vídeo em duas partes no *site* da EMA que dura três horas e meia, mas que vale a pena assistir.<sup>28</sup>

Houve outro caso antes do nosso. Liam Grant, pai de um menino que cometeu suicídio quando fazia tratamento com o medicamento para acne isotretinoína (Roaccutane da Roche), tinha tentado descobrir que danos a empresa tinha informado às autoridades antes da aprovação da comercialização. A EMA concedeu acesso aos danos relatados em 2010. Em 2002, jornalistas dinamarqueses também tinham tentado acessar eventos adversos relatados sobre o Roaccutane, os chamados Relatos Periódicos de Atualização em Segurança (Periodic Safety Update Reports - PSUR), junto à agência médica dinamarquesa. A agência estava disposta a permitir acesso, mas a Roche bloqueou isso argumentando que criaria um risco substancial de perdas consideráveis para a empresa. A Roche até mesmo ameaçou processar o Estado dinamarquês se a divulgação prejudicasse os interesses comerciais da empresa!<sup>29,30</sup> Processar um Estado porque menos pacientes tomarão um medicamento por descobrirem que pode matá-los? A que ponto absurdo pode chegar a atenção à saúde? Os gângsters agem assim: “Se você fizer qualquer coisa que prejudique nossas vendas de heroína, viremos atrás de você.” A comparação é apropriada, pois a Roche construiu sua fortuna sobre lucros maciços de vendas ilegais de heroína e morfina (veja o Cap.

3). O fato de a Roche considerar os danos relatados por pacientes ou seus parentes como propriedade privada da empresa demonstra um desrespeito tão ultrajante pelos pacientes e pelas vidas humanas, em especial nesse caso, em que o medicamento tinha sido associado à depressão severa e suicídio, que me deixa sem palavras.

## ACESSO A DADOS EM OUTRAS AGÊNCIAS DE MEDICAMENTOS

Em 2010, contatamos o estatístico chefe Hans Melander na agência sueca de medicamentos e solicitamos acesso a ensaios controlados por placebo e protocolos referentes a três ISRSs (citalopram, escitalopram e venlafaxina) submetidos à agência.

Conseguimos tudo que queríamos, mas houve um problema. Os relatórios haviam sido arquivados em uma caverna de montanha em algum lugar na Suécia onde ocupavam 70 metros. Custaria cerca de 50 mil euros para recuperar tudo isso e trazer de volta para a agência em Uppsala, mas a agência generosamente ofereceu-se para cobrir esse custo. Então pudemos trabalhar com o material na agência, ou obter cópia de tudo por 0,13 euro por página, ou copiar nós mesmos sem qualquer custo, e levar para a Dinamarca. Estimei que 70 metros em arquivos equivaleriam a aproximadamente 500 mil páginas, ou em torno de 70 mil euros para copiar o material. A fim de trabalhar com tudo isso, precisamos escanear, usando um *software* especial que também poderia manusear tabelas e convertê-las em texto pesquisável.

Eu disse a Melander para ir devagar e esperar enquanto trabalhávamos em nosso estudo piloto do duloxetine. Ao longo de mais de um ano, tínhamos recebido documentos da EMA, também sobre outros ISRSs, e ainda continuavam chegando. Esses documentos eram arquivos em pdf que convertemos em texto pesquisável, no entanto, mesmo assim, demorou mais de um ano até que dois de nossos pesquisadores extraíssem os dados de que precisávamos.

O regulador holandês também era muito direto, mas editaram os efeitos adversos antes de nos enviarem os arquivos, que foram obrigados a fazer de acordo com o veredicto de um tribunal, então o material não era muito útil.

Em 1993, um projeto de lei foi apresentado ao parlamento britânico, que levaria a um maior acesso à informação regulatória sobre a eficácia e a segurança de medicamentos, porém foi abatido de forma imediata pela indústria ajudada por seus apologistas no governo, ironicamente no mesmo ano em que o governo publicou seu Livro Branco sobre Governo Transparente.<sup>31</sup>

Contatar o regulador britânico para obter dados sobre fluoxetina, os quais a EMA não tinha, era como contatar o MI5. A resposta que obtivemos foi anônima e foi-nos dito que a agência tinha destruído os arquivos! A Agência Reguladora de Medicamentos e Produtos de Saúde (MHRA) destrói os arquivos após 15 anos, “a menos que haja uma necessidade legal ou regulatória ou necessidade do negócio de mantê-los, ou a menos que sejam considerados como de interesse histórico duradouro”.<sup>32</sup> Não há qualquer interesse legal ou histórico por ensaios inéditos de medicamentos que estão ainda no mercado? Pode a ironia ser mais profunda do que isso?

Também havia obstáculos burocráticos: “Cada documento individual deve ser requisitado por meio de um pedido separado e será revisado e avaliado em termos de sua adequação para liberação.” Limitamos nosso pedido a muito pouco, ao que a agência nos disse que estava em seu poder, porém ela afirmou mais tarde que “autoridades públicas não são obrigadas a atender solicitações que julguem constituir um uso excessivo de seus recursos. O tempo gasto para preencher uma solicitação Liberdade de Informação (Freedom of Information – FOI) não deveria demorar mais do que 24 horas de trabalho, pois de outra forma seria considerado um uso excessivo de recurso. Seu pedido recai nessa categoria...”.

Ainda determinado a prosseguir, escrevi que os membros da Comissão e do Parlamento Europeus tinham ficado chocados quando eu lhes disse que a MHRA destrói seus arquivos depois de 15 anos. Sugeri que, como o Reino Unido era o Estado-Membro de referência da União Europeia para fluoxetina e apenas a proprietária da autorização de comercialização, a Eli Lilly, possuía os arquivos, a agência deveria solicitar que a Lilly submetesse novamente os arquivos à agência, quando as empresas são obrigadas por lei a mantê-los. Por fim, observei que, com base na nossa colaboração com outras agências de medicamentos, o que tínhamos requisitado não poderia, nem perto, chegar a 24 horas, e lembrei à MHRA os princípios básicos relacionados ao acesso dos cidadãos a documentos originais da União Europeia e que o Reino Unido era, de fato, um Estado-Membro da União Europeia.

Surgiram novos obstáculos: “A partir de minha avaliação preliminar de seu pedido, não serei capaz de responder dentro dos 20 dias especificados no Ato. É minha visão inicial que a seção 43 (interesses comerciais) do Ato pode ser aplicada a pelo menos algumas informações que você requisitou.”

Oh, Deus! Essa mensagem chegou um ano após o comunicado de imprensa do departamento de ouvidoria acusando a EMA de má administração e dizendo que não havia qualquer interesse comercial a proteger! Em sua carta seguinte, a MHRA disse que tinha consultado a Lilly, que havia recusado a liberação dos documentos para nós, pois tal liberação prejudicaria a empresa. Como poderiam saber? Encobriam algo? Muito provavelmente (veja os Caps. 17 e 18).

Mudei de tática e perguntei se a MHRA tinha pensado no que sua atitude poderia significar para sua imagem. E queixei-me de que a MHRA não tinha compreendido que precisava atualizar suas políticas e rotinas e mantê-las alinhadas com a recente abertura na EMA.

Funcionou. Após três meses adicionais, e sete meses depois de nosso pedido inicial, a MHRA informou que enviaria os documentos para nós. Mas a MHRA ainda era puxa-saco das grandes empresas farmacêuticas:

“Por favor, tenha em mente que o volume de informações que solicitou é grande e toma tempo editar e estabelecer contato com a proprietária da autorização de comercialização para assegurar que foram inteiramente informados do que pretendemos liberar para você.”

Uma coisa boa era que, em comparação com os arquivos que recebemos da agência holandesa, os efeitos adversos não tinham sido editados. Somente as assinaturas, os nomes, os endereços, os currículos dos investigadores, as informações do comitê de ética e os consentimentos informados tinham sido editados. Por que não recebemos permissão para olhar os trechos sobre ética? A Lilly tinha medo que descobríssemos que alguns de seus ensaios foram antiéticos? Já sabemos que rotineiramente os consentimentos informados mentem aos pacientes, pois lhes é dito que contribuem para a ciência quando na realidade muitos resultados são arquivados.<sup>11</sup> Não faz sentido suprimir essa informação, pois não é informação comercialmente confidencial, mas ilustra como as decisões são arbitrárias.

A FDA não é direta.<sup>11</sup> As solicitações de dados precisam ser muito específicas, o que é difícil quando você não sabe o que está disponível. E as buscas em seu *website* para encontrar informações podem resultar em centenas de documentos que não estão identificados de forma clara, não estão indexados, não têm página de rosto e que apenas

existem como imagens escaneadas não pesquisáveis. Os documentos podem não lhe dizer o que abordam até que você chegue à página 19.<sup>11</sup> Isso resulta em muitas pessoas desistindo, como fizemos quando tentamos. Além disso, há dados faltando ou arbitrariamente suprimidos; por exemplo, apenas 16 de pelo menos 27 ensaios de celecoxibe (Celebrex) foram incluídos nos relatórios da FDA requisitados por pesquisadores de acordo com o Freedom of Information Act.<sup>33</sup> Pesquisadores independentes que tiveram acesso a dados da FDA, não obstante, confirmaram os danos cardiovasculares do medicamento.<sup>34</sup>

Para outro inibidor de COX-2, valdecoxibe (Bextra, da Searle), 28 páginas consecutivas foram suprimidas pela FDA antes que fossem enviadas a pesquisadores independentes, pois continham “segredos industriais e/ou informações confidenciais que não são divulgáveis”.<sup>33</sup> Isso é totalmente absurdo, pois essas páginas vieram de uma revisão e avaliação estatística do valdecoxibe pela FDA. Não existe absolutamente nenhum segredo industrial ou informação confidencial que não seja divulgável em relatórios como esses.

## PÍLULAS PARA EMAGRECIMENTO MORTAIS

A história das pílulas para emagrecer é terrível e confirma que os reguladores de medicamentos não estão dispostos a aprender com a história. A fentermina foi aprovada nos Estados Unidos em 1959 e ainda está no mercado, embora seja semelhante à anfetamina, tanto quimicamente como em seus efeitos. Na década de 1960, outro supressor de apetite com efeitos de anfetamina, o aminoxafeno (Aminorex) era muito popular na Europa,<sup>35</sup> mas causa hipertensão pulmonar e foi retirado após sete anos, quando centenas de pacientes tinham morrido sob condições terríveis.

Em 1973, a fenfluramina (Pondimin), outro medicamento semelhante à anfetamina, foi introduzida no mercado norte-americano. Ela aumenta o neurotransmissor serotonina, o que os ISRSs também fazem (veja o Cap. 17). O medicamento foi retirado em 1997, pois causa hipertensão pulmonar e uma forma grave de fibrose das válvulas do coração, a qual também mata as pessoas. O Pondimin estava próximo de nunca chegar ao mercado, porém o cientista da FDA que tinha elaborado uma carta de desaprovação foi removido para outra função. Isso levou a uma investigação do Congresso sobre improbidade na FDA que concluiu que um funcionário de alto escalão da FDA tinha enganado o Congresso. Esse funcionário deixou a FDA para tornar-se uma “testemunha *expert*” para empresas farmacêuticas. É claro que o fez. Certamente a história se repete na regulação de medicamentos.

Na década de 1990, muitos artigos científicos na Europa descreviam os efeitos prejudiciais do Pondimin, mas a Wyeth, fabricante do medicamento, não enviou esses relatórios à FDA.<sup>35</sup> Uma razão óbvia pela qual a Wyeth não chamou atenção para os perigos do Pondimin era que a empresa estava tentando obter aprovação para um medicamento similarmente mortal, a dexfenfluramina (Redux), que era apenas o enantiômero-d da fenfluramina (que consiste em dois enantiômeros, que são imagens espelhadas um do outro). Um pesquisador que tinha trabalhado com o medicamento quando era funcionário da Servier foi confidencialmente à FDA com seus achados de que a fluramina e a dexfenfluramina levavam a dano cerebral em macacos e babuínos, mas ele imediatamente foi demitido e nada que pudesse ter protegido os pacientes aconteceu.

Tudo acontece na regulação de medicamentos, e a dexfenfluramina chegou ao mercado na Europa. Entretanto, seu uso foi bastante restrito em 1995 depois que pesquisadores franceses mostraram que Pondimin e Redux aumentam o risco de hipertensão pulmonar em 10 vezes. Esses achados foram arrogantemente ignorados pela FDA, e a indústria queixou-se de um funcionário crítico da FDA. No entanto, o comitê consultivo da FDA rejeitou o medicamento devido a preocupações com segurança. A Wyeth queixou-se e uma nova reunião foi realizada apenas dois meses depois, o que é bem incomum. Agora o comitê incluía mais apoiadores do Redux, e o medicamento foi aprovado em novembro de 1995 por uma estreita margem de seis votos a cinco.<sup>36</sup> Quando inúmeros casos de hipertensão pulmonar aumentaram rapidamente, os médicos da FDA tentaram convencer a Wyeth/Interneuron de que deveriam adicionar uma advertência destacada no rótulo. Em vez disso, adicionaram uma graciosa observação de que o Redux poderia causar perda de cabelo, que tinha sido relatada mais raras vezes do que a hipertensão pulmonar!<sup>35</sup>

Essa história de crimes inacreditáveis contra os pacientes continuava. Quatro meses após a aprovação do Redux, os detestáveis resultados franceses foram publicados no *New England Journal of Medicine*, porém com um editorial que elogiava o medicamento e dizia que o risco de hipertensão pulmonar era pequeno e compensado por seus benefícios. Não havia um traço sequer no editorial de que seus dois autores fossem remunerados pela indústria, o que enfureceu os editores do periódico quando foi revelado pelo *Wall Street Journal*. O benefício era uma mera perda de peso de 3%, conforme informado pela empresa; por exemplo, de 100 kg para 97 kg. Entretanto, muitos pacientes abandonam os ensaios e o ajuste estatístico convencional para isso é falho. As empresas usam o último peso registrado e o consideram até o fim do ensaio. Porém, muito do peso que as pessoas perdem no começo retorna mais tarde e, ainda mais importante, se as pessoas não conseguem tolerar um medicamento, não conseguem beneficiar-se dele. Portanto, seria mais sensato considerar o peso na linha de base. Em um de nossos estudos, de rimonabanto, a última observação considerada mostrou uma perda de peso de 6,4 kg acima do placebo, enquanto a linha de base levada em consideração mostrou um benefício de apenas 1,5 kg.<sup>37</sup>

Enquanto os pacientes continuavam a morrer por causa das pílulas para emagrecer que ingeriam, um pesquisador universitário, Mike Weintraub, anunciava tratamento com

uma combinação de *dois* produtos similares à anfetamina, fenfluramina (Pondimin) e o antigo medicamento fentermina, em programas de televisão e outros, embora esse uso não tivesse sido aprovado pela FDA. A pílula da combinação foi chamada *Fen-Phen*. Tornou-se muito popular, embora um artigo sinalizasse problemas com perda de memória. Em 1996, o número total de prescrições ultrapassava 18 milhões.<sup>38</sup> No entanto, no verão de 1997, foi publicada no *New England Journal of Medicine* uma série de 24 mulheres que tinham desenvolvido doença cardíaca valvular enquanto usavam *Fen-Phen*,<sup>38</sup> acompanhada por um editorial cujo autor, dessa vez, não deixou dúvida alguma de que os medicamentos são perigosos. Com base nesse artigo, a FDA pressionou a Wyeth/Interneuron para retirar o Redux e o Pondimin do mercado.<sup>35</sup>

Mas a Wyeth não desistiu. Tinha planos para “neutralizar” médicos que faziam críticas, e sua indústria da dúvida entrou em ação: mercenários entre os médicos emprestaram seus nomes a resultados falhos, e periódicos especializados emprestaram suas páginas ao trabalho sujo, sobretudo o *Journal of the American College of Cardiology*, embora os cardiologistas devessem ser os médicos mais interessados porque os pacientes morriam por doenças em sua especialidade. Um desses cardiologistas, Neil Weissman, publicou um artigo nesse periódico, em 1999, e artigos semelhantes em outros periódicos defendendo que não havia problema; recebeu um total de quase 18 milhões de dólares da Wyeth por seus estudos. Richard Atkinson, presidente da Associação Americana de Obesidade, que recebeu dinheiro da Wyeth/Interneuron, defendeu fortemente os medicamentos e manifestou que o estudo no *New England Journal of Medicine* era inadequado. O periódico emitiu um comunicado de imprensa declarando que os problemas cardíacos desapareciam quando os pacientes paravam de tomar as pílulas. Isso era uma mentira gritante.

Sem revelar que tinham sido enviados pela Wyeth, espiões pediam, a seus colegas, dados médicos que tivessem demonstrado doença cardíaca valvular, de modo que, em um caso, indicaram que trabalhavam para a FDA. A empresa também lançou campanhas banalizando os danos na esperança de devolver os medicamentos ao mercado. Um famoso especialista em obesidade, George Blackburn, fazia muitas preleções, mas arquivou um depoimento juramentado no tribunal de Boston de que não tinha feito palestras nem tinha recebido dinheiro algum das empresas. Quando confrontado com suas mentiras e paradeiro, não se lembrava de nada.

A Wyeth poderia ter advertido o público sobre os riscos muitos anos antes que pesquisadores independentes descobrissem os danos. A grande empresa American Home Products, que comercializava o Pondimin, comportou-se igualmente mal. Teve 160 casos de hipertensão pulmonar dentro da instituição, enterrados enquanto os pacientes ainda estavam recebendo prescrição de Pondimin. Começando em abril de 1996, a American Home Products até mesmo fazia circular um memorando mensal interno intitulado “Lista Mensal de Óbitos por Pondimin”. A empresa obstruiu a justiça ao destruir milhares de documentos e e-mails depois que o tribunal emitiu uma ordem para não fazer isso. A American Home Products negou ter feito qualquer coisa errada, negou ter conhecimento prévio de que seus medicamentos poderiam ser perigosos e disse que “Nunca promovemos o Pondimin.”

A única coisa que falta nessa novela é uma negação da existência de pacientes mortos. Talvez nem mesmo a empresa existisse, talvez fosse apenas invenção de nossa imaginação alinhada com o construtivismo social?

Quando os advogados dos demandantes obtiveram acesso aos arquivos da Wyeth, havia perto de 3 milhões de páginas copiadas em computadores para que se tornassem pesquisáveis. Isso era um feito surpreendente. Se empilhássemos tantas páginas, a altura da pilha seria de cerca de 300 metros! Os advogados encontraram 101 relatórios de hipertensão pulmonar e mais de 50 casos de doença cardíaca valvular que a Wyeth tinha identificado como algo diferente. Depois que a FDA tinha recusado a aprovação do Redux em sua primeira reunião, a Wyeth emitiu um documento a um escritório diferente na FDA, no qual havia 52 casos de hipertensão pulmonar escondidos em um pequeno gráfico em um documento com 40 páginas. A isso a Wyeth teve a ousadia de denominar “revelação”.

Uma investigação da FDA na matriz da Wyeth descobriu que o responsável pela segurança da Wyeth tinha reescrito os primeiros 13 relatórios de doença cardíaca valvular que a empresa tinha recebido da clínica Mayo sobre *Fen-Phen* e usado os mesmos números do registro para outros medicamentos e efeitos adversos menos graves.<sup>35</sup> No entanto, em vez de fazer uma investigação criminal, a FDA escreveu à Wyeth comunicando que seu sistema de relatoria não tinha garantido a exatidão de todos os relatórios. Isso era para suavizar a situação, mas os advogados da Wyeth protestaram e, em uma segunda carta, a FDA desculpava-se em relação à anterior e

educadamente conclamava a Wyeth a se comportar melhor. Fico pensando que tipo da sociedade teríamos se a polícia agisse dessa maneira ao abordar um assassino. “Queridinho, ficaríamos muito felizes se não fizesse isso de novo. Por favor, aceite nossas desculpas por um de nossos policiais tê-lo acusado de assassinato e tenha um ótimo dia.”

Houve outras revelações. Quando um funcionário da FDA tinha ameaçado a Wyeth de que se não advertissem os médicos sobre a neurotoxicidade, a FDA o faria, a Wyeth foi ao topo da FDA e nenhuma carta de advertência jamais foi enviada. Parece que o topo da FDA é capaz de qualquer coisa que beneficie as empresas farmacêuticas. Em 1994, a FDA decidiu, em uma reunião, que era necessária uma advertência destacada para Pondimin falando sobre 50 casos de hipertensão pulmonar, mas um adendo às atas dizia que, de qualquer maneira, nada seria feito, sem nenhuma explicação. Um cientista da FDA produziu um relatório, em 1999, que mostrava exatamente que informação as empresas tinham fornecido à FDA sobre doença cardíaca valvular e quando, no entanto os advogados da FDA certificaram-se de que a FDA não seria incriminada se o mantivessem trancado em uma gaveta.

Em relação a relatórios de eventos adversos, a FDA tinha deixado a cargo das empresas decidirem elas mesmas se um evento era grave e o que mencionar primeiro. Desse modo, muitos casos de problemas de válvula relatados foram ignorados pela divisão de segurança da FDA – carente de profissionais –, pois não eram mencionados na primeira página. Durante procedimentos judiciais, 52 casos de doença cardíaca valvular *esquerda* (que não pode ser causada por hipertensão pulmonar, pois isso afeta as válvulas *direitas*) foram discutidos e *nenhum deles tinha sido codificado como doença cardíaca valvular*. A empresa também tinha enganado a FDA em relação a seus estudos animais. As válvulas do coração de ratos tinham se espessado e enrijecido, mas isso ficou oculto sob o termo inocente de “fibrose focal”, que era camuflagem para a coisa real. A empresa contou à FDA apenas as notícias boas: os ratos não desenvolveram câncer. Marion Finkel, funcionária da FDA que tinha originalmente aprovado Pondimin, agora prestava consultoria para empresas farmacêuticas e empenhou-se para melhorar a imagem de seu cliente.

A hipertensão pulmonar é uma doença terrível e os sintomas podem começar após uma semana tomando o medicamento. É uniformemente fatal, com menos sobrevivência

média do que muitos cânceres, e os sintomas são sentidos como se fossem estrangulamento ou afogamento. A doença cardíaca valvular é similarmente devastadora. Na época das ações por danos coletivos em massa, acreditava-se que cerca de 45 mil mulheres norte-americanas tinham desenvolvido uma ou ambas as doenças,<sup>35</sup> com um número esperado de mortes do mesmo tamanho.

Esses medicamentos foram sucedidos pela sibutramina em 2001, que não apenas aumenta a serotonina no cérebro, mas também a norepinefrina e a dopamina. Não foi surpresa quando foi removida do mercado em 2010 devido a danos cardiovasculares. Em 2007, solicitamos acesso a ensaios inéditos desse medicamento na agência dinamarquesa de medicamentos, o que foi concedido um ano mais tarde, mas o advogado da empresa, a Abbott, bloqueou a permissão por mais um ano ao apresentar uma queixa junto ao Ministério da Saúde da Dinamarca. Usando nosso Freedom of Information Act, descobrimos que um mercenário, o cardiologista Christian Torp-Pedersen, tinha assinado a carta ao Ministério, o que indubitavelmente deu-lhe mais credibilidade. Achamos que o cardiologista deveria ter se preocupado mais com seus pacientes e os danos cardiovasculares da sibutramina do que com a saúde da empresa.

Por que será que esses medicamentos ainda estão sendo aprovados, tendo em vista a sua história? E por que o benfluorex (Mediator, da Servier), que é estruturalmente relacionado à fenfluramina e tem danos similares, não foi retirado do mercado europeu até 2009, enquanto o Pondimin desapareceu em 1997? Bem, não há nada de novo sob o sol. Havia conflitos de interesse entre consultores *experts* e também “cooperação institucionalizada” com a indústria de fármacos – a muito propalada e elogiada parceria.<sup>39,40</sup> Laços insalubres entre o regulador e a indústria também foram descobertos e havia suspeitas de que a Servier, que é uma empresa francesa, tinha obtido influência política demais. O chefe da agência francesa de medicamentos renunciou devido ao escândalo.

Pílulas para emagrecer são medicamentos ruins, dos quais os pacientes não gostam. Em ensaios medicamentosos, os médicos têm incentivos financeiros para manter pacientes no medicamento, mas na vida real, a situação é muito diferente. Um estudo mostrou que após um ano apenas, menos de 10% dos pacientes ainda tomava seus medicamentos (sibutramina ou orlistat, um medicamento que diminui a absorção de gordura) e, após dois anos, o percentual era menor do que 2%.<sup>41</sup>

Decisões recentes destacam que as agências de medicamentos recusam-se a aprender com a história. Funcionários da FDA explicaram, em 2012, por que a FDA tinha aprovado duas novas pílulas para emagrecimento, Belviq (lorcaserina, da Arena Pharmaceuticals) e Qsymia (fentermina + topiramato, da Vivus).<sup>42</sup> A lorcaserina aumenta a serotonina, aumenta a incidência de tumores múltiplos e valvulopatia em ratos, além de aumentar em 16% a valvulopatia em pacientes. O topimarato pode aumentar o risco de fenda orofacial se tomado durante a gravidez, o que é um problema que a FDA resolveu com uma tapeação que sabidamente não iria funcionar: dizer às mulheres para se protegerem contra gravidez. Ambos os medicamentos podem criar distúrbios psiquiátricos e outros efeitos adversos importantes, e a FDA exigiu uma avaliação rigorosa da segurança cardiovascular em longo prazo para os medicamentos, embora não tenha e não consiga fazer cumprir essas exigências, outra tapeação. Certamente veremos novos escândalos com pílulas para emagrecimento.

Especialistas em obesidade têm defendido as pílulas para emagrecer dizendo que o risco aumentado de morrer causado pelos medicamentos é neutralizado pelo fato de que mesmo uma perda de peso pequena em uma população grande leva a mais vidas salvas do que perdidas. Esse é um argumento ruim. Primeiro, não se mostrou verdadeiro. Segundo, mesmo se isso fosse verdade, há uma enorme diferença entre ser lentamente morto por um medicamento sob sofrimento terrível e obter um benefício em nível de população. É um fato da vida que podemos morrer mais cedo se tivermos estilos de vida que não são saudáveis. Todos nós sabemos disso. Se quisermos reduzir o número de pessoas que morrem por obesidade, antes de tudo, devemos enfrentar a indústria alimentícia. Dar drogas às pessoas é uma tapeação muito perigosa. Um estudo de 2008 com 5.743 usuários de fenfluraminas demonstrou que a prevalência de insuficiência aórtica suave, moderada ou pior era de 20% em mulheres e 12% em homens; o risco aumentava marcadamente com meses de uso, sendo a cirurgia de válvula executada em 1 a cada 200 pacientes com valvulopatia induzida por medicamento.<sup>43</sup> Ainda assim, a FDA aprovou um medicamento similar.

# REFERÊNCIAS

1. Vedantam S. Antidepressant makers withhold data on children. *Washington Post*. 2004 Jan 29.
2. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, *et al*. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171–3.
3. Melander H. [Selective reporting – greater problem than selective publishing?] *Läkartidningen*. 2005; 102: 224–5.
4. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, *et al*. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 252–60.
5. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med*. 2008; 5: e217.
6. Lenzer J. Drug secrets: what the FDA isn't telling. *Slate*. 2005 Sept 27.
7. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. 2007 July: 991–1012.
8. Chalmers I. From optimism to disillusion about commitment to transparency in the medicoindustrial complex. *J R Soc Med*. 2006; 99: 337–41.
9. Scherer RW, Langenberg P, von Elm E. Full publication of results initially presented in abstracts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 2: MR000005.
10. MacLean CH, Morton SC, Ofman JJ, *et al*. How useful are unpublished data from the Food and Drug Administration in meta-analysis? *J Clin Epidemiol*. 2003; 56: 44–51.
11. Goldacre B. *Bad Pharma*. London: Fourth Estate; 2012.
12. Chalmers I. Underreporting research is scientific misconduct. *JAMA*. 1990; 263: 1405–8.
13. Danish Association of the Pharmaceutical Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Danish Association of the Pharmaceutical Industry about clinical trials and non-intervention studies]. 2010 June 1.
14. Gøtzsche PC, Jørgensen AW. Opening up data at the European Medicines Agency. *BMJ*. 2011; 342: d2686.
15. Wikipedia. Rimonabant. Available online at: <http://en.wikipedia.org/wiki/Rimonabant> (accessed 17 January 2013).
16. World Medical Association. *Declaration of Helsinki – ethical principles for medical research involving human subjects*. 2008.
17. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011; 12: 249.
18. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004; 351: 1707–9.
19. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'. *BMJ*. 2004; 329: 1253.
20. Anonymous. Institute of Medicine urges reforms at FDA. *Lancet*. 2006; 368: 1211.
21. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.

22. Carpenter D. Drug- review deadlines and safety problems (authors' reply). *N Engl J Med*. 2008; 359: 96–8.
23. Moore TJ. *Deadly Medicine: why tens of thousands of heart patients died in America's worst drug disaster*. New York: Simon & Schuster; 1995.
24. Cowley AJ, Skene A, Stainer K, *et al*. The effect of lorainide on arrhythmias and survival in patients with acute myocardial infarction: an example of publication bias. *Int J Cardiol*. 1993;40: 161–6.
25. EMA. *European Medicines Agency Widens Public Access to Documents*. Press release. 2010 Nov 30.
26. Regulation (EC) No 1049/2001 of the European Parliament and of the Council of 30 May 2001 regarding public access to European Parliament, Council and Commission documents. *Official Journal of the European Communities*. 2001; L145: 43–8.
27. Hawkes N. Lobby groups call for closure of 'revolving door' between drug regulators and industry. *BMJ*. 2011; 343: d8335.
28. European Medicines Agency. Access to clinical- trial data and transparency. Workshop report. 2012. Available online at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2012/12/WC500135841.pdf) (accessed December 2012).
29. Editorial. [Straight talk]. *Information*. 2004 June 30.
30. Alfter B, Teugels M, Bouma J. Media lift lid on secret reports on drug side- effects. *Euobserver*. 2008 Oct 22.
31. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. London: UCL Press; 1995.
32. Gøtzsche PC. UK drug regulator destroys all evidence after 15 years. *BMJ*. 2011; 343: d4203.
33. Jüni P, Reichenbach S, Egger M. COX 2 inhibitors, traditional NSAIDs, and the heart. *BMJ*. 2005; 330: 1342–3.
34. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, *et al*. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta- analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132–40.
35. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
36. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs*. New York: Vintage Books; 2005.
37. Jørgensen AW. Robustness of results and conclusions in systematic reviews, trials and abstracts [PhD thesis]. Copenhagen: University of Copenhagen; 2011.
38. Connolly HM, Crary JL, McGoon MD, *et al*. Valvular heart disease associated with fenfluraminephentermine. *N Engl J Med*. 1997; 337: 581–8.
39. Mullard A. Mediator scandal rocks French medical community. *Lancet*. 2011; 377: 890–2.
40. Mintzes B. New UK guidance on industry- health professional collaboration. *BMJ*. 2012; 344: e3952.
41. Padwal R, Kezouh A, Levine M, *et al*. Long- term persistence with orlistat and sibutramine in a population- based cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2007; 31: 1567–70.
42. Colman E, Golden J, Roberts M, *et al*. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1577–9.

43. Dahl CF, Allen MR, Urie PM, *et al.* Valvular regurgitation and surgery associated with fenfluramine use: an analysis of 5743 individuals. *BMC Med.* 2008; 6: 34.

**12**

# Neurontin, um medicamento para epilepsia e para tudo

Diversos eventos, em 2004, foram um alerta para aqueles que ainda acreditavam que a indústria farmacêutica é um negócio respeitável. Duas das maiores empresas dos EUA tinham reputações completamente diferentes antes que os escândalos viessem à tona: a Pfizer era considerada uma das piores, enquanto a Merck (veja o Cap. 13) era conhecida como uma das empresas farmacêuticas mais éticas. Depois de 2004, era difícil ver a diferença. A GlaxoSmithKline também estava sob pressão em 2004 (veja o Cap. 16).

Em 2004, a Pfizer concordou em assumir a culpa por dois crimes e pagar 430 milhões de dólares para encerrar acusações de que promoveu de forma fraudulenta o medicamento Neurontin (gabapentina) antiepiléptico para usos não aprovados.<sup>1</sup> Um delator da empresa recebeu 27 milhões de dólares. A multa era pequena, considerando que as vendas de gabapentina foram de 2.700 milhões de dólares em 2003 apenas e, como cerca de 90% das vendas era para uso não autorizado,<sup>1-3</sup> não se esperava que a multa tivesse algum efeito dissuasivo.

A Warner-Lambert, mais tarde adquirida pela Pfizer, pagou a médicos para permitirem que os vendedores sentassem com eles enquanto examinavam pacientes a fim de que fosse sugerido o uso de Neurontin para um longo rol de problemas, incluindo transtorno bipolar, dor, enxaqueca, transtorno de *deficit* de atenção, síndrome das pernas inquietas e abstinência de drogas e álcool,<sup>1,2</sup> embora o medicamento fosse aprovado apenas para epilepsia resistente a tratamento.<sup>2,4,5</sup> Um índice de medicamentos, Drugdex, listava nada menos que 48 usos não autorizados para Neurontin, e o Medicaid era obrigado a pagar pelo medicamento se fosse prescrito para um desses usos.<sup>4</sup> Além disso, a empresa proprietária do Drugdex vende ‘educação médica’, um feito verdadeiramente incestuoso.

A prática comum de plantar vendedores no consultório dos médicos é eufemisticamente chamada de ‘preceptoría’,<sup>4</sup> como se o médico treinasse um estudante

de medicina, mas um termo mais apropriado seria ‘predadoria’, pois prejudica os pacientes.<sup>5</sup> Nem sempre os pacientes estão cientes de que o vendedor não é um estudante de medicina, nem mesmo quando são examinados para câncer de mama.<sup>6</sup> Um executivo de empresa disse a um vendedor:

‘Jantares, programas de EMC, consultorias, tudo funciona muito bem, mas não esqueça da conversa individual. É aí que precisamos estar, segurando a mão e sussurrando no ouvido deles, Neurontin para dor, Neurontin para monoterapia, Neurontin para bipolar, Neurontin para tudo... Não quero escutar aquela bobagem de segurança.’<sup>7</sup>

Grande parte da promoção ilegal ocorria em reuniões que supostamente ensinavam médicos. Um delator médico disse, em depoimento, que foi treinado para distorcer as evidências científicas<sup>5</sup> e, em algumas reuniões sobre Neurontin, a empresa pagava não apenas aos palestrantes, mas também aos ouvintes, oferecendo a eles viagens luxuosas ao Havaí, à Florida ou à Olimpíada de Atlanta em 1996.<sup>1</sup>

Era muito fácil corromper médicos. Entre 40 líderes influentes do pensamento identificados como potenciais palestrantes no nordeste dos EUA – incluindo 26 atuais ou futuros diretores, vice-diretores de departamento e diretores de divisões ou programas ou acadêmicos clínicos – nada menos que 35 participaram de atividades patrocinadas por empresa e 14 solicitaram ou receberam de 10.250 dólares a 158.250 dólares em honorários ou subvenções.<sup>6</sup> Um médico recebeu quase 308 mil dólares para elogiar Neurontin em conferências.<sup>6</sup>

Os palestrantes estavam atualizados nas estratégias promocionais da empresa<sup>6</sup> e a Warner-Lambert rastreava os médicos que prescreviam o fármaco em grande volume e recompensava-os como palestrantes ou consultores, ou por recrutarem pacientes em estudos. Os médicos também eram pagos para emprestar seus nomes a artigos escritos por escritores-fantasma com a finalidade de mostrar que o Neurontin funcionava para problemas não aprovados,<sup>4,6</sup> e um professor solicitou e recebeu mais de 300 mil dólares para escrever um livro sobre epilepsia.<sup>5,8</sup> Certamente era verdade o que foi afirmado em um documento interno obtido por meio de procedimentos judiciais nos EUA: “A educação médica impulsiona esse mercado!”<sup>7</sup>

Outros documentos internos ilustram o quanto a empresa estava disposta a distorcer as evidências.<sup>6,9</sup> Com relação à comercialização ilegal, a empresa tinha uma estratégia de publicação:

‘Os resultados, se positivos, deverão... ser publicados’, e ‘acho que podemos limitar os problemas em potencial do estudo 224 ao retardar a publicação tanto quanto possível.’

As manipulações também envolviam análises estatísticas seletivas, relato seletivo de desfechos que aconteceram para mostrar um efeito positivo, exclusão ou inclusão inapropriada de pacientes nas análises, publicação múltipla de resultados desejáveis, citação diferencial de resultados da Pfizer e alteração dos dados para mascarar resultados negativos de modo que parecessem positivos. O viés era introduzido já no estágio de delineamento, por exemplo, o uso de doses elevadas que levaram a não cegamento e relato enviesado de desfechos subjetivos. A Pfizer até mesmo reconheceu que não cegar devido a eventos adversos poderia resultar em corrupção da validade do estudo.

A camada final de corrupção das evidências era realizada por escritores-fantasma: ‘Precisaríamos ter “controle editorial”’; ‘Estamos usando uma agência médica para redigir juntos o artigo que mostraremos ao Dr. Reckless. Não vamos permitir que o escreva sozinho’ (o nome do médico era realmente Reckless [descuidado]); e ‘Sabemos que Alison quer se certificar de que alinhamos as mensagens da publicação com seus esforços de comercialização global.’ Um escritor médico perguntou à Pfizer: ‘Como podemos fazer para que soe melhor do que parece nos gráficos?’<sup>10</sup>

Kay Dickersin, diretora do Centro Cochrane dos EUA, descobriu tudo isso e resumiu o que sentia: ‘Uma gritante trapaça da comunidade biomédica, altamente antiético, prejudicial à ciência, desperdiçadora de recursos públicos e potencialmente perigosa para a saúde pública... Como se todos os ensaios que revisei, análises seletivas... pudessem explicar quaisquer achados positivos observados.’<sup>9</sup>

A Pfizer ficou insegura sobre como deveria responder a pedidos de pesquisadores da Cochrane para obtenção de acesso a dados inéditos<sup>9</sup> e um caso anterior explica o dilema da Pfizer. Conforme foi explicado no Capítulo 6, a Pfizer recebeu má publicidade em 1999, quando minha esposa e eu descrevemos, no *Journal of the*

*American Medical Association* (JAMA), como a empresa tinha manipulado uma série de ensaios de seu medicamento antifúngico, fluconazol, e recusou-se a nos fornecer os dados de que precisávamos para resolver a questão.<sup>11</sup> Até mesmo depois que o vice-editor do *JAMA* tinha convocado a empresa a responder, a Pfizer recusou-se a responder a perguntas simples e pertinentes. A história tornou-se notícia de primeira página no *New York Times*. Pouco depois, o fundador da Colaboração Cochrane, Iain Chalmers, disse-me que foi visitado por um diretor da Pfizer do Reino Unido e queria mostrar a ele como era fácil realizar buscas na Biblioteca Cochrane. Digitou ‘Pfizer’, o que levou-o à seção de discussão de nossa revisão Cochrane do fluconazol na qual escrevemos:<sup>12</sup>

Passamos por dificuldades inesperadas para obter respostas a nossos pedidos de informação adicional ou esclarecimentos sobre os ensaios... Não conseguimos obter qualquer informação dos investigadores ou da Pfizer, fabricante do fluconazol, sobre os aspectos mais pertinentes: por que a anfotericina B oral foi usada, por que os resultados para esse medicamento foram juntados com aqueles de um medicamento ineficaz... e se havia sobreposição entre relatórios de ensaios diferentes.

Nosso artigo e a atenção da mídia deram à Pfizer algo para pensar, o que foi revelado dois anos mais tarde, quando seu vice-presidente para pesquisa respondeu a outro pedido da Cochrane para fornecer uma lista de referências, o que foi inteiramente inútil. As deliberações internas eram interessantes:<sup>9</sup>

‘Eu não enviaria dados inéditos para ninguém fora da Pfizer... A decisão final é sua... o risco é que na revisão Cochrane exista uma afirmativa dizendo que a Pfizer declinou de fornecer a informação solicitada, o que não parece bom para a empresa.’

Três anos depois, o grupo Cochrane lembrou outra vez a Pfizer de seu pedido, mas em vão. No fim, o protocolo Cochrane foi retirado e a revisão nunca foi concluída. Com relação à outra revisão Cochrane, a Pfizer declarou: ‘Definitivamente não forneceremos qualquer dado interno, todos concordamos com isso.’

É indiscutível que a promoção ilegal e fraudulenta, que foi aprovada por alguns dos mais altos executivos da empresa, resultou em dano.<sup>2,6</sup> Um memorando interno mostrou

que os médicos que compareciam a jantares oferecidos pela empresa para discutir usos não aprovados de Neurontin elaboravam 70% mais prescrições para o medicamento do que aqueles que não compareciam.<sup>2</sup> A empresa até mesmo insistiu em pressionar médicos para usarem doses muito mais elevadas de Neurontin do que aquelas que tinham sido aprovadas, o que significa ganho mais elevado para mais dano.

Um ensaio de semeadura, o estudo STEPS, que não possuía grupo-controle, tinha o objetivo de *marketing* de aumentar a dose de Neurontin e de sua fatia no mercado e envolveu 772 médicos que tratavam apenas quatro pacientes cada um, em média.<sup>13</sup> Foram recrutados médicos com pouca ou nenhuma experiência em ensaios e os dados eram muito sujos, a respeito dos quais os dois artigos publicados não diziam nada. Vendedores de medicamentos coletaram os dados e envolveram-se de forma direta em sugerir aos médicos quais pacientes registrar enquanto estavam presentes nos consultórios dos médicos. O ensaio era profundamente antiético, pois os pacientes não foram informados sobre a verdadeira finalidade de comercialização do estudo; os médicos eram os reais sujeitos do estudo sem saberem disso e o efeito de sua participação nas vendas era monitorado de perto.

A promoção para uso não autorizado expõe os pacientes a danos sem qualquer garantia de benefício. Essa atividade criminosa aumentou e suas vítimas morreram, sofreram ataques cardíacos e acidentes vasculares encefálicos, tiveram danos nervosos permanentes ou perderam a visão.<sup>14</sup> Em 2010, um júri decidiu que a Pfizer violou o Federal Racketeer Influenced and Corrupt Organizations Act (RICO) e a empresa deveria pagar 142 milhões de dólares em danos.<sup>15</sup> O júri considerou que a Pfizer esteve engajada em uma conspiração por atividades ilegais durante 10 anos. A Pfizer nunca disse aos médicos ou aos pacientes que seus estudos tinham mostrado que o Neurontin não era mais eficaz do que um placebo para alguns de seus usos não autorizados.

# REFERÊNCIAS

1. Tansey B. Huge penalty in drug fraud: Pfi zer settles felony case in Neurontin off- label promotion. *San Francisco Chronicle*. 2004 May 14.
2. Harris G. Pfi zer to pay \$430 million over promoting drug to doctors. *New York Times*. 2004 May 14.
3. Lenzer J. Pfi zer pleads guilty, but drug sales continue to soar. *BMJ*. 2004; 328: 1217.
4. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
5. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
6. Petersen M. Suit says company promoted drug in exam rooms. *New York Times*. 2002 May 15.
7. Landefeld CS, Steinman MA. The Neurontin legacy – marketing through misinformation and manipulation. *N Engl J Med*. 2009; 360: 103–6.
8. Petersen M. Court papers suggest scale of drug’s use. *New York Times*. 2003 May 30.
9. Dickersin K. *Reporting and other biases in studies of Neurontin for migraine, psychiatric/bipolar disorders, nociceptive pain, and neuropathic pain*. Available online at: <http://www.pharmalot.com/wp-content/uploads/2008/10/neurontin-dickersin-2.pdf> (accessed 10 December 2008).
10. Saul S. Experts conclude Pfi zer manipulated studies. *New York Times*. 2008 Oct 8.
11. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials of antifungal agents encountered during meta- analysis. *JAMA*. 1999; 282: 1752–9.
12. Johansen HK, Gøtzsche PC. Amphotericin B vs fl uconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1. Oxford: Update Software; 2000.
13. Krumholz SD, Egilman DS, Ross JS. Study of Neurontin: titrate to effect, profi le of safety (STEPS) trial: a narrative account of a gabapentin seeding trial. *Arch Intern Med*. 2011; 171: 1100–7.
14. Adams C, Young A. Off- label prescription case refl ects federal concern over unsafe uses. *Knight Ridder Newspapers*. 2004 May 14.
15. Voris B, Lawrence J. *Pfi zer Told to Pay \$142.1 million for Neurontin Fraud*. Bloomberg. 2010 March 25.



# Merck, onde os pacientes morrem primeiro

No dia 30 de setembro de 2004, a Merck retirou seu inibidor de COX-2, o medicamento antiartrite Vioxx (rofecoxibe) do mercado. Eu estava no Canadá e zapeava os canais de televisão para induzir o sono natural quando escutei a notícia na *Fox News*. O que me surpreendeu mais do que a retirada do medicamento era que o presidente da Fundação para Artrite dos EUA lamentou por cerca de 10 minutos pela grande perda para os pacientes devido ao Vioxx já não estar mais disponível. Se eu não soubesse quem estava falando, teria pensado que era o CEO da Merck. Um discurso completamente empresarial. Por longos 10 minutos. Em geral, consigo 30 segundos quando estou no noticiário.

Isso diz muito sobre como as organizações de pacientes pactuam com as grandes empresas farmacêuticas. Conferi o *site* da Fundação para Artrite e, na página de abertura, havia o logo da Pfizer. Em comparação com o alarde da Fundação sobre o medicamento, o júri em uma ação judicial declarou que a Merck mostrou uma conduta “maldosa, opressora e ultrajante” e deu o veredicto de culpada por quatro casos de fraude ao comercializar o rofecoxibe.<sup>1</sup>

Sabia-se desde o começo que os inibidores de COX-2, por meio de seu mecanismo de ação, aumentam o risco de trombose. Em 1996, os cientistas da Merck discutiram o risco de ataque cardíaco<sup>2</sup> e os investigadores patrocinados pela Merck descobriram que o Vioxx reduzia pela metade os metabólitos urinários de prostaciclina em voluntários saudáveis,<sup>3</sup> o que indica que o Vioxx causa trombose. Entretanto, a Merck convenceu os autores a mudarem o que tinham escrito para uma sentença sem sentido: “Cox-2 pode ter um papel na biossíntese de prostaciclina.” Também em 1997, um cientista da Merck disse que se não permitissem que os pacientes usassem aspirina em seus ensaios (o que diminui o risco de um ataque cardíaco), os pacientes usando Vioxx poderiam ter mais ataques cardíacos e isso “mataria o medicamento”.<sup>4</sup> A Merck escondia como o Vioxx era perigoso. Um cientista sênior da Merck propôs deixar fora pessoas com alto risco

de problemas cardiovasculares no estudo VIGOR planejado pela empresa para que a diferença em complicações cardíacas entre Vioxx e outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) “não ficasse evidente”.<sup>5</sup> Nenhum dos ensaios na submissão da Food and Drug Administration (FDA) foi delineado para avaliar o risco cardiovascular.<sup>3</sup>

Conforme foi mencionado no Capítulo 10, a FDA também tinha sérias preocupações a respeito do medicamento. Quando ela aprovou o rofecoxibe para comercialização em maio de 1994, apesar de evidências desconcertantes na solicitação, declarou não ter “certeza completa” de que o medicamento aumentava o risco cardiovascular.<sup>4,7</sup>

Acho isso extraordinário. Imagine quão absurdo seria se um médico dissesse a um paciente: “Não estou bem seguro de que esse medicamento pode matá-lo, então tome-o por favor.” Se houvesse representantes dos pacientes no comitê consultivo, provavelmente teriam rejeitado a solicitação e demandado que a Merck testasse seu medicamento com maior cuidado, pois estava clara a probabilidade de causar trombose. Ademais, como havia muitos outros AINEs no mercado, o medicamento não era necessário.

O escândalo dos inibidores de COX-2 é realmente monumental. Os medicamentos foram aprovados com base em ensaios pequenos de curta duração, que não procuravam danos cardiovasculares em pacientes com baixo risco para eventos como esses, embora quase a metade dos pacientes com artrite no mundo real tenha doença cardiovascular coexistente.<sup>8,9</sup> No entanto, a Merck conduziu dois ensaios – ensaio 09010-12 e VIGOR13 – e ambos mostraram que o rofecoxibe aumentava os eventos cardiovasculares. O ensaio 090 terminou em 1999, mas não foi publicado até 2006,<sup>12</sup> dois anos depois que o Vioxx tinha sido retirado, quando a publicação não poderia prejudicar as vendas.

O outro ensaio, com o atraente nome VIGOR, foi publicado no *New England Journal of Medicine* em 2000.<sup>13</sup> Ele comparava o Vioxx com naproxeno. Um ano mais tarde, a farmacêutica Jennifer Hrachovec telefonou para um programa de rádio em que estava presente o editor do periódico, Jeffrey Drazen, e implorou a ele que corrigisse o artigo porque havia três ataques cardíacos a mais com rofecoxibe no *site* da FDA do que no artigo, mas Drazen respondeu de forma evasiva.<sup>14</sup> Dois meses antes, Hrachovec tinha enviado uma carta ao periódico, mas foi rejeitada, oficialmente devido à “falta de

espaço”, que é uma desculpa que periódicos respeitáveis não podem usar para se esconder quando há suspeita de improbidade científica relevante para a segurança do paciente.

O ensaio VIGOR teria parecido muito diferente se os três ataques cardíacos extras não tivessem sido omitidos de modo deliberado do relatório do ensaio. Sua inclusão também teria abalado a afirmativa no artigo de que apenas aqueles que já tinham alto risco de um ataque cardíaco mostraram um risco aumentado depois de terem tomado Vioxx, pois os ataques cardíacos omitidos estavam todos no grupo de baixo risco.<sup>14</sup>

Houve outros disparates editoriais. Os editores não garantiram que os casos de trombose fossem descritos e discutidos de forma adequada. Havia duas tabelas cheias de efeitos adversos gastrintestinais no artigo, mas nenhuma tabela com as trombozes; só foram mencionadas em algumas poucas linhas no texto, e apenas como porcentagens, o que impossibilitava calcular o número verdadeiro de eventos, *porque nem todos foram incluídos!* Com base nas porcentagens, calculei 32 eventos trombóticos *versus* 17 no Vioxx e naproxeno, respectivamente, mas de fato havia outros 15 eventos *versus* três.<sup>15</sup> E isso não era tudo. O revisor da FDA encontrou uma morte causada por ataque cardíaco no Vioxx a qual foi codificada como algo diferente e, inversamente, duas mortes a mais no naproxeno.<sup>11</sup> Assim, a codificação dos eventos favorecia o Vioxx, e muito mais eventos desapareceram no Vioxx do que no naproxeno, no relatório publicado. Isso me parece fraude.

Os editores permitiram que a Merck dissesse que a razão pela qual o Vioxx causava mais trombozes do que o naproxeno era que o naproxeno era protetor, não que o Vioxx era prejudicial. Essa interpretação era completamente especulativa e mais tarde foi refutada, sendo irrelevante para os pacientes. Como havia eventos mais sérios totais com Vioxx, não poderia haver qualquer dúvida de que o naproxeno era o melhor medicamento.<sup>11</sup>

Os editores observaram que o meticuloso trabalho de tecnologia da informação (TI) no disco submetido revelou que os três casos de infarto do miocárdio tinham sido omitidos do manuscrito dois dias antes de ser submetido ao periódico.<sup>16</sup> Também descobriram que a Merck tinha selecionado uma data de ponto de corte anterior, um pouco antes que o ensaio terminasse, para os eventos trombóticos, do que a data de

ponto de corte para os eventos gastrintestinais, sobre os quais não foram informados e que é enganoso.<sup>15</sup> Os editores responsabilizaram a Merck e os investigadores clínicos, mas esqueceram de mencionar seu próprio papel em permitir que o artigo obviamente falho aparecesse impresso. Após cinco anos de silêncio, quando o medicamento tinha sido retirado e o periódico corria um risco de ser acusado em ações judiciais, os editores por fim reagiram publicando uma “manifestação de preocupação”.<sup>16</sup> Se tivessem agido mais cedo, poderiam ter matado as vendas de Vioxx em vez de matar os pacientes, pois o periódico é muito influente, e também teriam diminuído o impacto das vendas de reimpressões.<sup>14</sup> O *New England Journal of Medicine* vendeu 929.400 reimpressões do artigo – mais de uma para cada médico no país – e gerou entre 697 mil e 836 mil dólares.<sup>14</sup> O periódico não divulga sua receita, mas sua proprietária, a *Massachusetts Medical Society*, informou 88 milhões de dólares em receita de publicação total para o ano que terminava em 31 de maio de 2005.

Em 2001, pesquisadores independentes usando dados da FDA documentaram que o Vioxx dobrou significativamente o risco de eventos cardiovasculares graves no ensaio VIGOR (8.076 pacientes)<sup>17</sup> e, em 2004, uma metanálise executada por pesquisadores independentes mostrou que, no fim de 2000, já havia uma clara relação entre Vioxx e o risco aumentado de infarto do miocárdio.<sup>6</sup> Quando essa metanálise foi publicada, a agência francesa de medicamentos achou que poderia ser interpretada como uma acusação de sua própria incompetência.<sup>18</sup> Assim, escreveu uma carta para se defender, o que, ironicamente, demonstrou sua incompetência. Declarou que não havia nenhuma evidência de um risco aumentado antes de 2005 e apresentou a falsa explicação da Merck de que a razão do Vioxx causar mais trombozes do que o naproxeno era que o naproxeno era protetor, não que o Vioxx era prejudicial. Às vezes é melhor ficar quieto com a ignorância de alguém. O restante do mundo, inclusive a FDA, sabia desde 1999 que o Vioxx poderia causar trombose.<sup>7,13,17</sup>

Duas outras metanálises, de 2001 e 2002, uma com 28.465 pacientes e a outra com 5.435 pacientes, não encontraram aumento no risco cardiovascular com Vioxx em comparação com placebo, o que é muito surpreendente dado o enorme número de pacientes, mas o resultado não surpreende quando percebemos que todos os autores eram funcionários ou consultores remunerados da Merck.<sup>19,20</sup> É notável que as duas metanálises executadas por pesquisadores independentes foram publicadas no *JAMA* e

no *Lancet*, enquanto aquelas executadas pela Merck foram publicadas em periódicos de especialistas, *Circulation* e *American Journal of Cardiology*.<sup>19,20</sup> *Circulation* pertence à Associação Americana de Cardiologia, que aceita patrocínio de empresas de medicamentos;<sup>21</sup> em um período de 10 anos, a associação financiou mais de um bilhão de dólares em subvenções de pesquisa.<sup>22</sup> Essa quantia é surreal para quem não é norte-americano. O site do *American Journal of Cardiology* anuncia muitos programas gratuitos de CME e, como o *Circulation*, também publica suplementos para o periódico. O primeiro suplemento publicado era um periódico que, sob o título *Agradecimentos*, dizia que “Financiamento para publicação e assistência para redação médica eram fornecidos pela Novo Nordisk Inc.”.<sup>23</sup> Mesmo em 2012 ainda lemos “assistência para redação médica”, o que significa que o artigo não foi escrito por seus oito autores, mas por um fantasma.

Documentos internos da empresa<sup>24</sup> mostravam que, em 2003, a Merck livrou-se com a publicação de um enorme ensaio de semeadura, o ensaio ADVANTAGE, que envolvia 600 sites e 5.557 pacientes, em um periódico prestigiado, *Annals of Internal Medicine*.<sup>25</sup> O estudo comparava o Vioxx com o naproxeno e, assim como no ensaio VIGOR, havia improbidade científica envolvida.<sup>26</sup> Oito pacientes sofreram ataques cardíacos ou morte cardíaca súbita com o Vioxx em comparação com apenas uma com o naproxeno, mas na publicação três dos casos de Vioxx tinham desaparecido, de modo que a diferença não era mais estatisticamente significativa. Como exemplo, um dos cientistas da Merck julgou que uma mulher havia morrido por ataque cardíaco, mas sua posição foi rejeitada por seu chefe “para que não levantasse preocupação”. A causa da morte agora era denominada desconhecida também no relatório da Merck à FDA. O cientista *top* da Merck, Edward Scolnick, observou em *e-mails* que exerceria pressão pessoalmente sobre funcionários sênior na FDA se agissem contra o Vioxx.<sup>26</sup>

O primeiro autor do relatório do ensaio disse que a Merck veio até ele depois que o estudo estava concluído e pediu que ajudasse com a edição. Foi remunerado, o que é bastante incomum para o primeiro autor de um relatório de ensaio, e o relatório já estava redigido pela Merck; um funcionário da Merck recebeu agradecimento “pelo auxílio com a preparação do manuscrito”.<sup>25</sup>

Isso confirma que não podemos confiar nas empresas de medicamentos. Uma metanálise independente sobre o Vioxx descobriu que aquelas com um comitê externo

para desfechos relataram quatro vezes mais ataques cardíacos com Vioxx do que com o outro medicamento do estudo, enquanto ensaios sem um comitê externo de desfechos relataram menos ataques cardíacos com Vioxx.<sup>6</sup> Embora os membros dos comitês de dados e monitoramento de segurança em ensaios de medicamentos devessem ser independentes, até mesmo de acordo com a própria política da Merck, o chefe do comitê VIGOR foi contemplado com um contrato de consultoria de dois anos com a Merck duas semanas antes que o ensaio VIGOR terminasse e revelou a propriedade familiar de ações da Merck no valor de 70 mil dólares.<sup>3</sup> Antes que o VIGOR fosse publicado em 2000, o cientista-chefe Edward Scolnick admitiu internamente que o Vioxx causa trombozes.

Documentos internos da empresa mostram que a Merck usava autores convidados e fantasmas para muitos de seus artigos.<sup>27</sup> Para investigar em que medida a literatura médica é falha e engana os médicos, estudamos 397 resumos sobre Vioxx.<sup>28</sup> Esperava-se desde o começo que o medicamento fosse uma espada de dois gumes em comparação com um AINE mais antigo, isto é, causando menos sangramento gastrointestinal e mais trombose. Do ponto de vista dos pacientes, ambos os efeitos são importantes e devem ser investigados, enfatizados e relatados de forma similar. Entretanto, antes da retirada do Vioxx,<sup>3,4</sup> mais resumos comentavam sobre sangramento gastrointestinal do que sobre efeitos trombóticos, enquanto após a retirada, 1,8 mais resumos comentavam sobre efeitos trombóticos. Assim, os danos do Vioxx chamaram atenção demasiadamente tarde quando o medicamento tinha sido retirado.

A Merck também enganou os leitores ao publicar um periódico falso, o *Australasian Journal of Bone and Joint Medicine*, que parecia um periódico médico revisado por pares, porém era um instrumento de *marketing*.<sup>29</sup> A maioria de seus artigos apresentava dados favoráveis a produtos da Merck, inclusive Vioxx, sem divulgar o patrocínio.<sup>29</sup>

Da mesma forma que a Merck, a FDA falhou muito em seu dever para com os pacientes. Aos olhos da FDA, um aumento de cinco vezes em ataques cardíacos nas milhões de pessoas tomando o medicamento não era uma emergência de saúde pública.<sup>7,30,31</sup> Revisões do rótulo do Vioxx, que salvariam a vida, demoraram quase dois anos para serem concluídas, pois “Estávamos tentando resolver exatamente o que seria aceitável para ambos os lados.”<sup>7,30</sup> Imagino o que os milhares de cônjuges atingidos pelo luto que perderam seus entes queridos durante esses dois anos dirão sobre esse

tempo para regulamentação do medicamento. Muitos das dezenas de milhares de pacientes que foram mortos pelo Vioxx<sup>4</sup> não deveriam ter sido tratados com um AINE, pois paracetamol (acetaminofen) ofereceria a eles o mesmo efeito ou poderiam ter ficado bem sem tratamento.

Em fevereiro de 2001, a FDA discutiu o estudo VIGOR com a Merck devido ao aumento de cinco vezes em infartos do miocárdio com rofecoxibe em comparação com naproxeno e solicitou à empresa que avisasse os médicos sobre esses resultados.<sup>4,32</sup> Entretanto, no dia seguinte, a Merck instruiu sua equipe de vendas de mais de 3 mil pessoas:

“NÃO INICIEM DISCUSSÕES SOBRE O COMITÊ CONSULTIVO EM ARTRITE DA FDA... OU OS RESULTADOS DO... ESTUDO VIGOR.”

Se um médico perguntasse sobre o VIGOR, o vendedor deveria indicar que o estudo mostrou um benefício gastrointestinal e então dizer “Não posso discutir o estudo com você.”

A Merck também produziu um panfleto para sua equipe de vendas indicando que o rofecoxibe estava associado a um oitavo da mortalidade por causas cardiovasculares do que foi encontrado com outros AINEs.<sup>32</sup> O panfleto apresentava uma análise equivocada de estudos de curta duração e não incluía qualquer dado do grande estudo VIGOR. As duas referências no cartão incluíam “dados em arquivo” na Merck e em um breve resumo de pesquisa.<sup>33</sup>

A corrupção da verdade era total. Em maio de 2001, a Merck produziu o comunicado de imprensa “Merck reassegura a segurança cardiovascular favorável do Vioxx”.<sup>4</sup> Os vendedores de medicamentos só tinham permissão para discutir resultados aprovados com os médicos, que eram estudos que forneciam “sólidas evidências de por que [os médicos] deveriam prescrever produtos da Merck”. Distribuir estudos que levantavam questões de segurança sobre medicamentos da Merck era “uma clara violação de política da empresa”.<sup>32</sup>

Um porta-voz da Merck, Kenneth C. Frazier, mentiu quando apresentou ao senador Henry A. Waxman um relato categórico de todos esses aspectos.<sup>32</sup> Disse que “Nossos representantes foram instruídos a apresentar uma descrição equilibrada dos riscos e dos benefícios do Vioxx” e que os dados dos ensaios randomizados (envolvendo mais de 28

mil pacientes) não mostraram um risco aumentado com Vioxx.<sup>34</sup> Waxman respondeu que isso dizia que a empresa confiava em sua metanálise de 28 mil pacientes, quando a FDA já em 2001 tinha encontrado sérias limitações metodológicas nela.<sup>35</sup>

Eric Topol, de Cleveland, escreveu sobre os problemas três semanas após a retirada do Vioxx<sup>4</sup> e dois funcionários da Merck informaram mal os leitores em resposta.<sup>36</sup> Declararam que o aumento no risco cardiovascular começava após 18 meses de terapia. Muitos acreditaram nesse truque de *marketing* na época, até mesmo farmacologistas clínicos que deveriam conhecer mais. Eu disse a eles que, quando você toma a primeira dose de um medicamento que é trombogênico, você pode fazer uma trombose. A declaração equivocada da Merck veio de um ensaio em adenomas colorretais e eles a divulgaram – surpresa, surpresa – no resumo no *New England Journal of Medicine*.<sup>37</sup> A Merck não havia usado um teste estatístico correto e tinha excluído todos os eventos que ocorreram mais de duas semanas após ter interrompido o tratamento, embora fosse esperado que alguns desses pacientes tivessem, e realmente tiveram, <sup>38</sup> eventos trombóticos. Passaram-se 15 meses até que a Merck fosse forçada a retratar sua declaração do periódico.<sup>39</sup> Topol escreveu que os danos eram visíveis desde o começo<sup>40</sup> e também mostrou que estavam faltando duas mortes, quatro ataques cardíacos e três acidentes vasculares encefálicos com Vioxx na publicação VIGOR em comparação com dados aos quais a FDA tinha acesso, enquanto o número total desses eventos era o mesmo para o medicamento sendo comparado, naproxeno, nos dois conjuntos de dados. Aparentemente, mais fraude.

Ensaio em doença de Alzheimer foram similarmente reveladores.<sup>41</sup> Análises internas da Merck, em abril de 2001, mostraram que o Vioxx aumentava de forma significativa a mortalidade total por um fator de três, mas essas análises não foram submetidas à FDA até dois anos mais tarde e não foram tornadas públicas. A Merck continuou a recrutar pacientes em um dos ensaios por mais dois anos depois que soube que o Vioxx era letal. Apesar das mortes, os dois artigos publicados afirmavam que o Vioxx era “bem tolerado”. Essa deve ser a interpretação mais obscena que existe de um medicamento ser “bem tolerado”, mas aceito que pacientes mortos não possam se queixar sobre a falta de tolerância. A Merck rejeitou todas as mortes que ocorreram mais de duas semanas após os pacientes pararem com o medicamento, por exemplo, devido a efeitos adversos, em violação ao protocolo da própria Merck, a qual

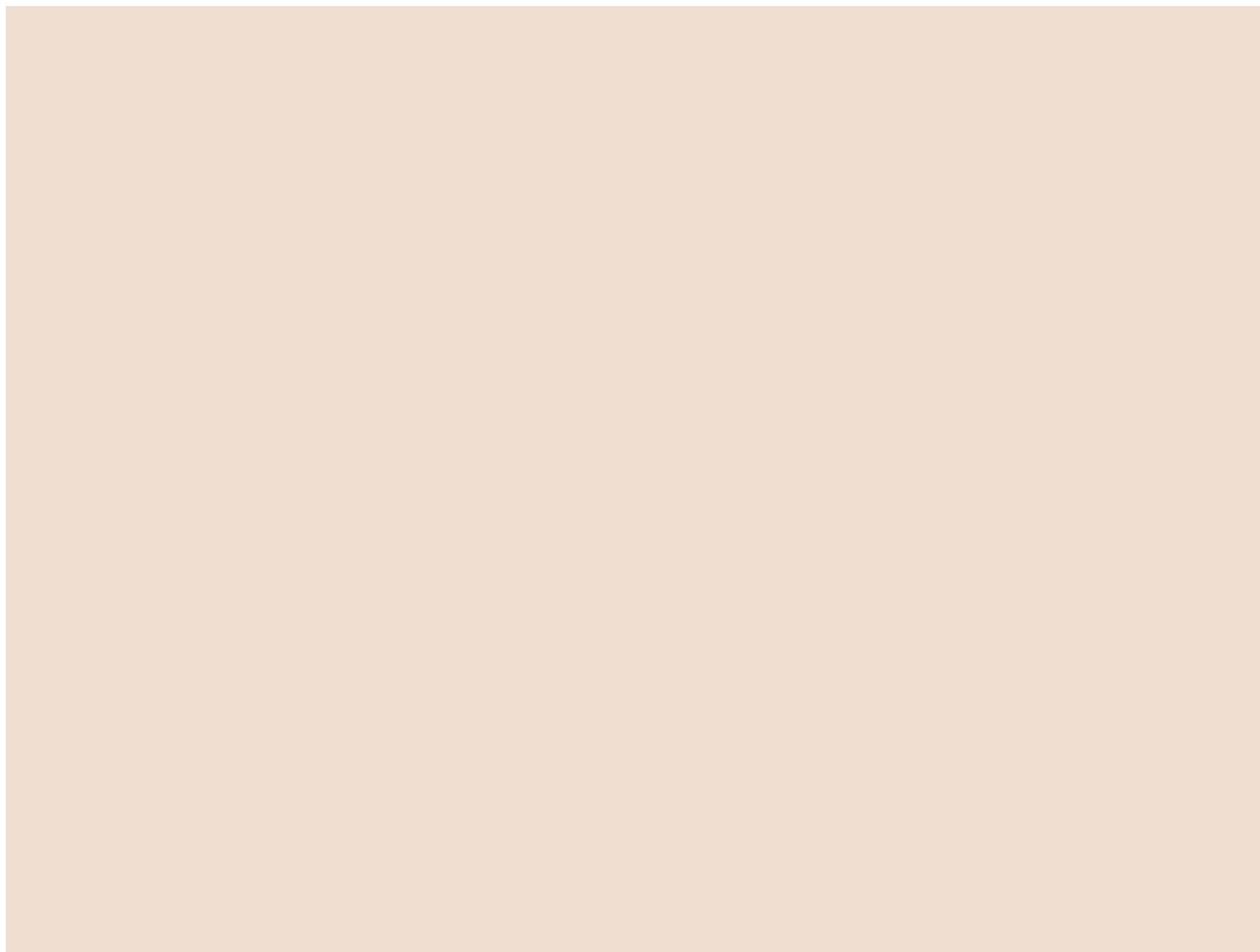
declarava que essas mortes deveriam ser incluídas nos resultados.<sup>42</sup> De fato, o risco de trombose pode ser aumentado um ano inteiro depois que os pacientes param de tomar o medicamento. Os porta-vozes da Merck mentiram para a FDA e o Congresso sobre o que e quando a empresa soube que o Vioxx é letal.

Havia mentiras em todos os lugares. Dois meses após a retirada do Vioxx, o diretor médico da Merck na Suécia escreveu no *Swedish Medical Journal* que nenhum dos ensaios antes de um sobre adenomas de 2005 tinha mostrado um risco aumentado de Vioxx comparado com o placebo.<sup>43</sup>

No mesmo ano em que a Merck retirou o rofecoxibe do mercado, seu CEO recebeu bônus por desempenho de mais de 36 milhões de dólares além do seu salário-base<sup>44</sup> e nunca foi indiciado. A Merck declarou-se culpada em 2012 em uma violação criminal da lei federal relacionada a promoção e *marketing* de Vioxx e devia pagar quase um bilhão de dólares em uma multa penal e danos civis.<sup>45</sup> Em 2007, a empresa anunciou um acordo no valor de 4,85 bilhões de dólares.<sup>46</sup> Na época, a empresa já havia gasto mais de 1,2 bilhão de dólares em taxas legais.<sup>47</sup> Os crimes envolviam comercialização não autorizada de Vioxx e declarações falsas sobre a segurança cardiovascular do medicamento. Com relação ao nosso estudo de sumários de Vioxx, registramos as condições (além de artrite) para as quais o rofecoxibe foi proposto em 852 resumos. Embora quase a metade dos resumos tivesse sido publicada após a retirada do rofecoxibe, quando não havia mais interesse algum em sugerir novas indicações para o medicamento, o número e a variedade de condições para as quais um efeito do rofecoxibe foi proposto era impressionante, não menos de trinta.<sup>28</sup> Era como se o medicamento – como o Neurontin – pudesse ser usado para tudo, como esquizofrenia, esclerose, oito tipos diferentes de câncer e acne pré-menstrual (veja a Tab. 13.1), e isso que estudamos apenas resumos. Provavelmente havia mais condições no corpo do texto dos artigos.

Quantos pacientes a Merck matou com Vioxx devido à trombose? Em seus ensaios de adenomas colorretais, a Merck avaliou eventos trombóticos e havia 1,5 mais casos de infarto do miocárdio, morte cardíaca súbita ou acidente vascular encefálico no rofecoxibe do que no placebo para cada 100 pacientes tratados.<sup>37</sup> Mais de 80 milhões de pacientes foram tratados com rofecoxibe<sup>4</sup> e, como em torno de 10% desses eventos são fatais, uma estimativa grosseira é que o rofecoxibe matou cerca de 120 mil pessoas.

Os pacientes foram tratados durante 2,4 anos, em média, e como muitos pacientes na prática clínica são tratados por períodos mais curtos, isso poderia estar superestimado. Entretanto, outros fatores tendem a levar a uma subestimativa: foram registrados apenas os eventos que ocorreram dentro de duas semanas depois que os pacientes pararam com seu medicamento, os pacientes tinham apenas 59 anos da idade, em média, e baixo risco para eventos trombóticos.<sup>37</sup> Esse é um problema geral com ensaios da Merck. A Merck incluía apenas pacientes que tinham um risco incomumente baixo de trombose; por exemplo, pacientes do Medicare no Tennessee tratados com rofecoxibe em clínicas privadas tinham um risco de sofrer infarto do miocárdio oito vezes mais alto do que os pacientes nos ensaios.<sup>6</sup> Portanto, considerando também que os pacientes com artrite são em geral tratados durante anos com AINEs, creio que minha estimativa de 120 mil mortes por trombose seja realista. Além disso, o Vioxx matou muitos milhares de pacientes devido a complicações de úlcera.



## **TABELA 13.1** Condições para as quais um efeito de rofecoxibe foi mencionado em 852 resumos

### **Transtornos neurológicos**

Hemicrania contínua

Esquizofrenia

Esclerose

Demência de Alzheimer

Enxaqueca

Enxaqueca pré-menstrual

### **Cirurgia**

Prevenção de estenose uretral após ressecção transuretral da próstata (RTUP)

Pré-medicação para tonsilectomia

Pré-medicação para curetagem uterina

Cirurgias de hérnia

Pós-revascularização cirúrgica miocárdica (CABG)

Pré-medicação para cirurgia otorrinolaringológica em geral

Cirurgia oral menor (como exodontia de molares)

Cirurgia ortopédica menor

### **Câncer**

Tratamento de glioblastoma multiforme

Proteção contra neoplasia colorretal em polipose familiar

Tratamento de melanoma e sarcomas malignos

Tratamento de câncer de próstata

Tratamento de câncer ósseo

Tratamento de câncer de mama

Tratamento de câncer de pulmão

### **Outras**

Redução de aterosclerose em pacientes com síndrome coronariana aguda pós-infarto

---

Diabetes insípido nefrógeno congênito

---

Dor menstrual

---

Endometriose

---

Prostatite não bacteriana

---

Artropatia hemofílica

---

Acne pré-menstrual

---

Prevenção de ossificação ectópica em artroplastia

---

Em 2006, assisti a um comercial de televisão na CNN, nos EUA, que terminava com uma voz muito grave dizendo “Merck, onde os pacientes vêm primeiro.” Não pude evitar de pensar “Merck, onde os pacientes morrem primeiro.”

# REFERÊNCIAS

1. Tanne JH. Merck appeals rofecoxib verdict. *BMJ*. 2007; 334: 607.
2. Lenzer J. FDA is incapable of protecting US 'against another Vioxx'. *BMJ*. 2004; 329: 1253.
3. Krumholz HM, Ross JS, Presler AH, *et al*. What have we learned from Vioxx? *BMJ*. 2007; 334: 120–3.
4. Topol EJ. Failing the public health – rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med*. 2004; 351:1707–9.
5. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
6. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S, *et al*. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet*. 2004; 364: 2021–9.
7. Graham DJ. COX- 2 inhibitors, other NSAIDs, and cardiovascular risk: the seduction of common sense. *JAMA*. 2006; 296: 1653–6.
8. Topol E. Arthritis medicines and cardiovascular events – ‘house of coxibs’. *JAMA*. 2005; 293: 366–8.
9. Psaty BM, Furberg CD. COX- 2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1133–5.
10. US Senate Finance Committee. Testimony of David J Graham, MD, MPH. 2004 Nov 18. Available online at: <http://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/111804dgttest.pdf> (accessed 21 February 2013).
11. US Food and Drug Administration. Memorandum. 2001. Available online at: [http://www.fda.gov/ohrms/docket/s/ac/01/briefing/3677b2\\_06\\_cardio.pdf](http://www.fda.gov/ohrms/docket/s/ac/01/briefing/3677b2_06_cardio.pdf) (accessed 23 June 2009).
12. Weaver AL, Messner RP, Storms WW, *et al*. Treatment of patients with osteoarthritis with rofecoxib compared with nabumetone. *J Clin Rheumatol*. 2006; 12: 17–25.
13. Bombardier C, Laine L, Reicin A, *et al*. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 1520–8.
14. Armstrong D. *The New England Journal missed Vioxx warning signs*. 2006 May 15. Available online at: [www.post-gazette.com/pg/06135/690336-114.stm](http://www.post-gazette.com/pg/06135/690336-114.stm) (accessed 27 November 2012).
15. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern reaffirmed. *N Engl J Med*. 2006. 10.1056/NEJMe068054. Accessed 23 Feb 2006.
16. Curfman GD, Morrissey S, Drazen JM. Expression of concern: Bombardier et al., ‘Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis,’ *N Engl J Med* 2000;343:1520–8. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2813–14.
17. Mukherjee D, Nissen SE, Topol EJ. Risk of cardiovascular events associated with selective COX- 2 inhibitors. *JAMA*. 2001; 286: 954–9.
18. Lièvre M, Abadie E, on behalf of the French Marketing Authorization Committee. Discontinuation of Vioxx. *Lancet*. 2005; 365: 23–4.
19. Konstam MA, Weir MR, Reicin A. Cardiovascular thrombotic events in controlled, clinical trials of rofecoxib. *Circulation*. 2001; 104: 2280–8.
20. Reicin AS, Shapiro D, Sperling RS, *et al*. Comparison of cardiovascular thrombotic events in patients with osteoarthritis treated with rofecoxib versus nonselective nonsteroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen,

diclofenac, and nabumetone). *Am J Cardiol.* 2002; 89: 204–9.

21. Corporate sponsorship. American Heart Association. Updated 2012 Oct 25. Available online at: [http://www.heart.org/HEARTORG/Giving/ForCompanies/SponsorshipOpportunities/Corporate-Sponsorship\\_UCM\\_321431\\_Article.jsp](http://www.heart.org/HEARTORG/Giving/ForCompanies/SponsorshipOpportunities/Corporate-Sponsorship_UCM_321431_Article.jsp) (accessed 31 October 2012).
22. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
23. Sanon S, Patel R, Eshelbrenner C, *et al.* Acute coronary syndrome in patients with diabetes mellitus: perspectives of an interventional cardiologist. *Am J Cardiol.* 2012; 110 supplement: 13B–23B.
24. Hill KP, Ross JS, Egilman DS, *et al.* The ADVANTAGE seeding trial: a review of internal documents. *Ann Intern Med.* 2008; 149: 251–8.
25. Lisse JR, Perlman M, Johansson G, *et al.* Gastrointestinal tolerability and effectiveness of rofecoxib versus naproxen in the treatment of osteoarthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 539–46.
26. Berenson A. Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officials. *New York Times.* 2005 Apr 24.
27. Ross JS, Hill KP, Egilman DS, *et al.* Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; 299: 1800–2.
28. Jørgensen AW, Jørgensen KJ, Gøtzsche PC. Unbalanced reporting of benefits and harms in abstracts on rofecoxib. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010; 66: 341–7.
29. Grant B. Merck published fake journal. *The Scientist.* 2009. Available online at: <http://www.thescientist.com/blog/display/55671> (accessed 23 June 2009).
30. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ.* 2007; 334: 1250–1.
31. Psaty BM, Furberg CD. COX-2 inhibitors – lessons in drug safety. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1133–5.
32. Waxman HA. The lessons of Vioxx – drug safety and sales. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2576–8.
33. Waxman HA. *The marketing of Vioxx to physicians. Memorandum.* Congress of the United States. 2005 May 5.
34. Frazier KC. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1420.
35. Waxman HA. The lessons of Vioxx. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1420–1.
36. Kim PS, Reicin AS. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2875–6.
37. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, *et al.* Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1092–102.
38. Nissen SE. Adverse cardiovascular effects of rofecoxib. *N Engl J Med.* 2006; 355: 203–4.
39. Correction. *N Engl J Med.* 2006; 355: 221.
40. Topol E. Rofecoxib, Merck, and the FDA. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2877–8.
41. Psaty BM, Kronmal RA. Reporting mortality findings in trials of rofecoxib for Alzheimer disease or cognitive impairment: a case study based on documents from rofecoxib litigation. *JAMA.* 2008; 299: 1813–17.
42. Madigan D, Sigelman DW, Mayer JW, *et al.* Under-reporting of cardiovascular events in the rofecoxib Alzheimer disease studies. *Am Heart J.* 2012; 164: 186–93.

43. Juhlin R. [MSD about Vioxx]. *Läkartidningen*. 2004; 46: 3720–1.
44. Whelton RS. Effects of excessive CEO pay on U.S. society. Available online at: <http://www.svsu.edu/emplibray/Whelton%20article.pdf> (accessed 6 November 2007).
45. Department of Justice. *U.S. pharmaceutical company Merck Sharp & Dohme sentenced in connection with unlawful promotion of Vioxx*. 2012 April 19.
46. Charatan F. 94% of patients suing Merck over rofecoxib agree to terms. *BMJ*. 2008; 336: 580–1.
47. Berenson A. Merck agrees to settle Vioxx suits for \$4.85 billion. *New York Times*. 2007 Nov 9.



# O fraudulento ensaio celecoxibe e outras mentiras

*Não se pode esperar que as empresas desempenhem o papel de juiz e de júri, e existe um risco real de fraude.*

*Prescrire Internacional, sobre o estudo CLASS<sup>1</sup>*

A empresa Pharmacia, comprada mais tarde pela Pfizer, publicou um grande ensaio, chamado CLASS,<sup>2</sup> de celecoxibe (Celebrex) no *Journal of the American Medical Association* (JAMA) em 2000, o qual era fraudulento. Todos os autores do estudo eram funcionários ou consultores remunerados da empresa, e oito escolas de medicina dos EUA tinham contribuído com autores.<sup>3</sup>

De acordo com o artigo, o celecoxibe resultou em menos úlceras estomacais quando comparado com diclofenaco e ibuprofeno, e dois *experts* clínicos escreveram um editorial favorável no *JAMA*.<sup>4</sup> Um dos editores ficou furioso mais tarde quando escutou – devido a sua adesão a um comitê consultivo da FDA – que não era um ensaio, mas sim dois ensaios juntos para parecerem um só e que os ensaios decorreram por 12 e 15 meses, não por seis meses conforme foi afirmado no *JAMA*.

Os protocolos para os dois ensaios diferiam bastante do artigo publicado em termos de delineamento, desfechos e duração do acompanhamento da análise, sendo que a vantagem do celecoxibe desapareceu quando as análises especificadas por protocolo foram executadas por pesquisadores independentes.<sup>5</sup>

As pessoas na empresa sabiam bem o que estavam fazendo. Em um *e-mail*, um diretor médico associado da Pharmacia menosprezou a maneira como o estudo estava sendo apresentado como “mensagem de dados”, por “nenhuma outra razão do que parecer melhor do que é”.<sup>6</sup> Em outro *e-mail*, um diretor médico da Pfizer descreveu-o como “escolha manual dos dados” mesmo quando funcionários estavam publicamente vangloriando-se do sucesso do estudo. Documentos internos mostram um plano de como a empresa podia apresentar achados indesejados: “Pior caso: temos que atacar o

delineamento do ensaio se não observarmos os resultados que queremos... Se não existirem outros desfechos, também precisamos elaborar uma estratégia para fornecer os dados.” Um *slide* propunha explicar maus resultados como “problemas estatísticos”.

O comitê consultivo da FDA concluiu que, com base nos dados completos, o celecoxibe não apresentava qualquer vantagem na redução de complicações por úlcera sobre os dois medicamentos antigos, muito mais baratos. O revisor estatístico da FDA explicou por que os argumentos da empresa para a análise de seis meses eram obviamente inválidos.<sup>7</sup> Uma reunião de comitê em 2005 também foi esclarecedora. Todos os 32 participantes consideraram que o celecoxibe, o rofecoxibe e o valdecoxibe aumentam o risco de eventos cardiovasculares.<sup>8</sup>

Entretanto, as agências de medicamentos continuaram a se arrastar e a minimizar os fatos. Por exemplo, a agência dinamarquesa de medicamentos mudou sua informação de produto para etoricoxibe (Arcoxia, um produto da Merck) uma semana após a reunião da FDA, de modo que passou a dizer que “Estudos clínicos sugerem que o grupo de inibidores seletivos de COX-2 talvez esteja associado a um risco de eventos tromboembólicos.” De jeito nenhum! Os termos *sugerem*, *talvez* e *associado com* documentam como é difícil que as agências de medicamentos reconheçam os danos dos medicamentos que aprovaram. Eis uma versão honesta: estudos clínicos *mostraram* que o grupo de inibidores seletivos de COX-2 *aumenta* eventos tromboembólicos. Observe que deixei de fora *um risco de*. Quando foi mostrado que houve dano em ensaios randomizados, não é um risco de dano, é um dano real. Não falamos sobre a chance de benefício, falamos sobre benefício e, conseqüentemente, também precisamos falar sobre danos. É muito característico que reguladores e indústria usem linguagem diferente para o que agrada e para o que não agrada.

A Merck Denmark deve ter saudado essa declaração dúbia, pois sua carta a médicos dinamarqueses cinco dias mais tarde dizia que “inibidores seletivos de COX-2 possivelmente podem estar associados a um risco de eventos tromboembólicos”. Meu Deus! A Merck tinha recém matado mais de 100 mil pacientes com Vioxx, mas nem mesmo nessa ocasião admite a comprovada relação de causa-efeito; porém, disse que esses medicamentos estão possivelmente *associados a um risco*. Minimizar fatos indesejados três vezes em apenas cinco palavras é um feito e tanto.

Em 2002, uma metanálise patrocinada pela Pfizer foi publicada no *British Medical Journal* (BMJ)<sup>9</sup> e mostrou como é arriscado colaborar com a indústria, mesmo para um estatístico habilidoso que fez muitos trabalhos bons para a Colaboração Cochrane. O artigo surpreendeu muitos de seus colegas da Cochrane quando saiu. Ele afirmava que o celecoxibe leva a menos eventos gastrointestinais graves, e o resumo mencionava apenas o benefício relativo, não o benefício absoluto, que era muito mais modesto. Os autores incluíram apenas os dados enganosos de seis meses para o ensaio CLASS, que era de longe o maior. O mais estranho, entretanto, era que, embora os eventos gastrointestinais fossem descritos em detalhe ao longo de diversas páginas, incluindo muitos gráficos, não havia *qualquer dado sobre trombose*, o que torna a revisão completamente sem valor.

Os autores, um dos quais da Pfizer, explicaram que a revisão limitou-se a avaliar apenas a segurança para o trato gastrointestinal superior, com a desculpa de que os ensaios não relataram trombozes. Essa desculpa é patética. É irresponsável não relatar o número de trombozes, visto que é o dano mais importante dos inibidores de COX-2. Além disso, os clínicos são obrigados a relatar imediatamente todos os eventos adversos graves à empresa; isso significa que a empresa devia ter dados sobre trombozes, quer preferisse esquecê-los ou não. De fato, foram relatadas trombozes no ensaio CLASS e, mesmo usando apenas os dados enganosos de seis meses, havia 4,3% de eventos adversos graves com celecoxibe e 4,2% com os outros dois medicamentos, isto é, nenhuma vantagem para celecoxibe.<sup>2</sup>

As manipulações compensaram, como sempre. Cerca de 30 mil reimpressões foram adquiridas do editor e, menos de dois anos após sua publicação, o ensaio CLASS já havia sido citado 169 vezes, e as vendas aumentaram de 2,6 bilhões de dólares para 3,1 bilhões de dólares em apenas um ano.<sup>5</sup> A fraude no *JAMA*, que foi propagada em muitas metanálises, deve ter valido bilhões de dólares para a empresa.

A decisão de relatar apenas dados para os primeiros seis meses foi tomada *post hoc* enquanto o ensaio estava ocorrendo. Portanto, a empresa poderia ter tido conhecimento de antemão de que não relatar os dados completos beneficiaria o medicamento. Em resposta às críticas, os autores escreveram que sua decisão “foi tomada antes que o ensaio tivesse sido concluído”.<sup>10</sup> Essa explicação cheira mal. Tenho certeza de que se a Pharmacia/Pfizer (os outros dois autores da metanálise não estavam envolvidos com o

ensaio, embora digam “nós” em sua resposta) tivesse tomado essa decisão anteriormente, durante a execução do ensaio, a empresa teria nos dito. E se tivessem tomado a decisão sem examinar os dados, teriam nos dito também, pois isso teria fortalecido sua credibilidade. Outro problema era que, no ensaio CLASS, os eventos adversos só eram registrados se ocorressem dentro de 48 horas após interromper o uso do medicamento no caso de um paciente que tenha sido desligado por causa de danos. Essa conduta experimental incrivelmente ruim significa que a empresa pode ter perdido muitos casos de infarto do miocárdio e outras trombozes com celecoxibe.

As mentiras continuaram. Um vice-presidente para pesquisa clínica da Pharmacia nos Estados Unidos declarou, em 2002, que as análises e os desfechos eram pré-especificados e que o CLASS era um estudo único.<sup>11</sup> As mentiras foram rejeitadas energicamente por pesquisadores independentes, os quais observaram que também no estudo da Pharmacia feito após o CLASS, o estudo SUCCESS-1, a empresa tinha combinado resultados de protocolos diferentes com diferentes medicamentos de comparação.<sup>12</sup> As declarações da Pharmacia foram rejeitadas pelo revisor estatístico da FDA, o qual observou que *a empresa tinha conduzido pelo menos 34 análises de subgrupo que não foram pré-especificadas*, violando o protocolo do ensaio segundo o qual o desfecho primário deveria demonstrar uma diferença estatisticamente significativa antes que qualquer análise de subgrupo fosse executada.<sup>7,13</sup> Da mesma forma que ocorreu com o Vioxx, os ensaios dando a entender que não haveria risco para trombose descobriram seu caminho rumo aos periódicos de cardiologia, por exemplo, o *American Journal of Cardiology*.<sup>14</sup>

Muito depois, em 2009, a Pfizer usou estratagemas que negavam os problemas com seu medicamento. Financiou um ensaio em clínica-geral comparando o celecoxibe com outros anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), mas o financiamento estava oculto no convite para uma reunião de investigadores, que dizia que a universidade de Dundee patrocinava o ensaio.<sup>15</sup> Havia uma fase de duas semanas pré-tratamento antes da randomização, em que todos os pacientes receberiam celecoxibe, o que invalida o ensaio porque aqueles que não conseguem tolerar o medicamento não são randomizados. As informações fornecidas aos pacientes afirmavam que as evidências não eram conclusivas se o celecoxibe aumentava a doença cardíaca e os acidentes vasculares encefálicos. Essa mentira deveria ter feito o comitê de ética em pesquisa

rejeitar o ensaio. Tenho um sumário do produto de fevereiro de 2005 que menciona os problemas cardiovasculares e uma carta, da Pfizer aos médicos, que reconhece que o medicamento causa esses problemas, além de dizer que o celecoxibe não deveria ser usado em pacientes com doença cardíaca isquêmica ou doença cerebrovascular.

Além disso, em 2005, o Instituto Nacional do Câncer dos EUA publicou um ensaio de celecoxibe para prevenção de adenoma colorretal no *New England Journal of Medicine*, o qual foi interrompido de forma prematura por razões de segurança, pois o celecoxibe aumentava significativamente eventos cardiovasculares.<sup>16</sup> Uma metanálise conduzida por pesquisadores independentes usando dados da FDA mostrou, em 2006, que o celecoxibe dobra o número de ataques cardíacos em comparação com placebo.<sup>17</sup> Os autores contataram a Pfizer em busca de detalhes sobre seus ensaios, mas a Pfizer não forneceu nada.

Isso ilustra que a responsabilidade por realizar ensaios deveria ser retirada das empresas farmacêuticas. Deixamos que escapem impunes com suas fraudes e mentiras com muita facilidade. Quando a Merck retirou o Vioxx do mercado em 2004, a Pfizer agarrou a oportunidade imediatamente. No dia seguinte, a empresa escreveu a médicos dinamarqueses que o celecoxibe tinha sido usado em mais de 50 milhões de pessoas no mundo todo e que a empresa tinha revisado ensaios clínicos em mais de 400 mil pacientes (é o que escreveram; suponho que quiseram dizer 40 mil) e que isso não tinha resultado em qualquer sinal de aumento do risco de efeitos cardiovasculares colaterais por uso do celecoxibe. A multa para essa falsa informação impiedosa foi de 2 mil dólares.<sup>18</sup>

Cinquenta milhões de pessoas. Quantas mortes por trombose é isso? Usando o mesmo cálculo do rofecoxib (veja as p. 160-1), temos 75 mil mortes. Além disso, o celecoxibe matou muitos milhares de pacientes por causa de complicações de úlcera. E isso é apenas até 2004; o medicamento ainda está no mercado.

Isso é semelhante ao número estimado de mortes causadas por Vioxx. Imagino por que nossas agências de medicamentos não retiraram o celecoxibe e AINEs similarmente perigosos. No entanto, a agência dinamarquesa de medicamentos reagiu. Retirou o reembolso de celecoxibe e de medicamentos similares um mês depois que o Vioxx foi

retirado, o que salvou muitas vidas. Em comparação com 2003, o uso do celecoxibe em 2005 foi de apenas 10%, e em 2007 era 4%.

A Pfizer continuou a proteger seus medicamentos em vez de proteger a vida dos pacientes. Quatro dias antes que o reembolso desaparecesse, a empresa escreveu a todos os médicos dinamarqueses queixando-se de ter sido criado um dilema para os médicos e de ser um retrocesso para os pacientes, aos quais era negado acesso a medicamentos novos. A carta da Pfizer continha um formulário que os médicos poderiam usar para solicitar reembolso para pacientes individuais, e a empresa reservou uma linha telefônica separada pela qual os médicos poderiam ser aconselhados sobre o que fazer. A empresa também inseriu anúncios no *Journal of the Danish Medical Association* mostrando uma senhora idosa dançando sobre a mesa com o texto: “A vida é muito longa para sentir dor.” Reproduzi o anúncio em um artigo que publiquei no mesmo periódico e acrescentei: “e curta demais para morrer de infarto do miocárdio.”<sup>19</sup>

Além de retirar um medicamento do mercado, a retirada do reembolso é a ferramenta mais poderosa que as autoridades têm. O comitê que trata dessas decisões recebeu cartas notavelmente parecidas com reclamações de médicos do país inteiro, orquestradas pela empresa. Outro exemplo de prostitutas dos medicamentos.

A Pfizer ficou muito preocupada que sua fraude pudesse levar a muitos processos judiciais, e seus advogados ameaçaram não apenas o *JAMA*, mas diversos outros periódicos notáveis.<sup>20,21</sup> Foram feitas mais de 3 mil ações judiciais contra a Pfizer alegando que a empresa comercializava o celecoxibe e o valdecoxibe como se não causassem os efeitos adversos dos antigos AINEs.<sup>20</sup> A Pfizer emitiu intimações para ter acesso a todas as revisões por pares, manuscritos rejeitados e decisões editoriais sobre artigos submetidos ao *JAMA* referentes aos dois medicamentos. Obviamente, esses materiais inéditos não poderiam ter desempenhado qualquer papel na inacreditável conduta de comercialização da Pfizer, e o juiz anulou de forma adequada as intimações da Pfizer. Embora os revisores tenham anonimato garantido, a Pfizer pediu sua identidade. Imagino qual era a ideia. Processar os revisores ou ameaçá-los de outras maneiras, como por meio de seus superiores (veja o Cap. 19)?

A mentira habitual tomou novo rumo em 2012, quando os advogados dos investidores acusaram a Pfizer de ter destruído documentos sobre o desenvolvimento do celecoxibe e do valdecoxibe em má fé e de ter composto sua improbidade inicial ao fazer declarações falsas sobre a existência de bases de dados centralizadas.<sup>22</sup> A Pfizer negou a existência de bases de dados eletrônicas contendo milhões de arquivos sobre os medicamentos e argumentou que a existência das “*e-Rooms* era ficção da imaginação dos denunciantes.” Entretanto, funcionários da Pfizer reconheceram, mais tarde, a existência das salas e entregaram documentos armazenados eletronicamente. Os advogados também se queixaram de que a equipe de funcionários técnicos da Pfizer empreendeu “dois projetos de desmantelamento enquanto esse caso estava pendente”. Em resposta, o advogado da Pfizer formulou uma nova mentira ao dizer que “Jamais a Pfizer ludibriou denunciantes com relação à existência de bases de dados.”

## O MARKETING É PREJUDICIAL

Um estudo canadense mostrou que o bombardeio dos médicos com jargão de vendas sobre os inibidores de COX-2 declarando que os medicamentos têm menos efeitos gastrintestinais adversos que os AINEs antigos agravou o problema. As vendas totais de AINEs (incluindo celecoxibe e rofecoxibe) aumentaram e, enquanto mais pacientes eram tratados, a anterior tendência de declínio em hospitalização por hemorragia gastrintestinal transformou-se em *aumento*.<sup>23</sup>

Os inibidores de COX-2 são um exemplo perfeito de que a pesquisa e a comercialização fraudulentas são muito prejudiciais para pacientes e muito lucrativas para as empresas e que nossos periódicos mais prestigiados emprestam suas páginas ao logro. Um artigo de revisão sobre os coxibes de 2001 no *New England Journal of Medicine* era totalmente falho.<sup>24</sup> Os dois autores tinham laços financeiros com os fabricantes de Vioxx e Celebrex, e seu artigo era uma propaganda vergonhosa dos medicamentos a ponto de mencionar a vantagem não existente de Celebrex, o que a FDA tinha proibido a empresa de fazer.<sup>25</sup> Os graves danos dos dois medicamentos foram desconsiderados da maneira mais não acadêmica. Imagino quantos milhões de dólares o periódico ganhou vendendo reimpressões dessa revisão totalmente enganosa. No mesmo ano, ambos os medicamentos estavam entre os 10 medicamentos mais vendidos nos EUA.<sup>25</sup>

Não fosse pela força do *marketing*, os medicamentos novos não teriam razões para serem tão populares. O risco de tomar um medicamento novo é maior do que o risco de usar um antigo, pois leva algum tempo antes que os danos de novos medicamentos sejam conhecidos. Como um exemplo, o inibidor de COX-2 lumiracoxibe (Prexige, da Novartis) foi aprovado pela European Medicines Agency (EMA), em 2006, e retirado um ano mais tarde devido a graves problemas hepáticos, inclusive mortes. Nunca foi aprovado pela FDA.

Os AINEs são muito perigosos. Mesmo antes dos inibidores de COX-2, causamos mortes em uma escala terrível com AINEs. Estima-se que ocorram 3.700 mortes por ano no Reino Unido devido a complicações de úlcera péptica em usuários de AINEs,<sup>26</sup> correspondendo a cerca de 20 mil mortes a cada ano nos Estados Unidos. De acordo com isso, em 1999, foi estimado que mais de 16 mil norte-americanos morreram por

úlceras estomacal causada por AINEs, quase o mesmo número daqueles que morreram por Aids.<sup>27</sup> Isso torna os AINEs um dos grupos de medicamentos mais mortais (veja o Cap. 21 sobre mortes por medicamentos). A tragédia é que muitas dessas pessoas poderiam ter tido uma vida boa sem AINEs, mas o *marketing* seduziu os médicos para usarem AINEs para praticamente todo tipo de dor, ajudado por reumatologistas prostituídos. Uma jornalista escrevendo sobre Vioxx e Celebrex telefonou para uma sociedade nacional de reumatologistas dos EUA, em 2000, para falar com um *expert* que não fosse remunerado por nenhuma das empresas. Foi-lhe dito que não havia nenhum.<sup>27</sup>

As pessoas que dizem a verdade são punidas (veja também os Caps. 13 e 19). Em 2002, um boletim de medicamentos espanhol independente escreveu que as chamadas vantagens do celecoxibe e do rofecoxibe eram fraude científica.<sup>28</sup> A Merck entrou com processo, enquanto a Pfizer não, talvez porque entrar com uma ação levaria a um desfecho pior para a empresa. A Merck deturpou o veredicto do tribunal, que era que o artigo espanhol era exato, que refletia o debate sobre ética de publicações em pesquisa médica e ecoava as advertências da FDA à Merck a respeito de informação enganosa sobre os efeitos cardiovasculares adversos do rofecoxibe em materiais promocionais.<sup>29</sup>

A Merck declarou apenas seis meses antes de retirar o Vioxx que a “*MSD está totalmente comprometida com os padrões mais elevados de integridade científica, ética e proteção do bem-estar do paciente em nossa pesquisa. Temos uma tradição de parceria com lideranças na comunidade acadêmica de pesquisa.*”<sup>30</sup> Ótimo! Vamos ter um pouco mais de parcerias éticas como essas. Com frequência matam nossos pacientes enquanto os demais prosperam.

Talvez os criminosos devessem considerar algo similar para sua imagem: “*Estamos inteiramente comprometidos com os padrões mais elevados de integridade, ética e proteção do bem-estar dos cidadãos quando fornecemos narcóticos. Temos uma tradição de parceria com lideranças na polícia.*”

# REFERÊNCIAS

1. Celecoxib and the CLASS trial: data massaging by industry. *Prescrire International*. 2002; 11: 190–1.
2. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, *et al*. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long- term Arthritis Safety Study. *JAMA*. 2000; 284: 1247–55.
3. Okie S. Missing data on Celebrex. *Washington Post*. 2001 Aug 5.
4. Lichtenstein DR, Wolfe MM. COX- 2- Selective NSAIDs: new and improved? *JAMA*. 2000; 284: 1297–9.
5. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional non steroidal anti- inflammatory drugs? *BMJ*. 2002; 324: 1287–8.
6. Thomas K. In documents on pain drug Celebrex, signs of doubt and deception. *New York Times*. 2012 June 24.
7. Lu HL. *Statistical Reviewer Briefing Document for the Advisory Committee*. FDA. 2000; NDA20- 998.
8. FDA. Summary minutes, AAC & DSaRM. 2005 Feb 16–18. Available online at: <http://www.fda.gov/ohrms/ockets/ac/05/minutes/2005- 4090M1: Final.htm> (accessed February 2005).
9. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Efficacy, tolerability, and upper gastrointestinal safety of celecoxib for treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2002; 325: 619.
10. Deeks JJ, Smith LA, Bradley MD. Systematic review of celecoxib for osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *BMJ*. 2003; 326: 335–6.
11. Geis GS. Pharmacia’s response to editorial. *BMJ*. 2002; 325: 161–2.
12. Jüni P, Rutjes AWS, Dieppe P. Authors’ reply. *BMJ*. 2002; 325: 163–4.
13. Hrachovec JB, Mora M. Reporting of 6- month vs 12- month data in a clinical trial of celecoxib. *JAMA*. 2001; 286: 2398.
14. White WB, Faich G, Whelton A, *et al*. Comparison of thromboembolic events in patients treated with celecoxib, a cyclooxygenase- 2 specific inhibitor, versus ibuprofen or diclofenac. *Am J Cardiol*. 2002; 89: 425–30.
15. Andrade M. In clear sight. *BMJ*. 2009; 339: 538–40.
16. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, *et al*. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1071–80.
17. Caldwell B, Aldington S, Weatherall M, *et al*. Risk of cardiovascular events and celecoxib: a systematic review and meta- analysis. *J R Soc Med*. 2006; 99: 132–40.
18. Crone M. [Pfizer gets additional fine for illegal marketing]. *Berlingske*. 2004 Nov 16.
19. Gøtzsche PC. [COX- 2 inhibitors and other nonsteroidal, anti- inflammatory drugs – what future?] *Ugeskr Læger*. 2006; 168: 1972–3.
20. DeAngelis CD, Thornton JP. Preserving confidentiality in the peer review process. *JAMA*. 2008; 299: 1956.

21. Dyer C. Pfizer asks journal for comments made by peer reviewers. *BMJ*. 2008; 336: 575.
22. Feeley J, Van Voris B. Pfizer destroyed arthritis drugs' files, investors claim. Bloomberg. 2012 Nov 21. Available online at: [www.bloomberg.com/news/2012-11-21/pfizer-destroyed-arthritisdrugs-files-investors-claim.html](http://www.bloomberg.com/news/2012-11-21/pfizer-destroyed-arthritisdrugs-files-investors-claim.html) (accessed 10 July 2013).
23. Mamdani M, Juurlink DN, Kopp A, *et al*. Gastrointestinal bleeding after the introduction of COX 2 inhibitors: ecological study. *BMJ*. 2004; 328: 1415–6.
24. FitzGerald GA, Patrono C. The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase- 2. *N Engl J Med*. 2001; 345: 433–42.
25. Abramson J. *Overdo\$ed America*. New York: HarperCollins; 2004.
26. Blower AL, Brooks A, Fenn GC, *et al*. Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997; 11: 283–91.
27. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
28. Gibson L. Drug company sues Spanish bulletin over fraud claim. *BMJ*. 2004; 328: 188.
29. Laporte J- R. Merck Sharpe and Dohme versus Laporte. *Lancet*. 2004; 364: 416.
30. Honig P. Merck Sharp and Dohme versus Laporte. *Lancet*. 2004; 363: 1079–80.

**15**

# **Trocando medicamentos baratos por caros nos mesmos pacientes**

Os ensaios de sementeira seduzem os médicos para prescreverem medicamentos novos caros em vez de antigos baratos que são igualmente bons ou melhores (veja os Caps. 8 e 9). Os piores deles são delineados para persuadir os prescritores a desviarem os pacientes que já estão bem tratados com o medicamento antigo. Como os médicos são remunerados para cada paciente que desviam, essa propina perturba o raciocínio clínico.

## NOVO NORDISK DESVIA PACIENTES PARA INSULINA CARA

Às vezes, as campanhas para desviar pacientes são feitas sem a menor preocupação de disfarçar nem a mais fraca aparência de pesquisa. A insulina era obtida a partir do pâncreas de animais até a década de 1980, quando insulina humana biossintética começou a substituir as insulinas animais, com importantes implicações para o suprimento, mas nenhuma vantagem clínica.<sup>1</sup> Para superar esse problema de comercialização, foram lançadas as primeiras campanhas de desvio para insulina no mundo. Em 2006, a Novo Nordisk pagou assistentes de médicos e uma rede de farmácias para desviarem pacientes diabéticos para os novos produtos de insulina de alto preço da empresa. O gerente distrital da Novo escreveu aos vendedores:<sup>2</sup>

*Nossa meta é 50 ou mais receitas por semana para cada território... Se não estiver alcançando essa meta, pergunte a si mesmo se aqueles médicos com quem você mantém uma ótima relação estão sendo justos com você. Mantenha-os sensibilizados o tempo todo, amostras, almoços, jantares, programas e orientações que você forneceu ou pagou e feche negócio! Você consegue!”*

Ações como essas são ilícitas, pois estatutos federais antipropina proíbem as empresas farmacêuticas de oferecer incentivos financeiros a médicos ou farmacêuticos para promover ou recompensar a prescrição de determinados medicamentos, mas os crimes são muito bem-sucedidos. Enquanto as vendas de insulina da Novo aumentaram 364%, as vendas da Eli Lilly aumentaram apenas 13%. Os profissionais de saúde advertiram que os desvios para tipos de insulina mais novos e que agem mais rápido poderiam ser perigosos e até mesmo letais se os pacientes não estivessem cuidadosamente informados. Nem sempre esse era o caso. Alguns pacientes ficaram sabendo dos desvios quando pegaram os remédios novos em uma farmácia.<sup>2</sup>

Outra campanha de desvio começou quando a insulina humana foi substituída por análogos de insulina geneticamente modificados a um custo muito maior.<sup>1</sup> Relatórios da empresa para 2010 mostram que a insulina glargina, o análogo de maior sucesso, ajudou a Sanofi-Aventis com vendas de insulina em torno de 5,1 bilhões de dólares, em comparação com 4,7 bilhões para a Novo e 3,1 bilhões para a Eli Lilly. Entretanto, os

análogos de insulina oferecem pouco benefício para a maioria das pessoas com diabetes do tipo 2, exceto aquelas que sofrem de hipoglicemia preocupante.<sup>1</sup>

Em 2012, um artigo no *British Medical Journal* (BMJ) descreveu que a Novo tinha recrutado quase 360 mil pacientes para “estudos” questionáveis.<sup>3</sup> A maioria dos estudos foi executada em países de renda média ou baixa, embora os pacientes pudessem ter dificuldade para adquirir a insulina mais cara. Na Índia, a insulina nova era nove vezes mais cara do que a insulina humana mais barata. Um dos estudos não tinha um braço-controle nem uma pergunta bem-definida e seus resultados eram altamente implausíveis, pois quase ninguém relatou hipocalcemia. É evidente, se quisermos saber algo sobre a nova insulina, não há necessidade de centenas de milhares de pacientes, mas de um grupo de comparação que receba a insulina antiga. Alguns dos “resultados” da Novo foram publicados, mas com subanálises selecionadas com desfechos positivos e com coautores ou apoio à escrita da empresa.<sup>1</sup> Os médicos eram remunerados, o que poderia constituir propina. Todos prosperam enquanto os pacientes mais pobres pagam a conta, isso não chega nem perto a ser um exemplo das “parcerias éticas” entre indústria e médicos sobre as quais tanto escutamos.

## ASTRAZENECA DESVIA PACIENTES PARA SIMILAR CARO DE OMEPRAZOL

O poder do dinheiro para corromper o raciocínio dos médicos talvez seja mais bem ilustrado pelos estereoisômeros. De modo geral, apenas uma das duas metades, que são imagens espelhadas uma da outra, é ativa, mas quando a patente expira, a empresa pode patentear a metade ativa, um truque chamado *evergreening* (tornar perene), ou “similar”. Nossas leis de patente são realmente estranhas, pois permitem isso, o que beneficia apenas a empresa, sem haver qualquer ganho para a sociedade.

O inibidor de bomba de próton omeprazol (Losec, Prilosec), usado para úlceras de estômago e condições relacionadas, era o medicamento mais vendido no mundo no fim da década de 1990. Quando a patente expirou em 2001, a AstraZeneca tinha extraído a metade mais ativa, que tem seu próprio nome químico, esomeprazol (Nexium). As versões genéricas do omeprazol estavam prontas para entrar no mercado a um preço muito mais baixo do que o Losec e, em um mundo racional, todos os pacientes seriam tratados agora com uma versão barata do omeprazol. Isso não aconteceu. A AstraZeneca usou métodos ilegais para manter os concorrentes longe,<sup>4</sup> abusou de sua posição dominante no mercado; mentiu para advogados de patente, escritórios de patente e tribunais em diversos países sobre a data em que o omeprazol tinha recebido autorização para comercialização; substituiu uma formulação em cápsula do medicamento por pastilhas e retirou a autorização da cápsula, o que impossibilitou os fabricantes de medicamentos genéricos de comercializá-las.

A AstraZeneca produziu ensaios falhos que alegavam demonstrar que o Nexium era ligeiramente melhor do que Losec. Em vez de comparar doses equivalentes, a AstraZeneca comparou Nexium 40 mg com Losec 20 mg, sendo a primeira uma dose muito mais alta.<sup>5</sup> É bizarro “provar” que algo é melhor do que ele mesmo. Se eu beber quatro cervejas em vez de uma, minha capacidade mental irá se deteriorar mais, porém isso não significa que uma cerveja seja mais forte do que a outra. A AstraZeneca fez uma metanálise de três ensaios como este mostrando que mais pacientes com refluxo esofágico foram curados com a dose elevada do que com dose baixa depois de quatro semanas.<sup>5</sup> O resultado foi mostrado como um risco relativo de 1,14, que não é informativo. Portanto, refiz a metanálise e encontrei uma diferença de risco de apenas

0,08. Assim, ao tratar 13 pacientes (= 1/0,08) com a dose elevada, um paciente a mais teria um efeito, a um custo que era cerca de 30 vezes mais alto.

Trinta vezes! Pareceria impossível fazer com que qualquer médico usasse um medicamento como esse, mas os médicos estão dispostos a fazer quase qualquer coisa, não importa quão estúpida seja, enquanto dizem que a informação que obtêm da indústria de medicamento é valiosa para eles (veja o Cap. 9). O violento ataque da AstraZeneca ao bom-senso funcionou, ajudado por uma série de técnicas de *marketing* desonesto a custo extremamente elevado; a empresa usou 500 milhões de dólares nos EUA para sua campanha em apenas um ano.<sup>6</sup> *Quinhentos milhões de dólares por vender um medicamento que era 30 vezes mais caro do que um medicamento que continha a mesma substância ativa.* Que desperdício.

Na Alemanha, a AstraZeneca lançou ensaios de sementeira e um quarto de todos os profissionais participaram da farsa e foram remunerados por iniciar pacientes no Nexium e fazer uma anotação de como foi.<sup>7</sup>

Os ensaios de sementeira aumentaram o orçamento alemão do medicamento em 1 bilhão de euros em 2008.<sup>8</sup> As empresas remuneraram os médicos em mil euros por paciente; os pacientes não fornecem consentimento informado, e as empresas de seguro-saúde pagam pelos medicamentos. Isso parece pagamento de propina, mas, na Alemanha, o suborno dos médicos é legal se eles trabalharem em consultório privado.<sup>9</sup> Os médicos autônomos (cerca de um terço de todos os médicos) que aceitam até 10 mil euros das empresas de medicamento em dinheiro vivo – ou presentes como computadores, equipamento ou até mesmo férias – não enfrentarão acusações de corrupção. A Suprema Corte da Alemanha decidiu, em 2012, que as empresas de medicamento tampouco podem ser penalizadas ao remunerarem médicos autônomos alemães para prescreverem seus medicamentos. O caso que levou ao veredicto envolveu um vendedor de medicamento que pagava os médicos em dinheiro, atingindo uma propina de 5% sobre cada produto que prescrevessem. A empresa forneceu a explicação oficial de que o dinheiro era remuneração por realizar apresentações acadêmicas, mas esses seminários nunca ocorreram. Ainda mais assombroso, o diretor da Associação Médica Alemã, Frank Ulrich Montgomery, compartilhava da opinião do tribunal de que os direitos dos médicos de operarem em uma capacidade profissional independente deveriam ser protegidos. Acrescentou que a cobertura do caso pela mídia

era parte de uma agenda mais ampla nos bastidores para manchar a reputação dos médicos. Duvido que a mídia seja melhor em manchar a reputação dos médicos do que os próprios médicos.

A AstraZeneca também foi “criativa” na Dinamarca, vendendo Losec aos hospitais por apenas 1% do preço, enquanto os pacientes tinham que pagar o preço cheio quando saíam do hospital. A empresa usou o mesmo truque com o Nexium, que era vendido por 2% do preço. Por causa desses truques, os hospitais agora são obrigados a usar o mesmo medicamento que seria preferido fora do hospital.

Há alguns anos, discuti sobre medicamentos para úlcera com um importante gastroenterologista em uma reunião. Ele acreditava firmemente que o Nexium era um medicamento melhor do que o Losec e, portanto, usava Nexium. Não consigo entender isso. Meus colegas são bobos ou corruptos? Não consigo enxergar outras possibilidades. Cerca da metade daqueles em tratamento com inibidores de bomba de próton não tem qualquer indicação apropriada,<sup>10</sup> e a despesa com esses medicamentos era de 10 bilhões de euros no mundo em 2006. É difícil que os pacientes parem, pois o uso dos medicamentos perturba a homeostase hormonal. Isso resulta em uma produção excessiva de hormônios neutralizadores, o que pode causar sintomas gástricos severos se o tratamento for interrompido de forma abrupta.<sup>11</sup>

O fenômeno do rebote é um problema com muitos de nossos medicamentos e com frequência é mal-interpretado para significar que os pacientes precisam aumentar a dose ou tomar o medicamento para sempre, embora uma opção muito melhor seria diminuir o medicamento de forma lenta ou tomá-lo apenas intermitentemente, se tiver azia, por exemplo. O fenômeno do rebote é a razão pela qual temos uma epidemia de pílulas da felicidade (veja o Cap. 17).

A Pfizer forneceu o exemplo mais bizarro de similar. O Aricept (donepezil) era o maior no lucrativo mercado para a doença de Alzheimer, com mais de 2 bilhões de dólares em vendas anuais nos EUA apenas.<sup>12</sup> Quatro meses antes da expiração da patente, a FDA aprovou uma nova dose, donepezil 23 mg, cuja patente seria protegida por mais três anos, enquanto as doses antigas de 5 e 10 mg não o eram. A propaganda era direcionada para pacientes e continha afirmativas não verdadeiras, mas a trama funcionou.

Seria esperado que as pessoas fossem suficientemente inteligentes para tomar 20 ou 25 mg do medicamento para economizar dinheiro, mas não. E a FDA falhou outra vez. Seus próprios revisores e estatísticos médicos recomendaram contra a aprovação, pois a dose de 23 mg não produzia um benefício clinicamente significativo, enquanto causavamais eventos adversos significativos, em especial o vômito prolongado. Os revisores acrescentaram que os eventos adversos poderiam levar a pneumonia, significativo sangramento gastrointestinal, ruptura esofágica e morte.<sup>13</sup> Isso não impressionou o diretor da divisão de neurologia da FDA, Russel Katz, que ignorou seus cientistas.

Tenho que usar uma linguagem forte agora. Que diabos está acontecendo? Sabemos que as grandes empresas farmacêuticas são malignas,<sup>14</sup> mas e quanto às nossas agências de medicamentos? Por que ficam do lado das empresas farmacêuticas malignas e fraudulentas?

# REFERÊNCIAS

1. Gale EAM. Post- marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*. 2012; 344: e3974.
2. Harris G, Pear R. Drug maker's efforts to compete in lucrative insulin market are under scrutiny. *New York Times*. 2006 Jan 28.
3. Yudkin JS. Post- marketing observational trials and catastrophic health expenditure. *BMJ*. 2012; 344: e3987.
4. Hawkes N. AstraZeneca must pay €52.5m fine for anticompetitive tactics, rules European court. *BMJ*. 2012; 345: e8396.
5. Edwards SJ, Lind T, Lundell L. Systematic review of proton pump inhibitors for the acute treatment of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001; 15: 1729–36.
6. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
7. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburg: Rowohlt Verlag 2007.
8. Tuffs A. Germany sees rise in post- marketing studies. *BMJ*. 2009; 339: b4199.
9. Hyde R. German doctors free to take cash from drug firms. *Lancet*. 2012; 380: 551.
10. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. *BMJ*. 2008; 336: 2–3.
11. McKay AB. Overprescribing PPIs. *BMJ*. 2008; 336: 109.
12. Schwartz LM, Woloshin S. How the FDA forgot the evidence: the case of donepezil 23 mg. *BMJ*. 2012; 344: e1086.
13. Lenzer J. FDA is criticised for licensing high dose donepezil. *BMJ*. 2011; 342: d3270.
14. Goldacre B. *Bad Pharma*. London: Fourth Estate; 2012.

## A glicose sanguínea estava bem, mas os pacientes morreram

*A história da rosiglitazona é uma história de morte, ganância e corrupção... A confiança entre médico e paciente, pesquisador e participante ou autor e editor é solapada quando os fundamentos sobre os quais as evidências são construídas são tratados com um desprezo tão informal.*

*Editorial, The Lancet<sup>1</sup>*

A Food and Drug Administration (FDA) aprovou a rosiglitazona (Avandia) em 1999, embora houvesse mais eventos trombóticos do coração com o medicamento do que com placebo ou com outros medicamentos com os quais foi comparado (risco relativo 1,8, 95% de intervalo de confiança 0,9 a 3,6).<sup>2</sup>

O revisor da FDA havia ajustado a análise considerando o tempo em uso do medicamento, o que reduziu o risco relativo para 1,1. Entretanto, conforme estava indicado na bula, o medicamento aumentava o colesterol LDL em 19%, o que explica seu efeito prejudicial ao coração. O medicamento redutor de colesterol ezetimiba foi aprovado em 2002 com base em uma redução entre 15 e 18% no colesterol LDL, presumindo-se que conferia benefícios cardiovasculares. Assim, reduzir o colesterol LDL em 15 a 18% *sem* evidências de benefício clínico levou à aprovação do medicamento em um caso, enquanto um aumento na mesma quantidade *com* evidências clínicas de dano não levou a FDA a rejeitar a rosiglitazona. Isso ilustra outra vez as falhas das agências de medicamentos em proteger a saúde pública.

Na Europa, a European Medicines Agency (EMA) ficou tão preocupada que rejeitou o medicamento, apenas para aprová-lo um ano depois, apesar de não haver qualquer evidência nova. Não está claro por que, mas Silvio Garattini estava no comitê da EMA

e descreveu como as empresas promovem líderes de opinião remunerados que fazem apresentações favoráveis em reuniões do comitê.<sup>3</sup>

Um membro do comitê disse ao *British Medical Journal* (BMJ) que tinha sido contatado por membros respeitados da comunidade relacionada ao diabetes, que o incitaram a aprovar o “medicamento maravilhoso”. Garattini era da opinião de que não havia qualquer necessidade para o medicamento, pois já havia muitos que eram mais ou menos o mesmo.<sup>3</sup> Ele explicou que os ensaios de longa duração exigidos depois da aprovação de comercialização eram altamente benéficos para as empresas, as quais têm todos os motivos do mundo para serem tão lentas com os ensaios. Eles foram tão demorados a ponto de a patente do medicamento já ter expirado quando os maus resultados chegaram. Uma estratégia ainda melhor era ignorar as queixas e, de fato, apenas cerca de um terço das solicitações da FDA para estudos pós-comercialização são realizadas.<sup>3</sup>

Em 1999, a empresa, na época conhecida como SmithKline Beecham, concluiu um ensaio que encontrou mais problemas cardíacos com rosiglitazona do que com pioglitazona, mas, de acordo com um *e-mail* interno, “Esses dados não deveriam ser divulgados para ninguém fora da GSK.”<sup>3,4</sup> Em vez de publicar os resultados, a empresa passou os 11 anos seguintes tentando encobri-los.<sup>4</sup> Mary Anne Rhyne, porta-voz da GlaxoSmithKline, disse que a empresa não tinha fornecido os resultados de seu estudo porque eles “não contribuíam com nenhuma informação significativa nova”.<sup>4</sup> Aparentemente contribuíam, também para a Glaxo, pois os resultados fizeram a empresa decidir ser contra comparações adicionais!

Em 2004, a Organização Mundial da Saúde (OMS) enviou à Glaxo um alerta sobre eventos cardíacos, e a empresa realizou uma metanálise que confirmou isso, tendo enviado-a à FDA e à EMA em 2006. Entretanto, nenhuma das agências tornou os achados públicos por causa da natureza privativa de resultados de ensaios de empresas.<sup>3</sup> Essa interpretação absurda de posse de dados e resultados não apenas é muito antiética, mas também é errônea, pois viola os princípios fundamentais sobre os quais a União Europeia está fundada (veja o Cap. 11).<sup>5</sup> Porém, enquanto permitirmos que os reguladores acreditem em seu próprio absurdo e coloquem os lucros à frente da sobrevivência de pacientes, estaremos também permitindo que as empresas “empurrem o medicamento agressivamente, esperando ganhar um bilhão de dólares antes que

alguém descubra”, como expressou o ex-editor do *New England Journal of Medicine*, Jerome Kassirer.<sup>6</sup> A rosiglitazona era o segundo medicamento mais vendido da Glaxo, cerca de 3 bilhões de dólares ao ano,<sup>3</sup> e a Glaxo comportou-se como traficante de drogas na rua, pois poderia ter informado o público sobre os perigos com seu medicamento, mas não o fez.

Em 2006, a Glaxo enviou uma análise atualizada à FDA com cinco ensaios adicionais confirmando o dano, porém, outra vez, a FDA não avisou os pacientes nem os médicos.<sup>2</sup> Talvez a FDA tenha sido enganada por um estudo observacional que a Glaxo também tinha submetido, executado por um vendedor comercial, que não mostrou qualquer incremento no risco. Entretanto, a Glaxo havia cuidadosamente evitado relatar à FDA o que esse estudo tinha mostrado quando a rosiglitazona foi comparada com a pioglitazona. Essa comparação demonstrou que a rosiglitazona levava a mais hospitalizações com infarto do miocárdio do que a pioglitazona.<sup>2</sup> Acredito que a omissão seja improbidade científica, dado que a Glaxo já sabia que a pioglitazona é um medicamento melhor.

Nesse momento, a rosiglitazona era o medicamento para diabetes mais vendido no mundo, mas, em 2007, foi um pandemônio para a Glaxo. Como parte de um acordo legal relacionado à fraude da empresa com paroxetina (veja o Cap. 18),<sup>3,7</sup> foi requerido à Glaxo que postasse os resultados de seus ensaios clínicos em um *website*. Isso permitiu que os pesquisadores independentes Steven Nissen e Kathy Wolski examinassem mais de perto a rosiglitazona. Sua metanálise de 2007 com 42 ensaios, 27 dos quais eram inéditos, mostrou que o medicamento causa infarto do miocárdio e morte cardiovascular.<sup>5,8,9</sup>

Os medicamentos para diabetes devem reduzir a mortalidade cardiovascular, não aumentá-la, mas, como foi apontado, a chocante notícia não era novidade para a Glaxo.<sup>10</sup> A empresa sabia disso há oito anos, porém não tinha avisado as autoridades reguladoras nem o público. Três anos mais tarde, o Comitê de Finanças do Senado dos EUA divulgou uma investigação de 334 páginas sobre a rosiglitazona e a Glaxo, mencionando *e-mails* e documentos internos que oferecem um raro *insight* sobre a conduta de uma importante empresa farmacêutica.<sup>9</sup>

Nissen e Wolski submeteram sua metanálise ao *New England Journal of Medicine* no dia 1º de maio de 2007. O manuscrito foi enviado para revisão por pares e, apenas dois dias depois da submissão, um revisor acadêmico quebrou as regras e enviou o manuscrito para a Glaxo.<sup>9</sup> Apesar de sua natureza confidencial, a Glaxo enviou o manuscrito para mais de 40 cientistas e executivos nos níveis mais elevados da empresa.<sup>11</sup> Em 8 de maio, o chefe de pesquisa da Glaxo admitiu internamente que a FDA e a própria empresa tinham chegado a conclusões semelhantes sobre o risco aumentado com rosiglitazona, como fez a metanálise submetida.<sup>11</sup> Contudo, no dia seguinte, a Glaxo tinha suas mentiras-chave prontas, as quais denominaram de “mensagens-chave”, dizendo que a metanálise estava embasada em evidências incompletas e que a empresa discordava fortemente de suas conclusões.

Já em 10 de maio, quatro cientistas e executivos da Glaxo encontraram-se com Steven Nissen depois de terem solicitado a reunião.<sup>9</sup> Como a Glaxo havia ameaçado John Buse (veja o Cap. 19), Nissen gravou secretamente a reunião. Por causa da metanálise de Nissen, a Glaxo tinha decidido quebrar o cegamento dos dados coletados sobre seu ensaio RECORD em andamento, o qual a EMA tinha exigido que a empresa realizasse devido a preocupações com segurança cardiovascular quando aprovou o medicamento em 2000.<sup>3</sup> Um *e-mail* interno sugeria que se o comitê acadêmico consultivo independente para o ensaio não concordasse em publicar resultados intermediários, a empresa seguiria a linha de que “uma decisão havia sido tomada – aceite isso”.<sup>11</sup> A Glaxo convenceu o comitê consultivo de que deveria ser publicada uma análise intermediária, mas o comitê não sabia que a Glaxo já tinha quebrado o cegamento dos resultados duas semanas antes. Aparentemente, o comitê acreditou que era decisão dele quebrar o cegamento do estudo e publicar.

Na reunião com Nissen, um executivo disse “Vamos supor que o RECORD fosse feito amanhã e a razão de risco fosse 1,12.”<sup>9</sup> Esse comentário foi feito quatro dias antes que a empresa declarasse que tinha quebrado o cegamento do ensaio e 14 dias antes que o comitê consultivo fosse solicitado a aprovar a quebra do cegamento. A razão de risco que foi publicada era mais ou menos idêntica, 1,11.

Financiados pela Glaxo, Philip Home *et al.* publicaram eletronicamente o que chamaram de “uma análise intermediária não planejada” no *New England Journal of Medicine* apenas duas semanas depois que Nissen e Wolski publicaram sua metanálise

no mesmo periódico em 14 de junho. A Glaxo conseguiu publicar um grande ensaio relatando 4.447 pacientes acompanhados durante quatro anos, apenas sete semanas depois que tinha ouvido sobre uma metanálise que ameaçava a sobrevivência de seu produto. Em comparação, pode demorar 5 ou 10 anos até que as empresas publiquem resultados dos quais não gostam, isso se os publicarem. As empresas certamente conseguem agir rápido no caso de uma emergência relacionada a medicamento.

O que fez o *New England Journal of Medicine* decidir publicar uma análise intermediária não planejada de um ensaio em andamento, publicá-la tão rapidamente e aceitá-la apesar de seu delineamento ruim (p. ex., os medicamentos do ensaio nunca foram cegados)? Um cientista da FDA, Thomas Marciniak, disse que a FDA teria achado o delineamento do ensaio inaceitável.<sup>3</sup> Minha impressão é que o periódico tem padrões muito mais baixos para ensaios da indústria do que para outros tipos de pesquisa e que permitia que sua integridade fosse corrompida pelas grandes empresas farmacêuticas para obter ganhos financeiros (veja também os Caps. 5, 6, 13 e 14).

Havia oito autores. Um era da Glaxo e os outros sete eram “consultores” na folha de pagamento da empresa.<sup>11</sup> Falaram sobre “circunstâncias excepcionais” (mas não especificaram que era o fato de um de seus colegas ter roubado o manuscrito de Nissen) que os motivaram a relatar achados intermediários não planejados e consideraram seus achados “inconclusivos”.<sup>12</sup> É inacreditável e escandaloso que o *New England Journal of Medicine* os deixasse escapar assim. Em lugar algum foi dito ao leitor quais eram as “circunstâncias excepcionais” e os editores não asseguraram que os autores as explicassem no artigo. Quando os resultados finais foram publicados no *Lancet* dois anos depois,<sup>13</sup> pareciam ser falsos.<sup>9</sup> A taxa de eventos para ataques cardíacos era de menos de um terço daquela observada em um ensaio similar com pioglitazona, e o artigo declarava que a rosiglitazona foi administrada durante 88% do acompanhamento, o que era matematicamente implausível, dadas outras informações sobre o ensaio.<sup>9</sup>

Desde a década de 1950, a FDA exigia que empresas farmacêuticas entregassem todos os relatos de caso de pacientes individuais de seus estudos. Isso permite reanalisar como cada caso foi codificado<sup>3</sup> e permitiu que Marciniak examinasse os detalhes dos dados do ensaio RECORD.<sup>3</sup> A EMA tinha aceitado os achados de que o risco de complicações era o mesmo, segundo a empresa, 14,5% para rosiglitazona e 14,4% para o comparador.<sup>3</sup> Entretanto, quando Marciniak estudou 549 relatos de caso,

encontrou muitos casos faltantes de problemas cardíacos que favoreciam a rosiglitazona em quatro para um.<sup>3,14</sup> Para um paciente havia 1.438 páginas e para a maioria de outros 4.500 pacientes havia várias centenas de páginas, tornando a revisão de todos os relatos de caso uma tarefa enorme.<sup>3</sup> Marciniak concluiu que os formulários de relato de caso são essenciais para compreender um estudo e descobriu que a rosiglitazona aumentou o risco cardiovascular no ensaio RECORD também,<sup>3</sup> em comparação com os resultados manipulados da Glaxo.

É muito importante que Marciniak tenha afirmado que “mesmo com decisão cegada, o encaminhamento tendencioso para decisão de casos e dados por pesquisadores não cegados e monitores locais pode levar a viés em taxas de eventos”:<sup>14</sup>

*Nunca é demais enfatizar a importância dessa afirmativa. O patrocinador tem acesso aos dados e sabe quem recebeu qual medicamento, e a seleção tendenciosa de “casos não claros” para revisão por um comitê independente é uma razão importante pela qual os ensaios da indústria não são dignos de crédito. (veja também o Cap. 5, p. 54)*

Graves suspeitas foram levantadas anteriormente. O editorial que acompanhava a publicação intermediária do ensaio RECORD mencionou que o ensaio tinha encontrado uma taxa de evento excepcionalmente baixa em uma população de alto risco de pacientes com diabetes e observou que a explicação mais provável era verificação incompleta de eventos.<sup>15</sup> Os editores também observaram que a rosiglitazona aumentou o risco de um ataque cardíaco no mesmo grau que estatinas redutoras de lipídeos diminuem o risco.

Entretanto, como sempre, a FDA queria diferente. De acordo com os documentos liberados pelo Senado, um funcionário superior da FDA, John Jenkins, diretor do escritório de novos medicamentos da agência, preferia continuar colocando os pacientes em risco. Argumentou internamente que a rosiglitazona deveria continuar no mercado e notificou a empresa sobre o debate interno da agência. De acordo com um depoimento fechado, um funcionário de alta hierarquia escreveu, depois que falou com Jenkins, que “está claro que o escritório de novos medicamentos está tentando encontrar uma linguagem em comum que satisfaça o escritório de segurança de medicamentos”. No depoimento, Rosemary Johann-Liang, ex-supervisora do escritório de segurança de

medicamentos, a qual saiu da FDA depois de ter sido punida por recomendar que os avisos sobre problemas cardíacos da rosiglitazona fossem fortalecidos, disse sobre as conversas de Jenkins com a GlaxoSmithKline que “Isso não deveria acontecer” e sugeriu que “As pessoas têm que decidir sobre a liderança na FDA”.

A rosiglitazona foi suspensa na Europa em setembro de 2010 enquanto o processo na FDA continuava a ser suspeito. Em julho de 2010, a FDA realizou uma nova reunião do comitê consultivo para decidir se o medicamento deveria continuar no mercado. Isso foi cinco meses após o relatório condenatório do Senado, mas não impediu os superiores na agência de cometerem mais delitos. Em um movimento sem precedentes, a FDA convidou para sua reunião mais pessoas que tinham sido envolvidas em um encontro semelhante em 2007, mas que não eram mais membros ativos de nenhum comitê.<sup>16</sup> A maioria dessas pessoas tinha votado por manter o medicamento no mercado em 2007 e sua adição à reunião de 2010 pesou na balança, de votar por uma retirada, para votar por mantê-lo no mercado, o que a FDA decidiu fazer.

O escândalo se disseminou. Em 2009, a Glaxo começou o ensaio TIDE, programado para terminar em 2015.<sup>10</sup> É antiético, pois compara a segurança cardiovascular de rosiglitazona e pioglitazona, embora a empresa soubesse que a rosiglitazona aumenta o risco de infarto do miocárdio em comparação com pioglitazona.<sup>10</sup> Além disso, a informação dada aos pacientes convidados a serem voluntários no ensaio era seriamente enganosa e, portanto, também antiética.<sup>17</sup> Como os médicos norte-americanos e europeus não estavam dispostos a registrar pacientes, a Glaxo explorou países em desenvolvimento,<sup>2</sup> mas, em 2010, o controlador de medicamentos da Índia interrompeu o ensaio. Dois funcionários de segurança da FDA também sugeriram interromper o ensaio, pois era antiético e explorador, e retirar a rosiglitazona do mercado, pois causa 500 ataques cardíacos e 300 casos de insuficiência cardíaca por mês nos EUA.<sup>11</sup> Inicialmente, nada foi feito, porém mais tarde a FDA paralisou o ensaio.<sup>17</sup>

No mesmo ano, a Glaxo teve a ousadia de dizer, em uma declaração ao BMJ, que o ensaio RECORD tinha mostrado que seu medicamento se comportava de forma similar aos demais medicamentos com os quais foi comparado.<sup>3</sup> A Glaxo também disse que um ensaio comparativo direto provaria que a rosiglitazona não aumenta o risco de infarto

do miocárdio e que as evidências sugerindo que o faz “não eram científicas”.<sup>18</sup> As mentiras da Glaxo são de outro mundo.

Em 2010, Steven Nissen publicou “The rise and fall of rosiglitazona”, um editorial *on-line* no *European Heart Journal*. O chefe de pesquisa e desenvolvimento da Glaxo, Moncef Slaoui, escreveu ao periódico que o editorial de Nissen era “cheio de representações imprecisas e especulação que recaem fora do reino do debate científico aceito. Discordamos fortemente de diversos pontos-chave no editorial, principalmente daqueles que insinuam improbidade por parte da GSK.”<sup>19</sup> Slaoui pediu ao periódico para retirar o editorial de seu *website* e para não imprimi-lo na edição em papel “até que o periódico investigasse essas alegações imprecisas e não substanciadas”. Quando o periódico não desistiu e publicou o editorial impresso, Slaoui disse que não houve “absolutamente qualquer tentativa de suprimir” o editorial. A Glaxo chamou a metanálise de Nissen de uma hipótese que não tinha sido confirmada por evidências mais recentes e consideravelmente mais robustas de estudos de desfechos cardiovasculares em longo prazo.<sup>20</sup> *Besteira total*. Uma metanálise de ensaios randomizados é a evidência mais fidedigna que temos e não é uma hipótese; fornece a prova definitiva. A Glaxo observou também que “a American Heart Association e o American College of Cardiology Foundation tinham dito que “existem dados insuficientes para apoiar a escolha de pioglitazona em vez de rosiglitazona”.” Se isso for verdadeiro, apenas mostra o quão corruptas essas organizações são. Eles deveriam ser os mais interessados quando um medicamento causa ataques cardíacos.

Então, o que a FDA *fez* quando não quis diminuir o número de mortes entre pacientes com diabetes ao retirar o medicamento do mercado, como na Europa? Emitiu advertências sem sentido, uma tapeação-padrão.<sup>21</sup> Ela declarou que a rosiglitazona deveria ser usada apenas em pacientes que já estão sendo tratados com o medicamento e naqueles pacientes cujo açúcar no sangue não possa ser controlado com outros medicamentos e que, após consultar seu profissional de saúde, não desejem usar o pioglitazona.

Você consegue ver o que há de errado com essa orientação? Pelo menos quatro coisas. Primeiro, por que um paciente deveria continuar com um medicamento prejudicial apenas porque já está usando-o? Acho que os pacientes prefeririam um

medicamento menos prejudicial, pois você nunca sabe quando sofrerá um infarto do miocárdio.

Em segundo lugar, não usamos medicamentos para controlar o açúcar no sangue, mas para diminuir o risco de complicações do diabetes, como eventos cardiovasculares. Assim, pare de tomar o medicamento imediatamente, não importa o que a FDA diga!

Em terceiro lugar, como os endocrinologistas pensavam que fosse um medicamento maravilhoso, pode não ser uma boa ideia para o paciente consultar “seu profissional de saúde”. De fato, foi demonstrado que os médicos que recebem dinheiro dos fabricantes de rosiglitazona eram bem mais propensos a recomendarem o medicamento do que outros médicos, mesmo depois que a FDA tinha advertido sobre seus danos cardiovasculares.<sup>22</sup>

Em quarto lugar, que razão plausível poderia haver para que um paciente *não* quisesse usar pioglitazona quando esse medicamento parece ser mais seguro (veja a seguir)?

A teimosia da FDA é uma ameaça considerável à saúde pública. Em 2009, até mesmo os endocrinologistas fortemente sustentados pela indústria (veja o Cap. 8) tinham despertado e um grupo de consenso das associações de diabetes dos EUA e da União Europeia advertiram de forma unânime contra o uso de rosiglitazona.<sup>2</sup>

Esses eventos são tão bizarros que levantam questões incômodas. Alguém mais acima na hierarquia da FDA recebeu dinheiro da Glaxo em alguma conta bancária secreta ou em uma mala que não tenha deixado rastro? Considerando as enormes vendas de rosiglitazona, até mesmo 100 milhões de dólares em suborno seria uma ninharia. Não estou dizendo que isso aconteceu, mas se não, qual poderia então ser a explicação para essa série de eventos implausíveis? Recompensas futuras?

A bizarrice nem mesmo termina aí. O risco de infarto do miocárdio com rosiglitazona parece ser aumentado em cerca de 80% e, em 2010, a FDA decidiu que os ensaios de medicamentos para diabetes deveriam mostrar que o risco de eventos cardiovasculares é claramente menor que 80%.<sup>23</sup> Possibilitar esse grau de risco permitido é incrível, em especial por usarmos medicamentos para diabetes para *diminuir* o risco cardiovascular, certamente não para permitir determinado *aumento*.

A assimetria e a falta de consistência na tomada de decisão regulatória são perigosas para os pacientes. Em 2007, havia um acordo quase unânime no comitê consultivo da FDA de que a rosiglitazona aumenta o risco cardiovascular, no entanto o comitê recomendou que o medicamento deveria permanecer no mercado. Se houvesse concordância quase unânime sobre danos quando o medicamento foi primeiramente submetido à aprovação para comercialização, dificilmente teria sido aprovado.<sup>24</sup>

Uma agência de medicamentos declarar que os benefícios de um medicamento compensam seus danos, o que escutamos o tempo todo quando os problemas se acumulam, também para a rosiglitazona em 2007,<sup>24</sup> é inútil. Não é fácil comparar benefícios e danos, pois não são medidos na mesma escala e nunca é explicitado como as agências chegam a conclusões graciosas. Essas conclusões – mais do que qualquer outra coisa – parecem ser declarações de conveniência com o objetivo de fazer a agência escapar e evitar perturbar seus amigos da indústria e seus aliados poderosos entre os políticos.

As advertências sem sentido da FDA sobre a rosiglitazona são típicas. Se você analisar o texto nas bulas, verá como muitas vezes é ilógico e de outro mundo. Durante muitos anos, fiz piada com o aviso geral de que um medicamento deve ser usado com cautela na gravidez. Como isso deve ser feito? Ou você usa um medicamento ou não. Guardei uma bula de 1998 de Janssen-Cilag da época em que meus filhos sofriam repetidamente de oxiúriase e a família inteira precisava de tratamento. Diz que o uso do mebendazol (Vermox) durante a gravidez e a amamentação deveria sempre ocorrer após consultar um médico porque nunca foi realizada experiência com o uso do medicamento sob essas circunstâncias. Grande conselho. O que exatamente o médico deveria fazer? Nesse caso, o médico era eu ou minha esposa, pois ambos somos médicos. Ela não estava grávida, mas se estivesse, preferiríamos viver com prurido anal em vez de correr um risco desconhecido de dar à luz um bebê malformado.

A pioglitazona causa insuficiência cardíaca, mas ainda está no mercado, pois acredita-se que seja mais segura do que rosiglitazona.<sup>11</sup> Entretanto, foram levantadas questões sérias sobre a condução do ensaio também para esse medicamento. Um grande ensaio, o estudo PROactive com 5.238 pacientes comparando a pioglitazona com placebo, não encontrou um benefício significativo ( $P = 0,10$ ) para seu desfecho primário, que era um desfecho composto de vários eventos cardiovasculares

adversos.<sup>25</sup> Esse era o resultado verdadeiro. O medicamento não funcionava. O protocolo do ensaio havia sido publicado e afirmava que esse desfecho foi escolhido porque o objetivo do estudo era avaliar os efeitos totais sobre doença macrovascular.<sup>26</sup> Entretanto, quando o ensaio foi publicado no *Lancet*, havia um desfecho composto adicional, que consistia de pacientes que morreram ou tiveram um ataque cardíaco ou acidente vascular encefálico não fatal e para o qual o P era 0,03. *Isso foi chamado de desfecho secundário principal, embora não existisse no protocolo.*

Diversos observadores comentaram sobre a discrepância e os autores, que incluíam duas pessoas dos patrocinadores, Eli Lilly e Takeda, defenderam-se dizendo que o novo desfecho composto foi introduzido no plano final de análise estatística, que foi liberado em maio de 2005 e enviado à FDA.<sup>27</sup> Também disseram que é legítimo modificar desfechos durante a condução de um estudo desde que haja concordância “antes de qualquer conhecimento de dados não cegados pelos realizadores do ensaio”. Por fim, afirmaram que o “Comitê Executivo PROactive não estava ciente de qualquer resultado do estudo antes do não cegamento oficial do estudo em 25 de maio de 2005.”

É importante ser o advogado do diabo aqui, pois sabemos que não podemos confiar em empresas farmacêuticas. As visitas finais para todos os pacientes foram concluídas em janeiro de 2005, quatro meses antes que o plano de análise fosse modificado e um novo desfecho fosse inventado. Ambas as empresas estavam representadas no comitê consultivo e em seu comitê executivo. Além disso, as declarações na defesa dos autores foram cuidadosamente elaboradas, como se tivessem sido acordadas com advogados. Poderia um estatístico da empresa ter espiado os dados por trás dos pesquisadores acadêmicos antes que o plano final de análise fosse “sugerido” a eles?

Esse cenário não é especulativo. Conforme foi observado no Capítulo 5, analisamos 44 protocolos para ensaios patrocinados pela indústria e descobrimos que em 16 casos estava declarado de forma explícita que o patrocinador teve acesso a dados acumulados enquanto o ensaio estava ocorrendo.<sup>28</sup> Quem sabe em quantos outros casos o patrocinador teve acesso aos dados, mas foi esperto o bastante para não escrever isso no protocolo? Isso reflete uma má condução de ensaio e não é algo que as empresas queiram contar ao mundo, pois foi mencionado em apenas uma das 44 publicações.

Se fosse o caso do estudo PROactive, todas as afirmativas na carta do *Lancet* poderiam estar tecnicamente corretas. Os realizadores do ensaio poderiam *não ter sido* cegados e o comitê executivo poderia *não ter sabido* dos resultados. Mas o estatístico da empresa provavelmente conhecia os resultados porque o ensaio tinha um Comitê de Monitoramento de Dados e Segurança, cujo trabalho é advertir sobre danos excessivos que podem aparecer enquanto o ensaio está ocorrendo.

Por razões óbvias, deveríamos ser profundamente céticos em relação aos planos finais de análise estatística das empresas depois que estão com a posse dos dados. O incentivo à fraude é enorme e, conforme já foi observado, a diferença entre uma análise de dados honesta e uma análise de dados menos honesta pode valer bilhões no mercado mundial. Não deveria surpreender ninguém que burlar seja muito comum, mas até há pouco tempo era difícil provar, pois os protocolos de ensaios eram considerados confidenciais. Conseguimos ter acesso a uma coorte de protocolos submetidos a um comitê de ética em pesquisa em Copenhague, que permitiu que estudássemos até que extensão havia ocorrido a adulteração com desfechos pré-declarados.<sup>29</sup> Identificamos 102 protocolos, incluindo tanto ensaios financiados pela indústria (cerca de três quartos) como não financiados pela indústria, todos publicados. Para nossa grande surpresa, pelo menos um *desfecho primário* definido em protocolo tinha sido alterado em 63% dos ensaios. Em 33% dos ensaios, um novo desfecho primário que não existia no protocolo foi introduzido no relatório publicado. Aqui vem a pior parte:

*Nem uma única publicação reconheceu que os desfechos primários tinham sido modificados!*

Isso é devastador para a credibilidade dos ensaios, pois com frequência há muitos desfechos, que podem ser ainda mais divididos ou combinados, criando mais chances de acertar o alvo. Imagine que você dispara um revólver em direção a muitos alvos que estão parcialmente sobrepostos. Mesmo que seja um mau atirador, há uma boa chance de que atinja próximo ao centro de um dos alvos. Se quiser trapacear, dirá que o alvo que atingiu também era aquele no qual mirou. Melhor ainda, você pode apagar algum ou todos os outros alvos antes que convide o público a ver como você é um bom atirador. Apagar outros alvos corresponde a não mencionar desfechos declarados em seu protocolo, outra prática comum em ensaios clínicos. Descobrimos que 71% dos ensaios

tinham pelo menos um desfecho não relatado e, nesses ensaios, estava faltando uma mediana de quatro desfechos de eficácia e três de danos nas publicações.<sup>29</sup>

Publicamos outros artigos reveladores baseados em nossa coorte de protocolos de ensaios. Por exemplo, encontramos discrepâncias não reconhecidas entre protocolos e publicações para cálculos de tamanho de amostra (18/34 ensaios), métodos de manejo de desvios de protocolo (19/43), dados faltantes (39/49), análises de desfecho primário (25/42 de), análises de subgrupo (25/25) e análises ajustadas (23/28).<sup>30</sup> Análises intermediária foram descritas em 13 protocolos, mas mencionadas em apenas cinco publicações correspondentes.

É claro que não se pode confiar nos relatórios de ensaios e que precisamos ter acesso aos protocolos completos e aos dados brutos. A EMA concorda. Em 2012, o escândalo da rosiglitazona fez o novo diretor da EMA, Guido Rasi, dizer que a agência precisa analisar os dados brutos em vez de aceitar informações agregadas submetidas pelas empresas farmacêuticas em busca de aprovação.<sup>31</sup>

Falando em estatística, existe outro problema com o ensaio PROactive que causa desconfiança. O relatório do ensaio menciona 14 casos de câncer de bexiga com o medicamento e seis com placebo. Essa diferença não era estatisticamente significativa ( $P = 0,07$ ), portanto podia ser explicada pelo vendedor da empresa.<sup>32</sup> No entanto, quatro anos depois, foi revelado que um dos casos no grupo placebo era benigno e *14 versus 5* é estatisticamente significativo ( $P = 0,04$ ). A razão pela qual isso causa desconfiança é que “erros” como esses favorecem a empresa que controla a análise de dados e a redação do relatório.

Um ponto final que as glitazonas ilustram muito bem é que não podemos confiar em desfechos substitutos. Rosiglitazona e pioglitazona reduzem a glicose no mesmo grau e ambas aumentam o risco de insuficiência cardíaca. Entretanto, se a rosiglitazona definitivamente aumenta eventos cardiovasculares, o efeito total da pioglitazona é mais incerto.<sup>24,25,33</sup> Em 2011, quatro membros do comitê da EMA que tratava de uma solicitação para pioglitazona genérica forneceram um parecer divergente: “Parece impossível definir uma subpopulação de pacientes diabéticos em que os benefícios de pioglitazona compensariam seus riscos.”<sup>33</sup>

Às vezes, os pesquisadores declaram que validaram um marcador substituto. Não acredite neles, pois isso não pode ser feito. Todos os medicamentos têm muitos efeitos e não podemos escolher apenas um deles e dizer que esse efeito nos dirá o que precisamos saber. Por exemplo, tanto a rosiglitazona como a pioglitazona aumentam peso corporal e fraturas, e a rosiglitazona tem um efeito adverso sobre o colesterol LDL, de modo que nenhum deles está relacionado a seu efeito sobre a glicose.<sup>15,25</sup> No estudo PROactive, a pioglitazona aumentou o peso corporal em 4 kg em comparação com o placebo, o que não é um efeito benéfico para pacientes com diabetes.<sup>25</sup> Também era preocupante que para cada 62 pacientes tratados com pioglitazona, um paciente adicional era hospitalizado com insuficiência cardíaca, um problema sério. Em 2011, a FDA advertiu que a pioglitazona “pode estar associada a um risco aumentado de câncer de bexiga”.<sup>34</sup> Outra vez: *pode estar associada a um risco aumentado*. Três termos vagos em apenas sete palavras. As agências de medicamentos não irão reconhecer os danos dos medicamentos que aprovaram. A pioglitazona mais do que dobra a incidência de câncer de bexiga e foi retirada por essa razão na França em 2001.<sup>35</sup> Quando bebo uísque ou faço sexo, não posso dizer que isso *pode estar associado a uma possibilidade aumentada* de bem-estar. Dá prazer.

A troglitazona (Rezulin) foi retirada no Reino Unido em 1997 e nos Estados Unidos em 2000 porque *pode estar associada a um risco aumentado* de insuficiência hepática; desculpe, eu quis dizer que *causa* insuficiência hepática.<sup>3</sup> Ela foi aprovada apesar de dúvidas sobre eficácia e segurança,<sup>36</sup> mas o experiente funcionário médico da FDA que tinha revisto o medicamento foi transferido a pedido da empresa, Parke-Davis, antes que o comitê consultivo votasse.<sup>37</sup> (Compreendo inteiramente se você se irritar depois de ter visto tanta fraude e abuso de poder que prejudica e mata os pacientes, mas é por isso que escrevi esse livro: para alertar as pessoas para o que está acontecendo. O pior ainda está por vir nos próximos dois capítulos sobre medicamentos psiquiátricos). A Parke-Davis ludibriou o comitê consultivo dizendo que o risco de toxicidade hepática era comparável ao placebo e que os dados adicionais de outros estudos confirmaram que a taxa dos danos ao fígado era “muito, muito semelhante”.<sup>38</sup> Quando a empresa forneceu esses dados adicionais uma semana após a aprovação, mostraram um risco bem maior com o medicamento do que com placebo. Como é normal, a FDA respondeu com uma tapeação. Recomendou testes mensais de função hepática, mas raras vezes

eram realizados, por exemplo, em apenas 1% dos pacientes depois de quatro meses.<sup>39</sup> O mais grave é que se trata de uma suposição incorreta pensar que os testes hepáticos previnem insuficiência hepática.<sup>37</sup>

A fraude explícita também era um problema. Quando os casos de graves danos ao fígado se acumularam, a Parke-Davis estreitou o critério de “anormal” para aqueles tratados com seu medicamento, mas não para aqueles tratados com placebo e, com isso, ocultou da FDA o risco verdadeiro.<sup>38</sup> Quando um novo comitê consultivo revisou o medicamento outra vez em março de 1999, votou por 11 a 1 para mantê-la no mercado, mas *9 dos 10 médicos que relataram sobre segurança eram consultores remunerados da empresa.*<sup>37</sup> Existe alguma coisa que a FDA não permita?

Na Europa, a Glaxo Wellcome retirou o Rezulin do mercado britânico após três meses apenas devido a relatos rapidamente crescentes de danos ao fígado, e a Glaxo e a empresa japonesa que tinha desenvolvido o produto retiraram solicitações de comercialização em 26 outros países.<sup>38</sup>

Na FDA, entretanto, a história continuava, tão deprimente como sempre: intimidação de cientistas que advertiam sobre o medicamento e proteção do medicamento por superiores.<sup>39</sup> David Graham relatou que o medicamento aumentava o risco de insuficiência hepática por um fator de 1.200, enquanto a empresa, ajudada por nove notáveis *experts* em diabetes, que mais tarde foi demonstrado estarem na folha de pagamento da empresa, afirmaram que a incidência era apenas 1 em 100 mil. Admiro muito pessoas como Graham que, contra tudo e contra todos, permanecem na FDA e fazem o que podem para proteger os pacientes, quando a maioria das pessoas com seu coração no lugar certo teria saído correndo e gritando de uma instituição como essa.

A Parke-Davis continuava a mentir. Escreveu a médicos norte-americanos que a Glaxo Wellcome tinha suspenso a comercialização de forma temporária e que tinha experiência com apenas 5 mil pacientes, embora a decisão da Glaxo fosse baseada em casos de insuficiência hepática no mundo todo, inclusive aqueles nos EUA.<sup>38</sup> A empresa também assegurou aos médicos que os novos relatórios não haviam indicado um potencial maior para dano sério do que o estimado previamente.

Ao mesmo tempo, o NIH conduziu um ensaio para ver se a troglitazona poderia prevenir o diabetes em pessoas saudáveis. O diretor de sua divisão para diabetes,

Richard Eastman, escreveu aos médicos que tinham registrado pacientes que a decisão da Glaxo era aparentemente uma decisão de *marketing* e que o NIH estava confortável em continuar com troglitazona. Eastman havia recebido mais de 78 mil dólares da empresa como consultor para a Parke-Davis, mas quando isso foi revelado em um jornal, nem seu patrão, nem o diretor universitário do estudo viram problema algum.<sup>38</sup> Seis meses após a carta tranquilizadora de Eastman, um professor saudável morreu por insuficiência hepática de rápida progressão; de maneira alguma exames hepáticos regulares poderiam ter impedido que isso acontecesse. A essa altura, o NIH interrompeu o braço da troglitazona em seu estudo, mas o medicamento continuou no mercado norte-americano por quase dois anos mais. Por que? Por que três anos a mais nos Estados Unidos do que no Reino Unido?

Pesquisadores independentes salvaram a FDA de outro escândalo com diabetes. O muraglitazar tem um mecanismo de ação similar ao das glitazonas, e um comitê consultivo da FDA recomendou a aprovação do medicamento. Entretanto, pesquisadores independentes que analisaram os dados do ensaio submetido à FDA descobriram que a Bristol-Myers Squibb e a Merck tinham produzido análises falhas e que o medicamento era prejudicial.<sup>40,41</sup> As apresentações das empresas ao comitê consultivo concluíram que não havia qualquer risco excessivo significativo de mortes ou eventos cardiovasculares com muraglitazar. Entretanto, havia um risco duas vezes maior no desfecho composto de morte, ataque cardíaco ou acidente vascular encefálico e um aumento de sete vezes em insuficiência cardíaca (apesar do intervalo de confiança largo). O medicamento também aumentava peso e edema, como fazem as glitazonas. O *Freedom of Information Act* tornou possível a análise independente e salvou muitas vidas. Embora a FDA já tivesse preparado uma carta de aprovação, recusou-se a aprovar o medicamento após essa análise.

Não tenho dúvida sobre o que eu faria se eu tivesse diabetes do tipo 2. Comería menos e me exercitaria mais. Essas são intervenções altamente eficazes, as melhores que temos, considerando também que não nos matarão. Entretanto, quando a Associação Americana de Diabetes, sem fins lucrativos, anunciou em seu *website* que o manejo de diabetes envolve mais do que controle de açúcar no sangue, a saber, controle de pressão sanguínea e de colesterol, não havia nada sobre as melhores intervenções, perda do peso e exercício.<sup>42</sup> Talvez porque as chamadas organizações sem fins

lucrativos liderando essa iniciativa tivessem muitos patrocinadores corporativos: AstraZeneca, Aventis, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, GlaxoSmithKline, Merck/Plough, Monarch, Novartis, Pfizer e Wyeth.

Se eu decidisse tomar um medicamento, seria a metformina, que é antiga, muito barata e que – em contraste com outros medicamentos – realmente reduz a morbidade cardiovascular e a mortalidade por todas as causas, e até mesmo ligeiramente o peso corporal. Claramente é o melhor medicamento<sup>43</sup> e foi introduzida no Reino Unido já em 1958, no Canadá em 1972, mas só em 1995 nos Estados Unidos.<sup>44</sup> Talvez o fato de a FDA ter sido tão rápida em aprovar medicamentos caros e prejudiciais enquanto o medicamento melhor e mais barato foi introduzido tão tardiamente (veja também o Cap. 21) nos diga algo sobre o capitalismo irrestrito e a atenção à saúde norte-americana.

A intensidade da corrupção na área do diabetes é nojenta. A Sociedade de Endocrinologia dos EUA deveria ser uma associação acadêmica para médicos de diabetes, porém convida as empresas a “terem acesso completo ao mercado endocrinológico por meio de parceria com a Sociedade de Endocrinologia”, que oferece “uma ampla variedade de endocrinologistas que você quer alcançar... para atender a suas necessidades”.<sup>37</sup> Eu poderia vomitar. A primeira diretriz de prática da Sociedade recomendava que a testosterona fosse medida em todos os homens acima de 50 anos de idade e também que o tratamento poderia ser garantido mesmo que o nível não estivesse baixo quando os sintomas sugerissem deficiência do hormônio.<sup>37</sup> Eu poderia vomitar outra vez. Uma diretriz horrorosamente perigosa, porque a testosterona aumenta o risco de câncer de próstata e porque nenhum ensaio de rastreamento havia sido realizado que pudesse nos dizer se essa recomendação faz mais mal do que bem. Um ensaio como esse realmente não é necessário. Tenho muita certeza de que mostraria que o rastreamento para “baixa testosterona” – seja lá o que isso significa – é prejudicial. Não entendo por que meus colegas venderam sua sensatez; o dinheiro não é tão importante, principalmente para pessoas que já são muito ricas. Isso é ganância.

# A NOVO NORDISK INTERFERE EM UMA PUBLICAÇÃO ACADÊMICA

Em 2011, pesquisadores acadêmicos publicaram um artigo no periódico *Gastroenterology* que relatava um risco aumentado de pancreatite e de câncer pancreático em pacientes com diabetes tratados com dois peptídeos semelhantes ao glucagon 1. Os pesquisadores tinham usado a base de dados da FDA de eventos adversos relatados de medicamentos e um delineamento elegante. Seus resultados eram convincentes e também concordavam com experimentos em animais e com uma análise executada pela Comissão de Medicamentos da Associação Médica Alemã, que encontrou 11 relatos de câncer pancreático com um dos medicamentos, o que era um número incomumente elevado em comparação com outros medicamentos para diabetes.<sup>45</sup>

O estudo foi publicado no *website* do periódico em fevereiro de 2011, o qual dizia tratar-se de um manuscrito não editado que tinha sido aceito para a publicação e seria submetido a edição, correção e revisão da prova resultante antes que fosse publicado em seu formato final.

A Novo Nordisk tem um medicamento peptídeo semelhante ao glucagon 1 no mercado, liraglutida (Victoza), e seu diretor de pesquisa, Mads Krogsgaard Thomsen, escreveu uma carta de seis páginas ao editor, “Potentially damaging controversial analysis to be published in *Gastroenterology*”. A carta terminava dizendo: “Em nome da Novo Nordisk, a fim de assegurar a mais alta orientação aos pacientes e à reação pública, conclamamos o *Gastroenterology* a retirar a publicação de Elashoff *et al.* até que seja confirmada por uma análise estatística independente.”

Não havia nenhuma ameaça de litígio, mas todo editor sabe que quando as vendas de uma empresa são ameaçadas e há demonstração de força, o litígio é sempre uma possibilidade. O editor retirou o artigo, que foi republicado no periódico impresso em julho de 2011, depois que os autores tinham examinado seus dados outra vez, com os mesmos achados.<sup>46</sup>

É assustador que uma empresa farmacêutica interfira na publicação acadêmica. A publicação no *website* de um periódico é publicação e, de acordo com o Comitê

Internacional de Editores de Periódicos Médicos, um periódico jamais deveria remover um artigo de seu *website*.<sup>47</sup> As pessoas podem se manifestar em cartas ao editor e as correções podem ser postadas, se necessário. Foi errado o editor retirar o artigo e é fundamental nos opormos a métodos de gângsters e fazermos nosso máximo para proteger nossa liberdade acadêmica, sem a qual esvai-se o progresso da ciência. Não deveríamos temer ameaças de litígio quando tivermos feito ciência honesta; devemos defendê-la. Os elefantes são ameaçadores, mas raras vezes atacam.

As ações da Novo ficam particularmente absurdas quando consideramos os fatos. Quando a Novo buscou a aprovação do medicamento, foram levantadas sérias preocupações relacionadas à liraglutida na FDA por dois farmacologistas e uma revisora de segurança clínica.<sup>48</sup> A revisora de segurança disse em sua declaração que não recomendava a aprovação porque “nos Estados Unidos, já havia 11 classes de medicamentos aprovados para controle glicêmico em diabetes do tipo 2... A necessidade de novas terapêuticas para diabetes do tipo 2 não é tão urgente que devamos tolerar um grau significativo de incerteza com relação a preocupações de riscos graves.”

O Victoza foi aprovado em janeiro de 2010 contra a recomendação dos próprios revisores da FDA. O diretor do Escritório de Avaliação de Medicamentos II da FDA, Curtis Rosebraugh, ignorou suas críticas e explicou que enquanto “muitos patrocinadores podem introduzir de maneira responsável um medicamento para comercialização, o negócio deles é baseado no lucro e as pressões para gerar lucro são fortes. Além disso, como a maioria das classes de medicamentos, existem fármacos similares em desenvolvimento pelos concorrentes que colocam ainda mais pressão para gerar lucro antes que haja mais competição”. Sydney Wolfe, do Public Citizen, disse a respeito dessa observação que era o tipo de comentário que se esperaria de um patrocinador de medicamento ou de Wall Street, não de um funcionário de alta patente da FDA.

Em junho de 2011, a Novo advertiu a todos os médicos nos EUA sobre os efeitos adversos do Victoza. A FDA exigiu isso depois que um estudo havia mostrado que os médicos tinham se concentrado muito pouco nos danos do medicamento.<sup>49</sup> A FDA advertiu que o medicamento pode causar tumores de tireoide e pancreatite, que é um fator de risco para câncer pancreático. Também declarou que não deveria ser usado

como tratamento inicial até que estudos adicionais fossem concluídos, tendo exigido estudos em segurança cardiovascular e estabelecimento de um registro de câncer para estudar a ocorrência de câncer de tireoide e outros tipos de câncer.<sup>50</sup>

Em abril de 2012, o Public Citizen enviou uma petição à FDA solicitando à agência que banisse o Victoza.<sup>51</sup> Experimentos haviam mostrado que camundongos geneticamente predispostos a câncer pancreático desenvolviam-no mais rapidamente do que o habitual em resposta a um dos peptídeos semelhantes ao glucagon 1.

Acredito que os pesquisadores acadêmicos estavam certos e que testemunharemos a retirada do Victoza devido aos seus danos, da mesma forma que muitos outros medicamentos para diabetes e aqueles que deveriam ter sido retirados mas nunca o foram, como tolbutamida (veja o Cap. 10) e rosiglitazona nos Estados Unidos.

# REFERÊNCIAS

1. Strengthening the credibility of clinical research. *Lancet*. 2010; 375: 1225.
2. Nissen S. Slides presented at the FDA advisory meeting about rosiglitazone. 2010 July 13.
3. Cohen D. Rosiglitazone: what went wrong? *BMJ*. 2010; 341: 530–4.
4. Harris G. Diabetes drug maker hid test data. *New York Times*. 2010 July 13.
5. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials*. 2011; 12: 249.
6. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. ABC News. 2010 April 27.
7. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
8. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2007; 356: 2457–71.
9. Nissen SE. Setting the RECORD straight. *JAMA*. 2010; 303: 1194–5.
10. Mitka M. Critics press FDA to act on evidence of rosiglitazone’s cardiac safety issues. *JAMA*. 2010; 303: 2341–2.
11. Moynihan R. Rosiglitazone, marketing, and medical science. *BMJ*. 2010; 340: c1848.
12. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, *et al*. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes – an interim analysis. *N Engl J Med*. 2007; 357: 28–38.
13. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H, *et al*. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet*. 2009, 373: 2125–35.
14. Psaty BM, Prentice RL. Minimizing bias in randomized trials: the importance of blinding. *JAMA*. 2010; 304: 793–4.
15. Psaty BM, Furberg CD. The record on rosiglitazone and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2007; 357: 67–9.
16. Graham D, Gelperin K. More on advisory committee decision. *BMJ*. 2010; 341: 519.
17. Mello MM, Goodman SN, Faden RR. Ethical considerations in studying drug safety – the Institute of Medicine report. *N Engl J Med*. 2012; 367: 959–64.
18. Cohen D. FDA puts rosiglitazone post-marketing trial on hold. *BMJ*. 2010; 341: c4017.
19. Tanne JH. GSK is accused of trying to suppress editorial on rosiglitazone. *BMJ*. 2010; 340: c2654.
20. Slaoui M. The rise and fall of rosiglitazone: reply. *Eur Heart J*. 2010; 31: 1282–4.
21. FDA Drug Safety Communication. *Avandia (Rosiglitazone) Labels now Contain Updated Information about Cardiovascular Risks and Use in Certain Patients*. 2011 Mar 3.

22. Wang AT, McCoy CP, Murad MH, *et al.* Association between industry affiliation and position on cardiovascular risk with rosiglitazone: cross sectional systematic review. *BMJ.* 2010; 340: c1344.
23. Lehman R, Yudkin JS, Krumholz HM. Licensing drugs for diabetes. *BMJ.* 2010; 341: 513–14.
24. Solomon DH, Winkelmayer WC. Cardiovascular risk and the thiazolidinediones: déjà vu all over again? *JAMA.* 2007; 298: 1216–18.
25. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, *et al.* Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2005; 366: 1279–89.
26. Charbonnel B, Dormandy J, Erdmann E, *et al.* The prospective pioglitazone clinical trial in macrovascular events (PROactive): can pioglitazone reduce cardiovascular events in diabetes? Study design and baseline characteristics of 5238 patients. *Diabetes Care.* 2004; 27: 1647–53.
27. PROactive Study Executive Committee and Data and Safety Monitoring Committee. PROactive study. *Lancet.* 2006; 367: 982.
28. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, *et al.* Constraints on publication rights in industryinitiated clinical trials. *JAMA.* 2006; 295: 1645–6.
29. Chan A- W, Hróbjartsson A, Haahr MT, *et al.* Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA.* 2004; 291: 2457–65.
30. Chan A- W, Hróbjartsson A, Jørgensen KJ, *et al.* Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ.* 2008; 337: a2299.
31. Jack A. European drugs watchdog to step up scrutiny. *Financial Times.* 2012 March 6.
32. Hillaire- Buys D, Faillie JL, Montastruc JL. Pioglitazone and bladder cancer. *Lancet.* 2011; 378: 1543–4.
33. European Medicines Agency. *Assessment report, Pioglitazone ratio.* EMA/391408/2012. 2012 May 24.
34. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug- safety board. *N Engl J Med.* 2006; 354: 194–201.
35. Hillaire- Buys D, Faillie JL. Pioglitazone and the risk of bladder cancer. *BMJ.* 2012; 344: e3500.
36. FDA Drug Safety Communication. *Update to Ongoing Safety Review of Actos (pioglitazone) and Increased Risk of Bladder Cancer.* 2011 June 6.
37. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health.* Oxford: Oxford University Press; 2005.
38. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books; 2005.
39. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
40. Nissen SE, Wolski K, Topol EJ. Effect of muraglitazar on death and major adverse cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2005; 294: 2581–6.
41. Brophy JM. Selling safety – lessons from muraglitazar. *JAMA.* 2005; 294: 2633–5.
42. Abramson J. *Overdo\$ed America.* New York: HarperCollins; 2004.

43. Saenz A, Fernandez- Esteban I, Mataix A, *et al.* Metformin monotherapy for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 3: CD002966.
44. Wikipedia. Metformin. Available online at: <http://en.wikipedia.org/wiki/Metformin> (accessed 12 October 2012).
45. Spranger J, Gundert- Remy U, Stammerschulte T. GLP- 1- based therapies: the dilemma of uncertainty. *Gastroenterology.* 2011; 141: 20–3.
46. Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, *et al.* Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon- like peptide- 1- based therapies. *Gastroenterology.* 2011; 141: 150–6.
47. Gøtzsche PC, Mæhlen J, Zahl PH. What is publication? *Lancet.* 2006; 368: 1854–6.
48. Public citizen to FDA: pull diabetes drug Victoza from market immediately. *Public Citizen.* 2012 April 19.
49. Lindeberg M. [Novo Nordisk has sent warnings about the cancer risk with its diabetes drug Victoza to US physicians]. *Berlingske.* 2011 June 14.
50. US Food and Drug Administration. *FDA Approves New Treatment for Type 2 Diabetes.* 2010 Jan 25.
51. Maxmen A. Debate on diabetes drugs gathers pace: petition unveils unnerving reports on potential carcinogenicity of GLP- 1 mimics. *Nature.* 2012 April 30.



# Psiquiatria, o paraíso da indústria de medicamentos

*Provavelmente não exista qualquer outra área da medicina em que a literatura acadêmica esteja tão em desacordo com os dados brutos.*

*David Healy, psiquiatra<sup>1</sup>*

*Deixar estritamente aos psiquiatras a determinação de se a doença mental existe é como deixar a determinação da validade da astrologia nas mãos de astrólogos profissionais ... é improvável que as pessoas questionem as premissas inerentes a suas ocupações, pelas quais muitas vezes têm um grande interesse financeiro e emocional.*

*Judi Chamberlin, ex-paciente de saúde mental<sup>2</sup>*

*Passei a maior parte da minha vida profissional avaliando a qualidade de pesquisas clínicas e acredito que seja especialmente ruim na psiquiatria. Os estudos patrocinados pela indústria ... são publicados seletivamente, tendem a ser de curta duração, delineados para favorecer o medicamento e mostram benefícios tão pequenos que é improvável que compensem os danos em longo prazo.*

*Marcia Angell, ex-editora, New England Journal of Medicine<sup>3</sup>*

## ESTAMOS TODOS LOUCOS OU O QUÊ?

A psiquiatria é o paraíso da indústria de medicamentos porque as definições de transtornos psiquiátricos são vagas e fáceis de manipular.<sup>2,4</sup> Portanto, psiquiatras importantes estão sob alto risco de corrupção e, de fato, ganham mais dinheiro dos fabricantes de medicamentos do que os médicos de qualquer outra especialidade.<sup>5,6</sup> Aqueles que recebem mais tendem a prescrever antipsicóticos para crianças com maior frequência.<sup>5</sup> Também são ‘educados’ com a hospitalidade da indústria em maior frequência do que qualquer outra especialidade.<sup>7</sup>

Isso tem consequências desastrosas para os pacientes. O Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM) da Associação Americana de Psiquiatria (APA) tornou-se abominável. É tão ruim agora que Allen Frances, que presidiu a força-tarefa para o DSM-IV (que lista 374 maneiras de ser mentalmente doente, a partir das 297 no DSM-III)<sup>2</sup> acredita que a responsabilidade por definir condições psiquiátricas precisa ser retirada da APA.<sup>4</sup> Frances advertiu que o DSM-V poderia desencadear múltiplas epidemias novas de falsos-positivos, não apenas devido ao dinheiro da indústria, mas também porque os pesquisadores pressionam por um maior reconhecimento de suas condições favoritas. Ele observou que o DSM-IV já tinha criado três epidemias falsas porque os critérios diagnósticos eram amplos demais: *transtorno do deficit* de atenção com hiperatividade (TDAH), autismo e transtorno bipolar da infância.

De acordo com Frances, diagnósticos novos são tão perigosos quanto novos medicamentos: ‘Temos procedimentos notavelmente ocasionais para definir a natureza das condições, contudo podem resultar em dezenas de milhões sendo tratados com medicamentos dos quais podem não precisar e isso pode prejudicá-los.’<sup>4</sup> As agências reguladoras de medicamentos deveriam, portanto, não apenas avaliar medicamentos novos, mas também supervisionar como novas ‘doenças’ estão sendo criadas. A confusão e a incompetência são tão grandes que o DSM-IV não consegue sequer definir o que é um transtorno mental.<sup>2</sup> Destaquei em itálico alguns dos trechos pouco claros da definição:

Uma *síndrome ou padrão comportamental ou psicológico clinicamente significativo* que ocorre em um indivíduo e que está associado com a presença de sofrimento (p. ex., um sintoma doloroso) ou incapacidade (isto é, deficiência em uma ou mais áreas importantes de funcionamento) ou com um *risco significativamente aumentado* de sofrer morte, dor, incapacidade ou uma perda de liberdade importante. Além disso, essa síndrome ou padrão não deve ser apenas uma *resposta esperada e culturalmente sancionada* a determinado evento, como a morte de uma pessoa amada. Independentemente de sua causa original, *deve ser considerada* como a manifestação de uma *disfunção* comportamental, psicológica ou biológica no indivíduo. Nem comportamento desviante ... nem conflitos que ocorram *fundamentalmente* entre o indivíduo e a sociedade são transtornos mentais, a menos que o desvio ou o conflito seja um *sintoma de uma disfunção* no indivíduo.

Seria fácil melhorar toda essa ambiguidade e subjetividade e chegar a uma definição com mais sentido e mais robusta. O DSM é um documento de consenso, o que o torna não científico. O *Royal College of Physicians* não busca comentários em *websites* públicos sobre o diagnóstico de câncer de mama e ‘as ciências reais não decidem sobre a existência e a natureza dos fenômenos que estão tratando por meio de uma votação erguendo o braço com um interesse oculto e patrocínio da indústria farmacêutica.’<sup>8</sup> A homossexualidade estava listada como transtorno mental até 1974, quando 61% dos psiquiatras votou para que fosse removida, apenas para manter algo denominado *homossexualidade egodistônica* para aqueles que se sentiam incomodados com a condenação dos outros a respeito de sua orientação sexual!

A psicóloga Paula Caplan envolveu-se na atualização do DSM para sua quarta edição e lutou muito para retirar as ideias mais tolas.<sup>2</sup> Em 1985, a APA decidiu introduzir o transtorno de personalidade masoquista a ser usado para mulheres que eram agredidas fisicamente por seus maridos. Caplan e seus colegas achavam que a resposta apropriada a isso deveria ser transtorno de personalidade machista para os homens violentos, porém concordaram em transtorno de personalidade dominadora paranoide. Sugeriram ao comitê da APA que isso aplicar-se-ia se um homem atendesse a 6 de 14 critérios, dentre os quais o primeiro era ‘Incapacidade de estabelecer e manter relacionamentos interpessoais significativos’. O presidente, Allen Frances, perguntou qual era a documentação empírica para esse transtorno e advertiu que seria

insensatez abrir as comportas para diagnósticos novos e sem sustentação. Uma observação interessante, considerando o que já estava incluído no DSM-III.

As pessoas que desenvolvem o DSM têm pesados conflitos de interesse, e criar muitos diagnósticos significa um grande negócio, além de fama e poder para aqueles no topo.<sup>2</sup> Porém, rotular as pessoas ajuda elas? Alguns de nós ainda recordam a disfunção cerebral mínima, que foi jogada na cara de milhões de pais e que só poderia ser prejudicial, pois não havia nada que pudessem fazer independentemente de qual fosse o problema, se houvesse algum. Outros diagnósticos elásticos que poderiam ser usados para a maioria das pessoas saudáveis são transtorno desafiador de oposição para crianças e transtorno de personalidade autodestrutiva para mulheres.

Rotular as mulheres com transtorno disfórico pré-menstrual poderia impedir que conseguissem emprego ou que obtivessem a custódia de seus filhos em caso de divórcio.<sup>2</sup> Quando os critérios para esse diagnóstico foram testados, foi demonstrado que não conseguiam diferenciar entre mulheres com sintomas pré-menstruais severos e outras mulheres. Mesmo os homens deram respostas similares àquelas com sintomas severos. Mas quem se importa? Obviamente não a Food and Drug Administration (FDA). Ela aprovou o antidepressivo Prozac da Eli Lilly (fluoxetina) para essa não doença, que os psiquiatras norte-americanos tiveram o descaramento de chamar de depressão!<sup>9</sup> A Lilly teve a audácia de dar ao medicamento outro nome, Sarafem, que era um Prozac repintado em atraentes cores lavanda e rosa.<sup>10</sup> É muito irônico usar cor-de-rosa como um símbolo para um comprimido que arruína a vida sexual das pessoas (veja a seguir). Como os homens têm os mesmos sintomas, pareceria correto tratá-los também. Na Europa, a Lilly foi proibida de promover a fluoxetina para algo que não era considerado uma doença, e a EMA criticou ferozmente os ensaios da empresa, que apresentavam importantes deficiências. A revisão Cochrane dessa não doença incluiu 40 ensaios e foi dito que os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) eram muito eficazes.<sup>11</sup> Naturalmente. Os ISRSs têm efeitos semelhantes à anfetamina e algumas pessoas se sentem melhores quando os ingerem.

Poucos psiquiatras estão dispostos a admitir que sua especialidade está fora de controle e continuarão a lhe dizer que muitos pacientes são subdiagnosticados. Essa é sua defesa-padrão, mas sob a superfície resplandecente sabem que eles e seus pacientes têm um grande problema. Em um levantamento de 2007, 51% de 108 psiquiatras

dinamarqueses disseram que usavam medicamentos demais e apenas 4% disseram que usavam pouco demais.<sup>12</sup> Em 2009, as vendas de medicamentos para o sistema nervoso na Dinamarca eram tão altas que um quarto da população inteira poderia estar em tratamento diário,<sup>13</sup> e ainda assim a Dinamarca é tida como a nação mais feliz do mundo em votação após votação, apesar do nosso clima terrível, que deveria tornar as pessoas deprimidas.

Nos EUA, é ainda pior. Os medicamentos mais vendidos em 2009 eram antipsicóticos, e os antidepressivos estavam em quarto lugar, depois dos medicamentos redutores de lipídeos e dos inibidores de bomba de próton (usados para problemas do estômago).<sup>14</sup> É difícil imaginar que tantos norte-americanos possam estar tão mentalmente perturbados a ponto de essas vendas refletirem necessidades genuínas, mas a situação piora o tempo todo em uma velocidade alarmante. Entre 1990 e 1992, 12% da população dos EUA entre 18 e 54 anos de idade recebeu tratamento para problemas emocionais, o que aumentou para 20% de 2001 a 2003.<sup>15</sup> Embora existam centenas de diagnósticos no DSM-IV, apenas a metade das pessoas que estavam em tratamento atendia aos critérios diagnósticos para um transtorno. Em 2012, os Centers for Disease Control (CDC) dos EUA relataram que 25% dos norte-americanos têm uma doença mental.<sup>16</sup>

Nem mesmo nossas crianças escaparam da mercantilização da doença. Em New Jersey, 1 em cada 30 meninos é diagnosticado com transtorno do espectro autista,<sup>16</sup> e cerca de um quarto das crianças em acampamentos de verão norte-americanos é medicada para TDAH, transtorno do humor ou outro problema psiquiátrico.<sup>17</sup> *Uma em quatro, e estamos falando de crianças!* Já na década de 1990, um quarto das crianças em uma escola do ensino fundamental em Iowa estava tomando medicamentos para TDAH<sup>18</sup> e, na Califórnia, as taxas de diagnóstico de TDAH aumentou de forma aguda na medida em que o financiamento da escola diminuiu. Cerca de um quinto dos médicos não seguia o protocolo oficial ao fazer o diagnóstico, mas sim seu instinto pessoal.<sup>19</sup>

A psiquiatria é realmente elástica e substituiu o cuidado por comprimidos. Da mesma forma que os ISRSs, os medicamentos para TDAH têm efeitos semelhantes à anfetamina.<sup>9</sup> O fato de termos crianças sentadas quietas na escola não pode ser tomado como evidência de que o diagnóstico estava correto; mostra apenas que a anfetamina tem esse efeito (e muitos outros, incluindo apatia, falta de humor e isolamento social).

Em 2011, uma empresa – evidentemente trabalhando em nome de uma empresa farmacêutica anônima – enviou um convite muito bizarro a especialistas dinamarqueses que atendem crianças e adolescentes com TDAH.<sup>20</sup> Os médicos seriam divididos em dois grupos para um exercício chamado Wargames em que deveriam defender seu produto (dois medicamentos diferentes para TDAH) com argumentos e uma apresentação visual. Seus esforços seriam filmados e o cliente anônimo da empresa poderia estar assistindo ao que estava acontecendo de outra sala. Esse exercício do tipo ‘*Big brother* está observando você’ era ilegal. Não é permitido que médicos dinamarqueses ajudem as empresas a comercializarem seus produtos.

Os medicamentos para TDAH são perigosos. Não sabemos muito sobre seus danos em longo prazo, mas sabemos que podem prejudicar o coração da mesma maneira que é visto em dependentes de cocaína em longo prazo e leva à morte, mesmo em crianças.<sup>18</sup> Também sabemos que *os medicamentos para TDAH causam transtorno bipolar em cerca de 10% das crianças*, o que é um problema grave.<sup>21</sup>

Em 2010, o CDC publicou um relatório informando que 9% dos adultos entrevistados atendiam aos critérios para depressão atual.<sup>22</sup> Os critérios eram aqueles listados no DSM-IV e era preciso estar incluído em poucos. Você estava deprimido se tivesse tido pouco interesse ou prazer em fazer coisas por mais da metade dos dias ao longo das duas últimas semanas, além de um ‘sintoma’ adicional, que poderia ser muitas coisas, por exemplo:<sup>23</sup>

- problemas para adormecer;
- pouco apetite ou comer em excesso;
- estar tão inquieto ou agitado, tendo se mexido muito mais do que o habitual.

Isso é insano. Como chegamos ao ponto de aceitar um sistema que rotula um décimo da população adulta dos EUA como deprimida a qualquer tempo? As pessoas que fazem isso para nós são normais ou deveríamos inventar um diagnóstico para elas, por exemplo, transtorno compulsivo de mercantilização da doença? Pouco prazer ao fazer coisas por 8 dias em 14 acontecerá para a maioria das pessoas, não importa quão positivas, ativas e extrovertidas sejam. É comum termos problema para adormecer; muitas pessoas comem demais (se fosse diferente, não teríamos uma epidemia de

obesidade); e as pessoas podem se mexer mais do que o usual se conseguirem algo que queriam muito alcançar.

Com uma abordagem diagnóstica como essa, é mais fácil compreender por que *a taxa de depressão na população aumentou mil vezes* desde os dias em que não tínhamos medicamentos antidepressivos.<sup>24</sup> De acordo com o DSM-IV, fiquei deprimido muitas vezes em minha vida, mas de acordo comigo mesmo e aqueles que me conhecem, nunca estive nem perto de estar deprimido.

Allen Frances considerou alarmante que um décimo dos norte-americanos fosse considerado deprimido e achou que a prescrição de antidepressivos está cada vez mais fora de controle porque é controlada por empresas farmacêuticas que lucram por estarem fora de controle.<sup>25</sup> Também observou que o DSM-V aumentará ainda mais o sobretratamento com antidepressivos, por exemplo, ao medicalizar o luto, reduzir o limiar para transtorno de ansiedade generalizada e introduzir transtornos novos e altamente questionáveis para ansiedade/depressão misturadas e compulsão alimentar. É realmente perverso. Todos nós passaremos pela morte de um parente próximo, mas no DSM-V, o luto é um transtorno depressivo se durar mais de duas semanas.<sup>26</sup> No DSM-III, esse período de tempo estava estabelecido em um ano e no DSM-IV era dois meses. Por que não duas horas no DSM-VI? Deveríamos permitir que as pessoas fiquem infelizes às vezes – o que é completamente normal – sem atribuir-lhes um diagnóstico de depressão.

Ao longo dos anos, muitos transtornos novos foram incluídos e os transtornos existentes explodiram; por exemplo, no DSM-III, a neurose de ansiedade foi dividida em sete transtornos novos.<sup>27</sup> Outra mudança foi a introdução de uma abordagem com base em sintomas para o diagnóstico, o que foi criticado por criar doenças e por classificar o sofrimento e a tristeza normal da vida como doença mental precisando de medicamento. Os critérios para depressão já não distinguem entre transtorno e reações previstas a um contexto situacional, como a perda de uma pessoa amada ou outras crises da vida como divórcio, doença séria ou perda de emprego, que já não são mais mencionados como critérios de exclusão ao fazer o diagnóstico. Essas mudanças, que são tão generosas para a indústria de medicamentos, poderiam estar relacionadas ao fato de que 100% dos integrantes do painel do DSM-IV sobre ‘transtornos de humor’ tinham vínculos financeiros com a indústria farmacêutica.<sup>27</sup>

Os psiquiatras estão atacando às cegas. O comitê do DSM-V tinha feito planos para diminuir os limiares diagnósticos para muitas outras condições, como TDAH e síndrome de psicose atenuada, que descreve experiências comuns na população em geral, mas o último diagnóstico foi abandonado.<sup>28</sup> Foi lançado um protesto internacional contra o DSM-V e até mesmo o presidente da força-tarefa do DSM-III, Robert Spitzer, é crítico das revisões principais de transtornos da personalidade, que muitas vezes carecem de embasamento empírico.

Após minha experiência deprimente com os critérios do DSM-IV para depressão, fui olhar o *Psych Central*, um grande *website* que tem sido muito elogiado por observadores neutros e que foi premiado. O *site* oferece muitos testes, incluindo até mesmo um para psicopatas, e seu *slogan* é: ‘Você vai ficar bem, estamos aqui para ajudar.’ É confortante saber que se você desabar sob o peso dos diagnósticos depois de tentar alguns dos testes, o *website* oferece acesso imediato a um psiquiatra. Pode ler sobre os medicamentos psicotrópicos e descobrir quais códigos no DSM-IV podem ser apropriados para você. Um pequeno experimento que realizei sugere que há um diagnóstico para cada um de nós. Éramos oito pessoas perfeitamente normais e bem-sucedidas que fizemos os testes para depressão, TDAH e mania e nenhum de nós sobreviveu a todos os três testes. Dois tinham depressão e quatro tinham TDAH definido, provável ou possível. Sete de nós sofriam de mania; um precisava de tratamento imediato (talvez porque tivesse escrito um livro criticando a indústria de medicamentos), três tinham mania moderada a severa e três tinham graus mais suaves. Não é nem um pouco surpreendente que quando os terapeutas foram solicitados a usar critérios do DSM, um quarto das pessoas saudáveis também receberam um diagnóstico psiquiátrico.<sup>2</sup>

Uma das novas epidemias é o bipolar II.<sup>29</sup> Diferentemente do bipolar I, não possui aspectos maníacos ou psicóticos e os critérios diagnósticos são muito complacentes. É necessário haver apenas um episódio de depressão e um episódio de hipomania que dure mais de quatro dias. Isso abre as comportas para tratar vastos números de pacientes com medicamentos antipsicóticos, resultando em um dano tremendo a um custo enorme; até mesmo o antigo medicamento quetiapina custava impressionantes 2 mil euros por ano no Reino Unido em 2011. O diagnóstico de hipomania está baseado em questões simplistas, uma das quais é ‘bebo mais café’. Em ensaios, bipolar I e II são

misturados de modo que não seja possível observar se os antipsicóticos têm algum efeito em bipolar II, que supostamente é mais leve. Um truque de *marketing* inteligente.

*A doença bipolar em crianças aumentou 35 vezes em 20 anos nos EUA.*<sup>21</sup> Não são apenas os critérios flexíveis que causam esse desastre; *tanto os ISRSs como os medicamentos para TDAH causam a doença bipolar* e ambos os tipos de medicamentos podem levar à conversão de uma depressão ou TDAH, respectivamente, em transtorno bipolar em 1 a cada 10 pessoas.<sup>30</sup> Entretanto, os psiquiatras saúdam isso como ‘melhor’ diagnóstico ou, como se essa afronta não bastasse, dizem que o medicamento revelou o diagnóstico!<sup>21</sup>

Foi descoberto que até mesmo os personagens do *Winnie the Pooh* sofrem de transtornos psiquiátricos. Por exemplo, o porquinho Piglet obviamente sofre de transtorno de ansiedade generalizada e o burrinho Eeyore sofre de um transtorno distímico.<sup>31</sup>

Há um risco substancial de evidência circular em tudo isso. Se uma nova classe de medicamentos afeta padrões de humor, apetite e sono, a depressão pode ser definida por psiquiatras apoiados pela indústria como uma doença que consiste apenas nisso: problemas de humor, apetite e sono.<sup>32</sup>

O clínico-geral britânico Des Spence descreveu eloquentemente como a psiquiatria tornou-se tão corrupta:<sup>33</sup>

*A psiquiatria tornou-se ... a mina de ouro das grandes empresas farmacêuticas, com um plano de negócios simples. Procure um grupo pequeno de especialistas de uma instituição de prestígio. A empresa farmacêutica transforma-se no criador de monarcas profissional, financiando pesquisas para esses especialistas. A pesquisa sempre relata o subdiagnóstico e o subtratamento, nunca o oposto. Controle todos os dados e faça com que o estudo tenha curta duração. Use a mídia, plante notícias e financie grupos de apoio a pacientes. Remunere seus especialistas com altos valores por consultoria. Faça lobby junto ao governo. Faça com que os especialistas patrocinados por sua empresa farmacêutica prestem consultoria ao governo. Então agora a visão de mundo é dominada por um grupo minúsculo de especialistas com interesses ocultos. Use endossos de celebridades para salpicar a mágica do marketing da emoção. Expanda o mercado promovendo questionários*

*on-line que flexibilizem ainda mais os critérios diagnósticos. Torne legítimo o ilegítimo.*

Spence menciona que um grupo pequeno de especialistas mundiais de Harvard admitiu pagamentos pessoais não revelados recebidos de empresas farmacêuticas totalizando 4,2 milhões de dólares.

Uma revisão de 43 estudos em TDAH, dos quais 34 eram randomizados, embasa a fábula do criador de monarcas de Spence. Poucas das reações adversas relatadas do medicamento eram chamadas de graves, embora muitas crianças abandonassem os estudos precisamente por causa disso: graves reações adversas pelo medicamento.<sup>34</sup> Um grande número de estudos foi conduzido pelos mesmos grupos de autores e patrocinado pelas empresas fabricantes do medicamento. Não uma organização que provavelmente irá nos dizer a verdadeira ocorrência de danos graves. Muitos dos estudos também são manipulados, seja por excluir todas as crianças que melhoram com placebo antes que o ensaio comece, ou o oposto, estudar apenas as crianças que toleravam o medicamento antes que fossem randomizadas para medicamento ou placebo.<sup>18</sup> Manipulações como essas são muito comuns em ensaios de medicamentos psicotrópicos e em ensaios com ISRSs<sup>24</sup>, tendo feito as pessoas pensarem que os medicamentos são muito melhores do que realmente são. Alguns ensaios até mesmo usam ambos os tipos de eliminação de pacientes antes que sejam randomizados.<sup>21</sup>

## PSIQUIATRAS COMO TRAFICANTES DE DROGAS

Importantes psiquiatras muitas vezes são traficantes de drogas altamente eficazes. Em 1999, Charles Nemeroff e Alan Schatzberg publicaram um livro-texto que foi redigido por um escritor-fantasma da GlaxoSmithKline.<sup>35</sup> Em 2006, Nemeroff foi o primeiro autor de uma revisão sobre a eficácia de um dispositivo estimulador do nervo vago para tratamento de deprimidos graves,<sup>36</sup> uma ideia verdadeiramente estranha. O artigo foi elaborado por escritores-fantasma e publicado no periódico, Nemeroff editou<sup>37</sup> e todos os autores tinham vínculos financeiros com fabricantes do dispositivo, mas nenhum foi revelado.<sup>36</sup> A FDA aprovou o dispositivo com base em um gerente sênior que ignorou mais de 20 cientistas da FDA, além de outros gerentes que tinham revisado os dados e concluído que o dispositivo não demonstrava uma garantia razoável de segurança e de efetividade.

Também havia corrupção na Emory University onde Nemeroff trabalhava e no hospital intimamente afiliado, Grady Hospital, mas foi mantida em segredo por mais de uma década.<sup>38</sup> Em 2008, o Senador Charles Grassley liberou um relatório condenatório sobre Nemeroff que explicou a razão pela qual o esquema pode continuar por tanto tempo: os delatores (pelo menos 15) foram obrigados a passar por avaliações psiquiátricas no departamento de psiquiatria da Emory University. Os psiquiatras escolhidos pela própria Emory supostamente preencheram esses exames sem nem mesmo examinar os médicos-alvo ou recolher evidências factuais, de modo que mais tarde diversos deles foram demitidos.<sup>39</sup> (Imagino como esses mesmos psiquiatras conduzem ensaios clínicos para as empresas de medicamentos). Pelo menos quatro das ‘avaliações’ foram feitas pelo próprio Nemeroff, o que tornou os processos similares em natureza aos processos de Stalin na União Soviética. O delator mais ferrenho, que se sentava no comitê de conflitos de interesse da Emory University, recusou-se a fazer uma ‘avaliação’ depois de denunciar a suposta fraude em financiamento de pesquisa e tornou-se vítima de mais de 12 anos de litígio continuado, que finalmente ganhou.

Em 2000, um ensaio com antidepressivos foi publicado no *New England Journal of Medicine* e os autores tinham tantos conflitos de interesse que não havia espaço para eles no periódico; em vez disso, foram listados em um *website*.<sup>40</sup> Os conflitos de interesse para três psiquiatras que comento nesse livro eram:

*O Dr. Nemeroff foi consultor ou recebeu honorários da Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi, Neurocrine Biosciences, Organon, Otsuka, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, SmithKline Beecham, Solvay e Wyeth-Ayerst. Recebeu apoio para pesquisa oriundo da Abbott, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Organon, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, SmithKline Beecham, Solvay e Wyeth-Ayerst.*

*O Dr. Schatzberg atuou como consultor ou recebeu honorários da Abbott, Bristol-Myers Squibb, Corcept Therapeutics, Forest Laboratories, Janssen, Eli Lilly, Merck, Mitsubishi Pharmaceuticals, Organon, Parke-Davis, Pfizer, Pharmacia-Upjohn, Sanofi, Scirex, SmithKline Beecham, Solvay e Wyeth-Ayerst. Recebeu apoio para pesquisa por parte da Bristol Myers Squibb, Pfizer e SmithKline Beecham. Tem participação acionária na Corcept, Merck, Pfizer e Scirex.*

*O Dr. Keller foi consultor ou recebeu honorários da Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Forest Laboratories/Parke-Davis, Wyeth-Ayerst, Merck, Janssen, Eli Lilly, Organon e Pharmacia-Upjohn. Recebeu subvenções de pesquisa da Wyeth-Ayerst, SmithKline Beecham, Upjohn, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Merck, Forest Laboratories, Zeneca e Organon. Atuou no comitê consultivo da Wyeth-Ayerst, Pfizer, Bristol-Myers Squibb, Eli Lilly, Forest Laboratories/Parke-Davis, Organon, SmithKline Beecham, Merck, Janssen, Mitsubishi Pharmaceuticals, Zeneca, Scirex e Otsuka.*

Esse ensaio deu origem a um editorial com o título: ‘*Is academic medicine for sale?*’ [A medicina acadêmica está à venda?]<sup>41</sup> Imagine quando essas pessoas têm tempo para ver os pacientes. Em geral, pessoas que recebem dinheiro de muitas empresas argumentam que não estão no bolso da indústria porque não dependem de nenhuma empresa em particular. Aceitando essa linha de raciocínio, deveria ser razoavelmente correto ser uma prostituta desde que você se certifique de que tem muitos clientes por dia para que não dependa de nenhum em particular.

A psiquiatria está em crise profunda. Não apenas transformou o que anteriormente eram condições agudas em crônicas (veja a seguir), mas também medicalizou a normalidade. Os medicamentos psicotrópicos estão sendo usados para as doenças mais bizarras; por exemplo, um ensaio demonstrou que escitalopram reduzia a incidência

diária de calorões de 10 para 9 em mulheres em menopausa.<sup>42</sup> Esse efeito minúsculo pode até mesmo ser inexistente, pois muitas mulheres podem ter quebrado o cegamento ao conseguirem sentir a diferença entre um ISRS e um placebo (veja o Cap. 4).

Considerando os muitos efeitos que os medicamentos psicotrópicos têm,<sup>21,24</sup> seu uso em larga escala é prejudicial. Por exemplo, um estudo de coorte cuidadosamente controlado de pessoas deprimidas com mais de 65 anos de idade mostrou que os ISRSs levam, com maior frequência, a quedas do que os antidepressivos antigos ou se a depressão fosse deixada sem tratamento.<sup>43</sup> *Para cada 28 pessoas idosas tratadas por um ano com um ISRS, houve uma morte adicional, comparando com nenhum tratamento.*

## A MENTIRA DO DESEQUILÍBRIO QUÍMICO

Em vez de tentar compreender os pacientes, a psiquiatria tornou-se um exercício de lista de verificação,<sup>44</sup> que se poderia pedir a uma secretária ou aos próprios pacientes para preencherem. Muitas vezes, os diagnósticos são feitos após consultas breves de 10 a 15 minutos, depois das quais muitos pacientes escutam que precisam de um medicamento pelo resto da vida para reparar um ‘desequilíbrio químico’ no cérebro. Muitas vezes, também escutam que isso é semelhante a ser um paciente com diabetes que necessita de insulina.<sup>21</sup> Se isso fosse verdadeiro, o número de pessoas mentalmente incapacitadas diminuiria depois que introduzimos os antipsicóticos e os antidepressivos, mas ao contrário, o número de pessoas recebendo pensão por diagnósticos de incapacidade psiquiátricos decolou. O pior de tudo é que isso também afetou nossas crianças. Em 1987, logo antes que os ISRSs chegassem ao mercado, poucas crianças eram mentalmente incapacitadas nos EUA; 20 anos depois, eram mais de 500 mil, um aumento de 35 vezes.<sup>21</sup>

Estudos da OMS mostraram que os pacientes passam muito melhor em partes do mundo onde os medicamentos psicotrópicos são pouco usados, como em países pobres onde apenas 16% dos pacientes com esquizofrenia eram mantidos regularmente com antipsicóticos em comparação com 61% em países ricos.<sup>21</sup> Esses resultados positivos foram confirmados na Finlândia, onde o uso de medicamentos era restrito, de modo que apenas 20% dos pacientes com esquizofrenia ingeriam antipsicóticos regularmente e dois terços nunca tinham sido expostos a medicamentos.<sup>21</sup> Nos EUA, pesquisadores que chegaram a resultados similares sentiram que seu financiamento oriundo do Instituto Nacional de Saúde Mental secou.<sup>21</sup> As notícias não eram bem-vindas pelas lideranças em psiquiatria.

A história do desequilíbrio químico, que está sendo contada sobre todos os medicamentos psicotrópicos, até mesmo para benzodiazepínicos (comprimidos para os ‘nervos’ ou para dormir),<sup>21</sup> é uma grande mentira. Nunca foi documentado que qualquer uma das grandes doenças psiquiátricas seja causada por um defeito bioquímico e não há qualquer teste biológico que consiga nos dizer se alguém tem determinado transtorno mental.<sup>45</sup> Como um exemplo, a ideia de que os pacientes deprimidos têm carência de serotonina foi convincentemente rejeitada.<sup>24,46</sup> De fato, alguns medicamentos que

*reduzem* a serotonina também funcionam para depressão,<sup>24,47</sup> como tianeptina, e o regulador irlandês de medicamentos proibiu a GlaxoSmithKline de afirmar que a paroxetina corrige um desequilíbrio químico. Há muito mais a falar contra a mentira do desequilíbrio químico, por exemplo, que demora semanas antes que os medicamentos funcionem.<sup>48</sup>

*Os medicamentos psicotrópicos não corrigem um desequilíbrio químico, eles o causam, que é a razão pela qual é tão difícil livrar-se dos medicamentos de novo. Se ingeridos por mais do que algumas semanas, esses medicamentos criam a doença que pretendiam curar.<sup>21,24,49-53</sup> Transformamos a esquizofrenia, o TDAH e a depressão, que muitas vezes eram doenças autolimitadas no passado, em transtornos crônicos por causa dos medicamentos que usamos.<sup>21</sup>*

As pessoas podem ter sintomas terríveis quando tentam parar, tanto sintomas que se assemelham à doença como muitos outros que nunca sofreram antes. É muito infeliz que quase todos os psiquiatras – e os próprios pacientes – interpretem isso como um sinal de que ainda precisam do medicamento. Geralmente não. Tornaram-se dependentes, igual a um drogado que é dependente de heroína ou cocaína, e como os medicamentos para TDAH e os ISRSs têm efeitos de anfetamina, *devemos encarar esses medicamentos como narcóticos sob prescrição e usá-los o mínimo possível.*

A maioria dos pacientes psiquiátricos ficaria melhor se não recebesse medicamento algum<sup>21</sup> (veja também os Caps. 4 e 18) e aqueles que necessitam de tratamento geralmente apenas precisam dele por um curto tempo ou de maneira intermitente. Os psiquiatras deveriam considerar que outros especialistas médicos, diferentemente dos psiquiatras, relutariam muito em oferecer tratamento sintomático de longa duração sem saber o que se encontra por trás dos sintomas, por exemplo, se um paciente sofre de náusea ou dor de cabeça.<sup>3</sup> Entretanto, exige forte determinação, tempo, paciência e um período de diminuição gradativa para retirar o medicamento dos pacientes e minimizar os sintomas de abstinência. Se os pacientes usaram medicamentos durante anos, o período de diminuição gradativa pode durar até um ano inteiro. A maioria dos psiquiatras escolhe tratamentos para a vida toda, o que é um desastre por muitas razões. Isso mantém os pacientes trancados no papel de paciente e os medicamentos mudam sua personalidade, de modo que não aprendem a lidar com os desafios da vida.<sup>21</sup> Também

parece provável que não apenas os antipsicóticos mas todos os medicamentos podem causar danos permanentes ao cérebro e mudanças permanentes de personalidade, como discinesia tardia, declínio cognitivo e apatia emocional.<sup>21</sup>

Foi demonstrado que danos cerebrais ocorrem em nível de receptores e não há nada estranho com isso, pois é como o cérebro funciona. O hashish, o LSD e outras substâncias cérebro-ativas também podem levar a danos permanentes no cérebro e a psicose. O fato de que os medicamentos psicotrópicos em longo prazo criam as doenças sobre as quais têm efeito em curto prazo foi levantado repetidas vezes nos últimos 30 a 40 anos, mas todas as vezes, não importava o quão forte fosse a nova evidência, importantes psiquiatras varreram-no para baixo do tapete tão rapidamente quanto possível.<sup>21</sup> É muito doloroso e difícil para eles lidarem com isso. Depois que deixaram a psicanálise para trás – que era terrivelmente não científica, a ponto de Sigmund Freud afirmar que somos todos homossexuais e que aqueles entre nós que pensam diferente são homossexuais latentes – eles abraçaram a psiquiatria biológica, que fez sua especialidade parecer tão científica quanto a medicina interna, o que não é.

Não é saudável perturbar funções normais do cérebro com medicamentos, sejam eles legais ou ilegais. Os medicamentos psicotrópicos podem levar à violência, inclusive ao assassinato. Uma análise de eventos adversos a medicamentos submetidos à FDA entre 2004 e 2009 identificou 1.937 casos de violência, 387 dos quais eram homicídio.<sup>54</sup> A violência foi particularmente relatada com frequência para medicamentos psicotrópicos (antidepressivos, sedativos/hipnóticos, medicamentos para TDAH e um medicamento para parar de fumar que também afeta funções do cérebro). Existe suspeita de que os antidepressivos tenham papel causal em tiroteios, mas quando um dos atiradores adolescentes do massacre da Escola de Ensino Médio Columbine foi encontrado com um antidepressivo em seu sangue, a Associação de Psiquiatria Americana denunciou imediatamente a noção de que poderia haver uma relação causal e acrescentou que doença mental não diagnosticada e não tratada cobra um pesado encargo daqueles que sofrem desses transtornos e daqueles ao seu redor.<sup>55</sup> Isso é nojento. Responsabilizar a doença, e não o medicamento, é papo de *marketing* e tática-padrão da indústria, mas é isso que os psiquiatras rotineiramente fazem, em particular quando os pacientes que tentam parar sofrem com sintomas de abstinência. Os

medicamentos psicotrópicos, inclusive os ISRSs, também aumentam o risco de acidentes de trânsito.<sup>56</sup>

Nos EUA, as pessoas podem receber prescrição de Nuvigil (armodafinil) que, como o nome indica, deixa-as vigilantes outra vez. É aprovado para transtorno do trabalho em turnos. Não estou brincando, o medicamento existe. As pessoas que ficam cansadas em plantões noturnos agora têm um transtorno. Como muitos outros medicamentos psicotrópicos, o Nuvigil tem efeitos semelhantes à anfetamina e à cocaína, então é outro narcótico sob prescrição e, como sempre, o medicamento pode matar. Pode levar a um eritema fatal (síndrome de Stevens-Johnson), insuficiência fatal de múltiplos órgãos, mania, *delirium*, alucinações e ideação suicida, hospitalização e muito mais.<sup>57</sup> Ficarei com meu café, que não vai me prejudicar.

# RASTREAMENTO PARA TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Conforme foi indicado anteriormente, a maneira segura de deixar-nos todos loucos é rastrear transtornos mentais. Um programa notório nos EUA foi TeenScreen, que concluiu com o resultado de que 1 em cada 5 crianças sofria de um transtorno mental, levando a uma enxurrada de discussões sobre uma ‘crise’ em saúde mental das crianças.<sup>18</sup>

A ciência relacionada ao rastreamento para depressão é de qualidade incrivelmente ruim.<sup>58</sup> Por exemplo, em apenas 5% dos estudos para avaliar os resultados falsos-positivos e falsos-negativos de rastreamento para depressão, os pesquisadores tinham excluído pacientes que já eram diagnosticados com depressão. Essa falha é indesculpável. Se quiser saber como a ultrassonografia é boa para captar câncer de estômago em pessoas que parecem saudáveis, você não estuda as pessoas que já foram diagnosticadas com grandes tumores com ultrassonografia, a própria técnica que você quer testar.

Apesar de os autores da revisão Cochrane sobre rastreamento para depressão terem feito fortes recomendações contra o rastreamento, após terem examinado 12 ensaios com 6 mil participantes,<sup>59</sup> as autoridades dinamarquesas – depois de citarem apropriadamente a revisão Cochrane – recomendaram o rastreamento para vários grupos ‘de risco’ mal definidos. O teste a ser usado foi recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), mas é tão ruim que, para cada 100 mil pessoas saudáveis examinadas, haverá 36 mil falsos-positivos.<sup>60</sup> Muitos desses 36 mil receberão prescrição para um ISRS.

Os psiquiatras já criaram epidemias ferozes de diagnósticos psiquiátricos, porém quando eu lhes informo como o rastreamento é prejudicial, não escutam. O que há de errado com os psiquiatras? Por que não se baseiam em evidências? Se eu fosse nomear um novo transtorno psiquiátrico, seria ODUFD: *Obsessive Denial of Unwelcome Facts Disorder* [transtorno de negação obsessiva de fatos indesejados]. É um transtorno muito comum entre médicos, políticos e administradores de alto nível e não existe cura. Os administradores de universidades ficam felizes em aceitar presentes enormes da

indústria ao mesmo tempo em que implementam políticas de conflitos de interesse para seus docentes e sua relação com patrocinadores comerciais.<sup>61</sup>

## PÍLULAS DA INFELICIDADE

Não acho que fraude e mentiras em pesquisa e em *marketing*, corrupção de médicos e insuficiência dos reguladores de medicamentos tenham sido piores do que as chamadas pílulas da felicidade.<sup>21,24,62</sup> O engano já começa pelo nome. Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs) foram inventados pela SmithKline Beecham, que, em 2000, fusionou-se em GlaxoSmithKline. Infelizmente, é o nome científico oficial dessa classe de medicamentos, embora não haja nada particularmente seletivo em relação a eles. Tampouco são específicos. A maioria das substâncias que afetam o cérebro, inclusive o álcool, provavelmente tem efeito semelhante ao dos ISRSs sobre a depressão,<sup>24</sup> e o alprazolam, por exemplo, um benzodiazepínico antigo, é melhor do que placebo e similarmente eficaz aos antidepressivos tricíclicos, embora esses medicamentos sejam melhores do que os ISRSs.<sup>63</sup>

Até 2003, o regulador de medicamentos do Reino Unido propagou a farsa sobre a falta de serotonina como causa de depressão em folhetos de informação aos pacientes.<sup>62</sup> Ninguém sabe por que os ISRSs têm os efeitos que têm, e não há muita felicidade nos comprimidos. Seu efeito mais pronunciado é causar distúrbios sexuais. Um cientista da FDA descobriu que as empresas tinham ocultado problemas sexuais ao responsabilizarem os pacientes em vez do medicamento; por exemplo, a anorgasmia feminina foi codificada como ‘transtorno genital feminino’.<sup>62</sup> As empresas declararam que apenas 5% dos pacientes tinham transtorno sexual,<sup>24</sup> o que é um décimo da ocorrência verdadeira. Em um estudo delineado para examinar esse problema, distúrbios sexuais desenvolveram-se em 59% de 1.022 pacientes, todos com uma vida sexual normal antes de começarem a usar um antidepressivo.<sup>64</sup> Os sintomas incluíam libido diminuída, orgasmo ou ejaculação retardado, nenhum orgasmo ou ejaculação e disfunção erétil, tudo em uma taxa elevada, além de baixa tolerância em 40% dos pacientes. Alguns pacientes bocejavam durante o orgasmo, o que não é a maneira mais fantástica de construir um relacionamento íntimo. Esses problemas foram negligenciados porque não era provável que os pacientes os discutissem com seus médicos. Portanto, os medicamentos devem ter sido introduzidos no mercado como um perturbador formidável de sua vida sexual, entretanto isso não venderia muitos comprimidos.

Na Dinamarca, as vendas de ISRSs são agora tão elevadas que 7% da população inteira pode estar em tratamento com uma dose diária para adulto pela vida toda.<sup>27</sup> Cada um de nós pode estar em tratamento por seis anos de nossas vidas! É claro que as empresas farmacêuticas estão por trás do sobretratamento. As vendas de ISRSs aumentaram quase linearmente por um fator de 18, quando o número de produtos no mercado (e, portanto, a pressão da comercialização) aumentou por um fator de 16 ( $r = 0,97$ , correlação quase perfeita).<sup>27</sup> Em 2007, nada menos que 23 empresas farmacêuticas diferentes comercializavam 47 produtos diferentes. Essa enorme pressão de *marketing* também era importante nos EUA. Entre 1989 e 2000, o uso de ISRSs e de medicamentos similares quase triplicou na atenção primária, sendo cada agente novo acrescido ao uso agregado sem uma diminuição concomitante em agentes previamente introduzidos.<sup>65</sup>

Os pacientes não estão muito felizes em ingerir pílulas da felicidade. Em ensaios clínicos, os médicos têm um incentivo para persuadir os pacientes a tomarem os medicamentos, mas na clínica-geral, mais da metade dos pacientes interrompe seu uso em 2 a 3 meses.<sup>62</sup>

## PROZAC, UM MEDICAMENTO TERRÍVEL DA ELI LILLY TRANSFORMADO EM CAMPEÃO DE VENDAS

O primeiro ISRS foi a fluoxetina (Prozac), que foi introduzido no mercado em 1988. É um medicamento terrível, e a gerência sênior da Lilly queria arquivá-lo.<sup>24</sup> Mas a Lilly tinha uma questão: estava com sérios problemas financeiros e, se o Prozac fracassasse, a Lilly poderia ‘afundar’.<sup>66-68</sup>

A fluoxetina é um medicamento tão ruim que o regulador alemão de medicamentos concluiu em sua avaliação: ‘Considerando o benefício e o risco, pensamos que essa preparação é totalmente inapropriada para tratamento de depressão.’<sup>24,69</sup> Quando a Eli Lilly mostrou alguns de seus dados a psiquiatras suecos, eles riram e não acharam que a Lilly estivesse sendo séria ao buscar aprovação para o medicamento,<sup>70</sup> enquanto a FDA observou sérias falhas nos ensaios.<sup>24</sup>

No entanto, para sobreviver como empresa, a Lilly estava determinada a fazer do Prozac um sucesso e era crucial conseguir que fosse aprovado na Suécia, porque depois seria mais fácil aprová-lo pela FDA. O vice-presidente na Europa não deixou qualquer dúvida de que o diretor-administrativo na Suécia, John Virapen, precisava fazer todo o possível para alcançar sucesso.

Virapen, que sentia que sua futura carreira na Lilly dependia da aprovação do Prozac, resolveu seu problema com suborno. Lançou ensaios por sementeira antes que o medicamento fosse aprovado e convidou médicos para visitarem o Caribe por uma semana, com abundância de entretenimento, incluindo ‘mergulhar, surfar, velejar, garotas bonitas e noites quentes’.<sup>70</sup> Ao plantar perguntas indiretas às secretárias de psiquiatras renomados, Virapen descobriu a identidade do perito independente que iria examinar a documentação clínica para a agência de medicamentos sueca. O perito não gostava nada da fluoxetina e, apenas duas semanas antes, tinha rido com a ideia de conseguir que a fluoxetina fosse aprovada. Entretanto, já em sua segunda reunião, sugeriu 20 mil dólares como uma soma razoável para uma aprovação acelerada, o que, além disso, não deveria ser do conhecimento do fisco, mas deveria ser entregue pelo escritório da Lilly em Genebra. Além disso, exigiu que a Lilly fornecesse uma boa soma em dinheiro para pesquisa ao seu departamento. O dinheiro foi dividido de modo

que a segunda metade fosse paga quando o medicamento fosse aprovado. É assim que o crime organizado opera quando ordena um assassinato.

Em seguida, um dos associados de Virapen reuniu-se com o perito em Gotemburgo para aprimorar a solicitação de registro. As mortes desapareceram em notas de rodapé e resultou em algo como:

‘Cinco tiveram alucinações e tentaram cometer suicídio, sendo que quatro dos sujeitos-teste conseguiram fazê-lo’ foi modificado para: ‘Cinco dos outros sujeitos-teste tiveram efeitos variados.’

Além disso, o perito independente colocou sua própria carta pessoal de recomendação. Não demorou muito até que Virapen recebesse um telefonema para começar as negociações sobre quanto o medicamento deveria custar, o que significava que tinha sido aprovado. No momento em que o preço foi definido para uma dose de 20 mg, um importante psiquiatra que tinha realizado pesquisas com fluoxetina postergou a aprovação quando descobriu que 5 mg era o máximo que deveria ser permitido e exigiu a disponibilização da dose de 5 mg. Entretanto, a Lilly conseguiu impedir isso, que potencialmente poderia ter reduzido seus ganhos em 75%.

Não havia tantas pessoas verdadeiramente deprimidas em meados da década de 1980, quando os critérios para o diagnóstico eram muito mais estritos e relevantes do que hoje, e a fluoxetina foi assim comercializada como *elevador do humor*. Não é curioso? Um medicamento com efeitos semelhantes à cocaína é comercializado como elevador do humor! Qual é a diferença dos traficantes de rua?

A aprovação na Alemanha também seguiu ‘métodos de *lobby* não ortodoxos exercidos sobre membros independentes das autoridades reguladoras’.<sup>70</sup>

Depois de ter sido tão útil à Lilly, Virapen foi demitido. Isso também parece com o roteiro do crime organizado. Quando o chefe persuadiu uma pessoa do baixo escalão a assassinar uma figura política bem-conhecida, é mais seguro matar o assassino em seguida, porque um homem morto não fala. A explicação oficial era que a Lilly tinha determinados princípios éticos! Duas outras pessoas que sabiam do suborno também foram demitidas sem razão. Virapen tentou processar o psiquiatra corrupto, mas isso não era possível porque o psiquiatra não era funcionário da autoridade de saúde. Após

esse caso, a lei sueca anticorrupção sofreu emendas. O psiquiatra apenas continuou e, ironicamente, veio a trabalhar para o tribunal como assessor psiquiátrico para a Suécia.

A Eli Lilly promoveu o uso do Prozac de forma ilegal para diversos problemas não aprovados, como timidez, transtornos alimentares e baixa autoestima, tendo ocultado o risco aumentado de suicídio e violência associado ao medicamento.<sup>1,24,71</sup> No entanto, em 1990, apenas dois anos depois que o Prozac chegou ao mercado, Martin Teicher *et al.* descreveram seis pacientes que tinham se tornado suicidas e reagiam de maneiras bizarras com intensa e violenta preocupação suicida ao ingerirem Prozac, o que era algo completamente novo para eles.<sup>72</sup> As observações de Teicher eram inovadoras e o artigo era bastante convincente. Entretanto, documentos internos da Lilly revelaram mais tarde que a FDA trabalhou junto com a empresa sobre o problema do suicídio, e os mercenários da Lilly entre os psiquiatras vieram a calhar quando o cientista da própria Lilly deixou fora informações que seriam incriminatórias para a empresa nas audiências subsequentes da FDA em 1991.<sup>1</sup> O presidente do comitê da FDA, psiquiatra Daniel Casey, interrompeu Teicher brutalmente para que não pudesse apresentar seus achados e razões! Foi-lhe permitido apenas apresentar alguns *slides*, enquanto a equipe de funcionários da Lilly apresentou muitos. Alguns anos mais tarde, a esposa de Teicher recebeu uma oferta de emprego na Lilly como sua cientista principal em oncologia sem ter se oferecido. Dificilmente isso foi uma coincidência. O procedimento-padrão é colocar na lista negra e atemorizar pessoas críticas e, se isso não funcionar, comprá-las ou comprar seus parentes próximos. A esposa de Teicher divorciou-se dele e foi trabalhar para a Lilly.

Em 2004, o *British Medical Journal* (BMJ) recebeu, de uma fonte anônima, uma série de documentos internos e estudos da Lilly sobre o Prozac, enviados pelo periódico à FDA.<sup>73</sup> Esses documentos foram disponibilizados em um caso de litígio em 1994, mas não estavam acessíveis ao público. Revelavam que funcionários da Lilly estavam cientes, já na década de 1980, de que a fluoxetina tinha efeitos colaterais preocupantes em termos de tentativas de suicídio e de violência e procuraram minimizar seu efeito negativo quando prescrita. Lilly foi esperta ao arrancar pela raiz a palavra ‘suicídio’ de seu registro de efeitos colaterais experimentados por pacientes de sua base de dados, e sua matriz sugeriu que, quando os médicos relacionassem uma tentativa de suicídio ao usar Prozac à Lilly, deveria ser codificada como

‘sobredosagem’ (o que é muito enganoso, pois dificilmente é possível matar-se ao ingerir uma sobredose de Prozac; os suicídios ocorrem com doses *normais*), e a ‘ideação suicida’ deveria ser registrada como ‘depressão’ (culpe a doença, não o medicamento).<sup>68</sup> Dois pesquisadores da Lilly na Alemanha ficaram infelizes com essas orientações: ‘Não acho que consiga explicar ao BGA [o regulador alemão], a um juiz, a um repórter ou mesmo a minha família porque faríamos isso, especialmente com relação ao sensível problema do suicídio e da ideação suicida.’<sup>24,74</sup>

Um dos documentos que o *BMJ* recebeu observava que, em ensaios clínicos, 38% dos pacientes tratados com fluoxetina relataram nova ativação, comparando com apenas 19% dos pacientes tratados com placebo. Muitas vezes, os ISRSs levam à agitação ou acatisia, uma forma extrema de agitação que alguns pacientes descrevem como irritação extrema e que aumenta o risco de suicídio.<sup>1,24</sup> Logo a Lilly recomendou que, em seus ensaios de fluoxetina, esses pacientes também deveriam ingerir benzodiazepínicos,<sup>24</sup> que reduzem os sintomas. Portanto, não sabemos quais são os verdadeiros efeitos colaterais ou mesmo qual é o verdadeiro efeito sobre a depressão, pois os benzodiazepínicos têm efeito sobre a depressão.

Contudo, quando a Lilly interessou-se em mostrar que seu medicamento, Prozac, levava a menos sintomas de abstinência que os medicamentos de seus concorrentes devido a sua meia-vida mais longa, o resultado foi impressionante. Mais da metade dos pacientes recebendo paroxetina e sertralina desenvolveu sintomas de abstinência dentro de uma semana quando o medicamento foi trocado de ativo para um placebo.<sup>62,75</sup> Os sintomas mais frequentes claramente não tinham nada a ver com recidiva de depressão, mas com abstinência: piora de humor, irritabilidade e agitação.

Os vieses em ensaios patrocinados pela indústria são realmente importantes. Em ensaios comparativos diretos em que o Prozac era o medicamento de interesse, significativamente mais pacientes melhoraram com Prozac do que em ensaios em que o Prozac era o medicamento comparador.<sup>76</sup>

Em 2004, a FDA emitiu uma advertência de que os antidepressivos podem causar um conjunto de sintomas ativadores ou estimuladores como agitação, ataques de pânico, insônia e agressividade. Esses efeitos eram esperados, pois a fluoxetina é similar à cocaína em seus efeitos sobre a serotonina.<sup>73</sup> É interessante, entretanto, que em 2000

quando a EMA continuou a negar que o uso de ISRSs leva à dependência, declarou que ‘foi demonstrado que os ISRSs reduzem a ingestão de substâncias causadoras de dependência, como cocaína e etanol. A interpretação desse aspecto é difícil.’<sup>77</sup> A interpretação só é difícil para aqueles que são tão cegos que *não irão enxergar*.

Em 1989, um homem matou oito pessoas a tiros, feriu outras 12 e depois matou-se um mês após ter começado a usar fluoxetina.<sup>73</sup> A Lilly venceu por um veredicto de 9 a 3 e mais tarde afirmou que ‘foi provado em um tribunal de júri ... que o Prozac é seguro e eficaz’. Entretanto, o juiz, que suspeitava que tivesse havido um acordo secreto, processou a Lilly e os queixosos, no fim forçando a Lilly a admitir que tinha feito um acordo secreto com os denunciadores durante o julgamento. Enfurecido pelos atos da Lilly, o juiz decidiu que o achado mudou de um veredicto a favor da Lilly para ‘suspensa com prejuízo’, dizendo que ‘a Lilly tentou comprar não apenas o veredicto, mas também o julgamento do tribunal.’

A Lilly também comprou participantes do painel da FDA. Um painel consultivo da FDA foi reunido em 1991 para rever os dados da fluoxetina. Este concluiu que a fluoxetina era segura, apesar das preocupações levantadas pelo oficial de segurança David Graham e outros, o que levou os críticos a apontarem que diversos dos participantes tinham laços financeiros com a Lilly.

Durante toda década de 1990, ao jurar publicamente que o Prozac não aumentava o risco de suicídio ou violência, a Lilly silenciosamente encerrou ações judiciais fora do tribunal e conseguiu manter oculta a evidência incriminatória ao obter ordens judiciais para lacrar os documentos, da mesma maneira que tinha feito com seu medicamento antipsicótico campeão de vendas, Zyprexa (olanzapina), até que um lote de documentos vazasse para a imprensa.<sup>71</sup>

Os documentos internos da Lilly revelam uma longa e bem-sucedida batalha contra a ideia de que o Prozac poderia induzir violência ou suicídio e sugerem que a farmacêutica tinha uma estratégia explícita para culpar a doença e não o medicamento, sobre a qual alguns dos próprios cientistas da Lilly tiveram reservas. Algumas das ações da Lilly pareciam fraudulentas: a companhia excluiu 76 de 97 casos de suicídios com Prozac em um estudo de vigilância pós-comercialização que submeteu à FDA.<sup>78,79</sup>

Em 1997, o Prozac era o quinto medicamento mais prescrito nos EUA.<sup>80</sup> Também tornou-se o medicamento com maior número de reclamações e foram relatados centenas de suicídios.<sup>21</sup> Com relação a ações judiciais, David Healy descobriu versões iniciais da bula do Prozac que indicavam que psicose poderia ser precipitada em pacientes suscetíveis por terapia antidepressiva.<sup>80</sup> Desde 1978 a Lilly já sabia que o Prozac pode produzir, em algumas pessoas, um estado mental estranho e agitado que pode desencadear um impulso incontrolável de cometer suicídio ou assassinato.<sup>67</sup> A advertência sobre a indução de psicose não estava incluída na bula final para os EUA, no entanto a agência alemã de medicamentos exigiu-a. Em 1999, a FDA tinha recebido relatórios sobre mais de 2 mil suicídios associados ao Prozac e um quarto dos relatos referia especificamente agitação e acatisia. Como sempre, a FDA protegeu o medicamento e não os pacientes, pois disse que não permitiria que uma empresa colocasse uma advertência sobre acatisia ou suicídio no rótulo; teria considerado isso erro de rotulagem!<sup>80</sup> A European Medicines Agency (EMA) anunciou, em 2006, que pais e médicos deveriam monitorar cuidadosamente crianças e jovens sendo tratados com fluoxetina e observar tendências suicidas.<sup>70</sup> Uma tapeação. As crianças cometem suicídio apesar das advertências. A fluoxetina nunca deveria ter sido aprovada para crianças ou, de fato, para nenhuma criatura, nem mesmo cães (os ISRSs são usados para ‘ansiedade de separação’ em cães, que é quando os cães uivam demais quando seu dono sai de casa).

A Lilly também manteve suicídios cometidos fora da visão do público. Em 2004, o corpo de uma estudante de faculdade de 19 anos de idade foi encontrado enforcado por uma echarpe pendurada no chuveiro de um laboratório em Indianápolis, administrado pela Lilly.<sup>78</sup> Ela tinha se incorporado a um estudo clínico como voluntária saudável para ajudar a pagar sua taxa de matrícula da faculdade depois de ter passado por cuidadosa testagem médica para rastreamento de depressão ou tendências suicidas. Não tinha ingerido Prozac, mas sim outro ISRS, duloxetina (Cymbalta), que a Lilly queria desenvolver para incontinência urinária por estresse sob o nome comercial Yentreve. Quando os pesquisadores e a imprensa começaram a fazer perguntas sobre a duloxetina, a FDA não revisou sua base de dados nem foi a público. Ficou quieta e deu uma justificativa legal para seu silêncio:

*Alguns dados de ensaios clínicos são considerados segredos comerciais ou informação comercialmente protegida.*

É ultrajante que um regulador de medicamentos coloque o lucro acima de vidas humanas dessa maneira. Os dados de ensaios clínicos *não* são segredos comerciais (veja o Cap. 11) e a FDA deve mudar sua atitude e trazê-la ao mesmo nível da EMA. Uma jornalista do *BMJ*, Jeanne Lenzer, preencheu diversas solicitações de *Freedom of Information Act* para todos os dados de segurança relacionados ao Cymbalta e ao Yentreve e recebeu uma base de dados que incluía 41 mortes e 13 suicídios entre pacientes que ingeriram Cymbalta. Faltava, na base de dados, qualquer registro sobre a estudante de faculdade e pelo menos outros quatro voluntários conhecidos por terem cometido suicídio ao tomarem Cymbalta para depressão.

A Lilly admitiu que nunca tornou público pelo menos duas daquelas mortes, e fontes anônimas disseram a Lenzer que duloxetina causava tendências suicidas em pacientes que tomaram o medicamento para incontinência e que não eram deprimidos. Lenzer não obteve acesso a esses dados, pois a FDA está proibida de liberar dados de estudo para um medicamento que não tiver recebido sua aprovação, e a FDA não aprovou o Yentreve. Nada pode ser mais absurdo do que isso, pois o produto químico ativo é o mesmo no Yentreve e no Cymbalta. Os EUA *precisam* modificar suas leis para que atendam ao público.

A FDA afirmou mais tarde, entretanto, que os dados dos ensaios sobre incontinência urinária por estresse tinham mostrado que as mulheres de meia-idade tomando duloxetina tinham uma taxa de tentativa de suicídio de 400 por 100 mil pessoas-ano, mais do que o dobro da taxa de cerca de 160 por 100 mil pessoas-ano entre outras mulheres de idade semelhante. Isso sugere que os ISRSs não apenas são perigosos em crianças, mas também em adultos (veja o Cap. 18).

Existe outra mensagem final a partir desse triste caso. É dito aos voluntários, como à estudante de faculdade morta, que mesmo que não se beneficiem pessoalmente ao ingerirem o medicamento novo, o conhecimento científico ganho a partir do estudo beneficiará outros indivíduos. Deveria ser dito aos voluntários que as pessoas aprenderão com suas experiências apenas se forem boas notícias para a empresa. É

inacreditável e profundamente criminoso que voluntários saudáveis possam morrer sem ninguém saber disso fora da empresa.

Quando Lenzer questionou outra vez a Lilly sobre o Prozac, perguntou por que os documentos internos lacrados da Lilly tinham vindo à tona e a Lilly enviou a ela uma declaração por escrito:<sup>73</sup> ‘Prozac ajudou a melhorar significativamente milhões de vidas. É um dos medicamentos mais estudados na história da medicina e foi prescrito para mais de 50 milhões de pessoas no mundo todo.’

Quando as empresas farmacêuticas enfrentam problemas, sempre tentam escapar usando números grandes. Milhões de vidas não melhoraram significativamente. Em ensaios randomizados, igualmente tantos pacientes interrompem o tratamento quando estão usando um ISRS quanto quando usam placebo, o que sugere que, no geral, considerando benefícios e danos em conjunto, os medicamentos são bem inúteis.<sup>81</sup> Um estudo de 2003 a 2007 de 7.525 pacientes começando a usar antidepressivos, dos quais dois terços eram ISRSs, mostrou que após dois meses a metade dos pacientes tinha parado de tomar o medicamento.<sup>82</sup> O que 50 milhões de pessoas nos dizem é que milhões de pessoas foram prejudicadas, tanto quanto aquelas que continuam a ingerir o medicamento, ficam dependentes e não conseguem parar.

## EXERCÍCIO É UMA BOA INTERVENÇÃO

Não é exagero dizer que a pesquisa com antidepressivos está sob controle total da indústria; ela fornece pseudo evidências randomizadas para mercados multibilionários.<sup>83</sup> Quando dizemos que 50% melhoram com placebo e 60% com medicamento ativo,<sup>84</sup> parece melhor do que realmente é (veja o Cap. 4). A melhora na escala mais usada, a escala de depressão de Hamilton, é tão pequena que os medicamentos apenas parecem resultar em um efeito significativo nos pacientes que estão severamente deprimidos, que constituem uma fração minúscula de todos aqueles tratados na prática clínica.<sup>85,86</sup> Além disso, nunca foi demonstrado em ensaios ou estudos observacionais de alta qualidade que o uso de medicamentos antidepressivos reduz as taxas de suicídio. Compare esses fatos com uma declaração de 2013 do presidente da Associação de Psiquiatria Americana, Jeffrey Lieberman:<sup>87</sup>

‘Como classe, os medicamentos antidepressivos são altamente eficazes. Aliviam quantidades substanciais de sintomas, se não completamente, em 50 a 80% dos pacientes tratados que sofrem de depressão maior.’

Alguma aposta mais alta? Com um exagero tão monstruoso, por que não ir até o fim e dizer que os medicamentos curam 100%?

Seria muito melhor incentivar as pessoas a se exercitarem do que a ingerirem medicamentos. Há poucas comparações em longo prazo entre ISRSs e exercício, mas aquelas que existem são interessantes. Em um ensaio de quatro meses de 156 pacientes com depressão maior, o efeito era similar para aqueles randomizados para exercício e para aqueles que receberam sertralina (Zoloft), mas seis meses mais tarde, apenas 30% dos pacientes no grupo do exercício estavam deprimidos, em comparação com 52% no grupo da sertralina e 55% em um grupo que foi randomizado tanto para exercício como para sertralina.<sup>88</sup> Essas diferenças foram observadas apesar do baixo contraste de tratamento: 64% dos pacientes no grupo do exercício e 66% no grupo de combinação relataram que continuaram a se exercitar, mas 48% dos pacientes com sertralina também iniciaram um programa de exercícios. Uma revisão Cochrane de exercícios encontrou um efeito sobre a depressão que era muito semelhante àquele relatado para ISRSs.<sup>89</sup>

Um ensaio randomizado de 24 semanas com 375 pacientes com fobia social encontrou um efeito similar de exposição gradual aos sintomas temidos da sertralina, mas durante um acompanhamento adicional de seis meses, o grupo de exposição continuava a melhorar, enquanto os pacientes do grupo da sertralina, não.<sup>90</sup> A fobia social era uma doença rara até que as empresas farmacêuticas capturaram-na e chamaram-na de transtorno de ansiedade social. Isso impulsionou tremendamente as vendas, ajudadas por empresas de relações públicas e suas prostitutas entre os psiquiatras e as organizações de pacientes.<sup>9</sup> A combinação de pacientes aumentou de aproximadamente 2 para 13% – ou 1 em cada 8 pessoas – ajudada lindamente pelos critérios absurdos no DSM que se ampliavam com o passar do tempo.

## MAIS MENTIRAS SOBRE PÍLULAS DA FELICIDADE

A SmithKline Beecham, fusionada mais tarde em GlaxoSmithKline, começou a comercializar a paroxetina (Paxil ou Seroxat) em 1992 e declarou falsamente pelos 10 anos seguintes que não era formadora de hábito.<sup>91</sup> Isso era muito enganoso considerando que, na solicitação de licença original, a paroxetina levava a reações de abstinência em 30% dos pacientes!<sup>92</sup> O regulador de medicamentos do Reino Unido também negou que houvesse um problema e não advertiu sobre a falta de evidências da eficácia de ISRS em depressão leve. Em 2001, a BBC relatou que a Organização Mundial da Saúde tinha descoberto que o Paxil gerava os problemas de abstinência mais difíceis de todos os medicamentos antidepressivos. Em 2002, a FDA publicou uma advertência e a Federação Internacional de Associações de Fabricantes Farmacêuticos declarou a empresa como culpada por enganar o público sobre a paroxetina na televisão dos EUA. Em 2003, a Glaxo silenciosamente e em letras miúdas revisou sua estimativa prévia do risco de reações de abstinência nas instruções para prescrição de 0,2% para 25%,<sup>62</sup> um aumento de 100 vezes.

A partir de 2002, a BBC apresentou quatro documentários sobre ISRSs em sua série *Panorama*, sendo o primeiro intitulado *Secrets of Seroxat* [Segredos do Serotax]. Recomendo que todos que se interessem por medicamentos os assistam. Comecei uma noite e não consegui parar até ter assistido a todos. A jornalista, Shelley Joffre, mostrou inteligentemente que o porta-voz da Glaxo, Alastair Benbow, um médico, mentiu em frente a uma câmera funcionando. Por exemplo, negou que a paroxetina poderia causar suicídio ou lesão autoinfligida, mas enviou dados ao regulador de medicamentos um mês mais tarde que demonstravam exatamente isso, o que imediatamente levou a um banimento do uso do medicamento em crianças. O regulador de medicamentos também mentiu quando disse que essa informação era nova para a Glaxo (que sabia disso há cerca de 10 anos). Além disso, o presidente da agência de medicamentos ecoou a afirmação falsa das empresas de que era a doença, não o medicamento, que causava os eventos terríveis.

O senador norte-americano Charles Grassley perguntou à Glaxo há quanto tempo a empresa sabia que a paroxetina tinha um risco de suicídio.<sup>93</sup> A Glaxo respondeu que ‘não detectaram qualquer sinal de nenhuma possível associação entre Paxil e suicídio

em pacientes adultos até o fim de fevereiro de 2006'. Entretanto, investigadores governamentais descobriram que a empresa já tinha os dados em 1998 e David Healy encontrou evidências em documentos internos da empresa de que 25% dos voluntários saudáveis sofriam de agitação e os outros sintomas de acatisia ao ingerirem Paxil.<sup>80</sup> Outros estudos encontraram taxas similarmente elevadas, tanto em crianças como em adultos.<sup>94</sup>

Depois do primeiro programa *Panorama*, o público foi convidado a enviar *e-mails* à BBC sobre suas experiências com o medicamento e 1.374 *e-mails* foram lidos pelo farmacologista clínico Andrew Herxheimer e pelo pesquisador Charles Medawar, cofundador da Social Audit. Apareceu um padrão evidente. Embora a Glaxo tivesse negado de forma veemente que os ISRSs causam dependência e podem levar ao suicídio, estava claro que ambas as afirmativas estavam erradas. Estava também claro que os medicamentos podem levar à hostilidade e ao assassinato, como 'Após três dias tomando paroxetina, ele ficou sentado a noite toda, forçando-se a ficar quieto porque queria matar a todos em casa.'<sup>62</sup> A riqueza dos relatos dos próprios pacientes era impressionante. Por exemplo, muitos descreveram sensação de choque elétrico na cabeça e problemas visuais quando tentavam parar; essas reações tinham sido codificadas pelas autoridades como tontura ou parestesia.

A passividade do regulador de medicamentos do Reino Unido durante muitos anos deixou Peter Medawar tão frustrado que sugeriu que as agências de medicamentos fossem fechadas, porque eram sempre as últimas a saber sobre danos dos medicamentos. Graças às revelações dos pacientes, a agência de medicamentos do Reino Unido aceita agora os relatórios de eventos adversos submetidos diretamente por pacientes à agência, sem ter que passar primeiro pelos obstáculos dos médicos.

Depois que comecei a pesquisar sobre ISRSs, tenho aparecido periodicamente na mídia a respeito desses medicamentos e tenho escutado muitas histórias assustadoras. São notavelmente semelhantes e aqui está um trecho enviado por um paciente que escapou da tirania do tratamento pela vida toda e de psiquiatras incompetentes:

Após um evento traumático (choque, crise e depressão), recebi uma prescrição de pílulas da felicidade sem informação adequada sobre possíveis efeitos colaterais. Um ano mais tarde, pedi que a psiquiatra me ajudasse a parar com o medicamento

porque eu não achava que estava sendo útil ... Quando saí do consultório dela, ela tinha me convencido ... de que eu estava em subtratamento e que deveria usar uma dose mais elevada ... Ela me avisou para não parar com o medicamento porque poderia levar à depressão crônica.

Durante um período em que a psiquiatra estava em licença para tratamento de saúde por longo tempo, tive coragem, apoiado por um psicólogo, para reduzir vagarosamente o medicamento. Eu tinha usado o medicamento por 3,5 anos e tinha ficado cada vez mais letárgica e indiferente a tudo. Era como escapar de um porta-queijo. Reduzir vagarosamente tem problemas, causa muitos sintomas de abstinência ...

Quando a psiquiatra retornou após sua doença, ficou ‘insultada’ com minha decisão de parar com o medicamento. Entretanto, eu estava muito melhor e, em resposta a minha pergunta se eu não estava mais deprimida, disse ‘Não sei.’ Mas e se eu não quiser as pílulas da felicidade?’ Bem, então não posso ajudá-la!’ foi a resposta. Não mencionei o nome do medicamento, mas essa psiquiatra tinha um relacionamento próximo com um fabricante de pílulas da felicidade.’

As pessoas me contam sobre estudantes de medicina que estão tomando pílulas da felicidade quando têm dificuldade com seus estudos, quase sempre com o falso mito de corrigir um desequilíbrio químico e também comparando com insulina para diabetes. No momento em que os estudantes começam com sintomas de abstinência quando tentam parar, é dito a eles que não é abstinência, mas que a doença que voltou e que provavelmente necessitam dos comprimidos pelo resto de suas vidas.

Devo admitir que isso me deixa irritado e terrivelmente triste, em especial porque parece que não aprendemos nada com a história. Na década de 1880, o governo britânico não pensava que o uso do ópio na Índia resultasse em ‘qualquer consequência nociva’. Na década de 1930, 4 a cada 10 prescrições continham brometos, e o problema da intoxicação crônica não era reconhecido, da mesma maneira que – ao mesmo tempo – a dependência de barbitúricos não era reconhecida e os médicos que apontavam isso eram ignorados.<sup>62</sup> Passaram-se 40 anos – 40 anos – até que o problema da dependência fosse finalmente aceito pelo Departamento de Saúde do Reino Unido e

fosse compreendido que a razão pela qual as pessoas continuavam com barbitúricos indefinidamente não era que estivessem doentes, era porque não conseguiam parar sem grande sofrimento.<sup>62</sup> Em 1955, os EUA produziam tantos comprimidos de barbitúrico que 7% da população poderia ingerir um comprimido por dia.<sup>95</sup>

Na década de 1960, os médicos acreditavam que os benzodiazepínicos eram inofensivos e os prescreviam para quase tudo. No auge de seu uso, as vendas correspondiam a um uso em cerca de 10% da população dinamarquesa,<sup>96</sup> o que é extraordinário, pois o efeito desaparece depois de algumas semanas devido ao desenvolvimento de tolerância e porque os medicamentos criam alta dependência e geram muitos danos. Os ensaios são enviesados, mas quando usados como soníferos – antes que a tolerância comece, ainda funcionam – o aumento no tempo de sono é de 15 minutos em pessoas mais velhas com insônia, enquanto os eventos cognitivos adversos são cinco vezes mais comuns, eventos psicomotores adversos são três vezes mais comuns e fadiga diurna quatro vezes mais comum.<sup>97</sup> Pacientes que ingerem esses medicamentos também têm um risco mais elevado de quedas e de acidentes com veículos motorizados, sendo que um estudo encontrou que o uso de benzodiazepínicos aumentou o risco de demência em cerca de 50%.<sup>98</sup> Por que uma pessoa idosa toma um medicamento tão perigoso em vez de ler um livro até adormecer naturalmente?

As empresas negaram durante décadas que os benzodiazepínicos causem dependência e saíram impunes disso. Embora a dependência séria fosse documentada já em 1961, não foi aceita em geral até mais de 20 anos depois.<sup>27</sup> Em 1980, o regulador de medicamentos do Reino Unido concluiu, com base em relatórios de eventos adversos submetidos à agência, que apenas 28 pessoas ficaram dependentes dos benzodiazepínicos entre 1960 e 1977.<sup>62</sup> Sabemos atualmente ser mais provável que o número verdadeiro tenha sido em torno de 500 mil, ou 20 mil vezes mais!

Considerando que médicos e reguladores recusam-se a aprender com a história, fiquei feliz em financiar um estudante de doutorado que queria realizar a pesquisa ‘*Why is history repeating itself? A study on benzodiazepines and antidepressants (SSRIs)*’<sup>99</sup> [Por que a história está se repetindo? Um estudo sobre benzodiazepínicos e antidepressivos (ISRSs)]. Descobrimos que a definição de dependência de substância mudou do DSM-III para a revisão do DSM-III-R que saiu em 1987, de modo que os critérios para dependência foram limitados de modo que deveriam incluir também

manifestações comportamentais, fisiológicas e cognitivas.<sup>51</sup> Essa mudança substancial ocorreu após o reconhecimento da dependência de benzodiazepínicos e – muito convenientemente – logo antes que os ISRSs fossem introduzidos no mercado, em 1988. Era uma cortina de fumaça que servia para desviar a atenção do fato de que os ISRSs também causam dependência. Descobrimos que os sintomas de interrupção eram descritos com termos similares para benzodiazepínicos e ISRSs e eram muito semelhantes para 37 de 42 sintomas identificados descritos como reações de abstinência para ISRSs. É totalmente irracional chamar de semelhantes a dependência de benzodiazepínicos e as reações de abstinência de ISRSs. E para os pacientes, é apenas o mesmo. É muito difícil para eles pararem com um ou outro tipo de medicamento.

Outra semelhança com os benzodiazepínicos é que demoraram muitos anos para que as agências de medicamentos advertissem sobre os medicamentos depois que tinham a informação.<sup>99</sup> O regulador britânico deturpou os dados quando descreveu a reação de abstinência após ISRSs como rara e suave em geral. Uma análise dos eventos adversos relatados por pesquisadores independentes mostrou que as reações tinham sido classificadas como moderadas em 60% dos casos e como severas em 20% pelo mesmo regulador britânico que anunciou ao público que eram suaves!<sup>52</sup> Também descobriram que tentativas de suicídio muitas vezes tinham sido codificadas pelas empresas como sobredosagem não acidental.

Da mesma forma que ocorreu na década de 1960 com os benzodiazepínicos, as empresas – ajudadas por seus líderes de opinião psiquiatras contratados e reguladores de medicamentos sofrendo de cegueira autoinfligida – viciaram muitos milhões de pacientes em medicamentos, de forma que a maioria deles não precisava. E quando as pessoas sofriam com a abstinência, fosse de benzodiazepínicos ou de ISRSs, as táticas da empresa eram exatamente as mesmas: culpe a doença, não os comprimidos.<sup>21,24,62</sup> As empresas negaram ferozmente que seus ISRSs poderiam levar à dependência mesmo que tivessem mostrado em seus próprios estudos inéditos no começo que também os voluntários saudáveis tornaram-se dependentes depois de apenas algumas semanas com o medicamento.<sup>24</sup>

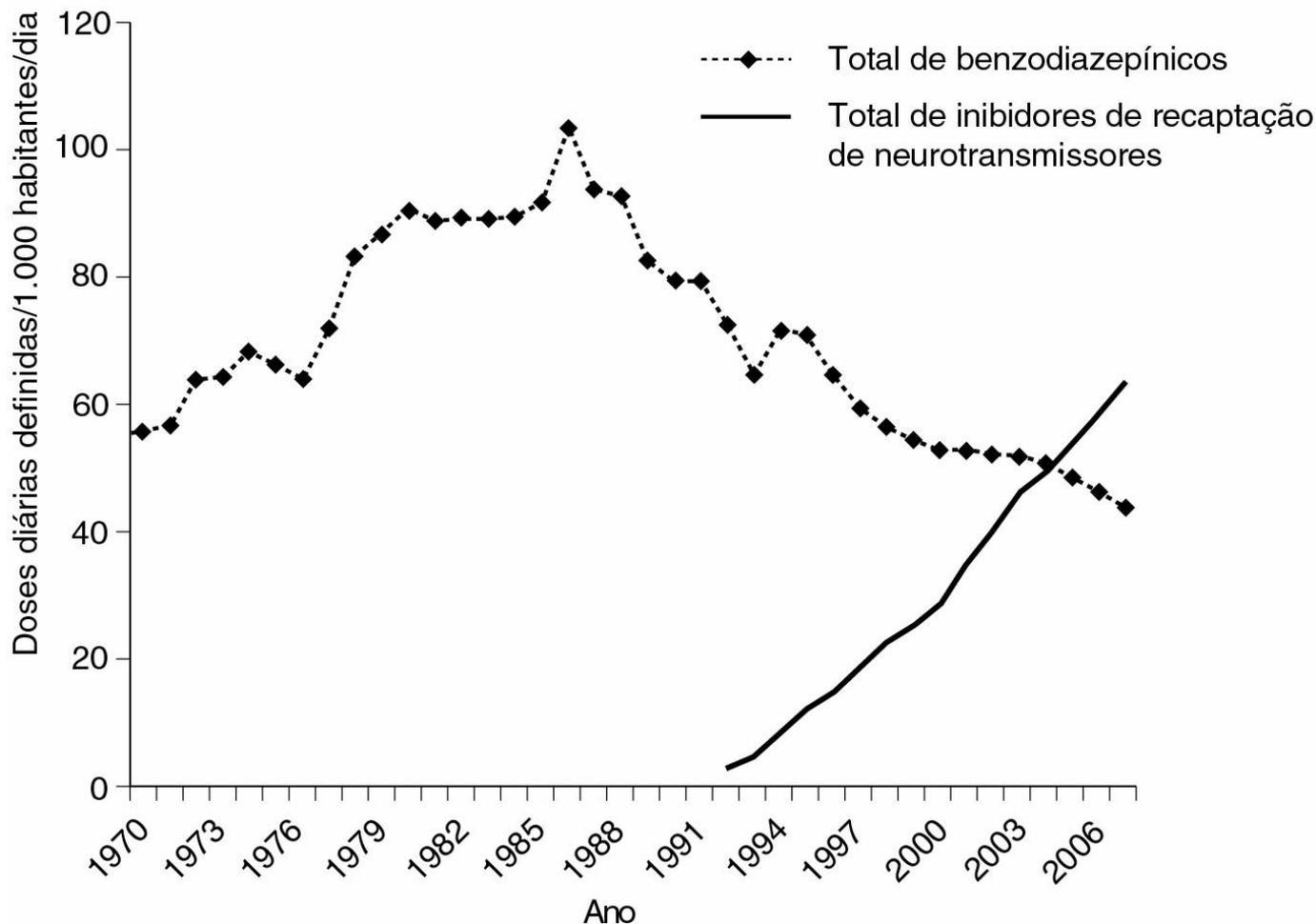
É verdadeiramente surpreendente que as empresas tenham tido tanto sucesso com seus engodos e é chocante que os psiquiatras acreditem nelas. Os ISRSs reduzem o

número de receptores de serotonina no cérebro,<sup>21</sup> então quando um medicamento é removido de modo abrupto, os pacientes se sentirão mal, exatamente como um alcoolista ou um tabagista se sentirá terrível se não tiver mais álcool ou cigarros ao redor. Assim, independentemente dos sintomas, não podem ser interpretados com o significado de que o paciente ainda está deprimido e precisando do medicamento. O pior argumento que escutei é que os pacientes não estão dependentes porque não anseiam por doses mais elevadas. Se isso for verdadeiro, os tabagistas não são dependentes de nicotina porque não aumentam seu consumo de cigarros! É inacreditável o absurdo que professores de psiquiatria me disseram para manter o nível de automentira em sua especialidade.

O verdadeiro risco de recidiva de depressão para um paciente que não está mais deprimido é pequeno. Não podemos medir quão pequeno é em pacientes que estão em tratamento com ISRSs, pois perturbaram o equilíbrio normal no cérebro. Entretanto, é claro que diversos dos sintomas que ocorrem depois da retirada abrupta de um ISRS não são sintomas de depressão, mas sintomas de abstinência.<sup>51</sup> Mesmo quando a remoção lenta de ISRSs foi tentada após tratamento comportamental bem-sucedido para transtorno do pânico e agorafobia, que não têm nada a ver com depressão, cerca da metade dos pacientes teve sintomas de abstinência.<sup>100</sup> Infelizmente, médicos dispostos com numerosos laços financeiros com fabricantes de medicamentos ajudam a propagar os engodos em suas pesquisas, sobretudo Stuart Montgomery, do Reino Unido, que parece interpretar todos os sintomas de abstinência como recidiva.<sup>62,101,102</sup> Em 2003, uma revisão sistemática no *Lancet* relatou que 41% entraram em recidiva quando continuaram com placebo em comparação a 18% que continuaram com medicamento ativo,<sup>103</sup> mas é redondamente errado interpretar os sintomas que ocorrem após a retirada abrupta do medicamento como recidiva.

Nossos cidadãos estão drogados quase na mesma medida hoje como há 50 anos atrás. O declínio de mais de 50% no uso de benzodiazepínicos foi compensado por um aumento similar no uso de ISRSs (ver Fig. 17.1).<sup>27</sup> Os ISRSs são usados para muitas das mesmas condições que os benzodiazepínicos e parece um pouco conveniente demais que os psiquiatras agora falem tanto que aquilo que antes chamavam de ansiedade – quando ainda era bacana usar benzodiazepínicos – na realidade, era depressão, de modo que agora podem usar ISRSs para os mesmos pacientes. A

mudança no tratamento de transtornos de ansiedade de benzodiazepínicos para ISRSs aconteceu apesar de uma falta de evidências na sustentação dessa mudança.<sup>27</sup>



**Figura 17.1** Vendas totais de específicos inibidores de recaptação de neurotransmissores, de benzodiazepínicos e de medicamentos semelhantes a benzodiazepínicos, 1970-2007, definidas como doses diárias por 1.000 habitantes por dia.

Observamos uma explosão similar em indicações dúbias para ISRSs como vimos anteriormente para benzodiazepínicos, e antes ainda para barbitúricos, embora todos esses medicamentos criem dependência.<sup>51,99,104</sup> Até 2003, o regulador de medicamentos do Reino Unido propagava a falsa informação de que os ISRSs não criam dependência, mas no mesmo ano a Organização Mundial da Saúde publicou um relatório que

observava que *três ISRSs (fluoxetina, paroxetina e sertralina) estavam entre os 30 medicamentos no topo da lista para os quais tinha havido relato de dependência.*<sup>62</sup>

# REFERÊNCIAS

1. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial*. Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
2. Caplan PJ. *They Say You're Crazy: how the world's most powerful psychiatrists decide who's normal*. Jackson: Da Capo Press; 1995.
3. Angell M. 'The illusions of psychiatry': an exchange. *New York Rev Books*. 2011 Aug 18.
4. Moynihan R. Medicalization. A new deal on disease definition. *BMJ*. 2011; 342: d2548.
5. Harris G, Carey B, Roberts J. Psychiatrists, children and drug industry's role. *New York Times*. 2007 May 10.
6. Insel TR. Psychiatrists' relationships with pharmaceutical companies: part of the problem or part of the solution? *JAMA*. 2010; 303: 1192–3.
7. Moynihan R. Is the relationship between pharma and medical education on the rocks? *BMJ*. 2008; 337: 484–5.
8. Watts G. More psychiatrists attack plans for DSM- 5. *BMJ*. 2012; 344: e3357.
9. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. New York: Nation Books; 2005.
10. Boseley S. Prozac, used by 40m people, does not work say scientists. *The Guardian*. 2008 Feb 26.
11. Brown J, O'Brien PMS, Marjoribanks J, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors for pré-menstrual syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD001396.
12. [Work environment and treatment modalities in Danish psychiatry]. Nordjyske Medier; 2007.
13. Total sales of medicinal products. Danish Medicines Agency. 2011.
14. IMS Health. *IMS Health Reports U.S. Prescription Sales Grew 5.1 percent in 2009, to \$300.3 billion*. Press release. 2010 April 1.
15. Kessler RC, Demler O, Frank RG, *et al*. Prevalence and treatment of mental disorders, 1990 to 2003. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2515–23.
16. Spence D. The psychiatric oligarchs who medicalise normality. *BMJ*. 2012; 344: e3135.
17. Gross J. Checklist for camp: bug spray, sunscreen, pills. *New York Times*. 2006 July 16.
18. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
19. Schwarz A. Attention disorder or not, pills to help in school. *New York Times*. 2012 Oct 9.
20. GfK Denmark. [Focus group about treatment of ADHD in children and adolescents]. Letter. 2011 Nov 23.
21. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic*. New York: Broadway Paperbacks; 2010.
22. Morbidity and Mortality Weekly Report. Current depression among adults – United States, 2006 and 2008. *JAMA*. 2010; 304: 2233–5.
23. The Patient Health Questionnaire (PHQ- 9). Available online at: <http://www.agencymeddirectors.wa.gov/Files/depressooverview.pdf> (accessed 20 October 2012).
24. Healy D. *Let Them Eat Prozac*. New York: New York University Press; 2004.

25. Frances A. Antidepressant use has gone crazy: bad news from the CDC. *Psychiatric Times*. 2011 Oct 28.
26. Friedman RA. Grief, depression, and the DSM- 5. *N Engl J Med*. 2012; 366: 1855–7.
27. Nielsen M, Gøtzsche P. An analysis of psychotropic drug sales. Increasing sales of selective serotonin reuptake inhibitors are closely related to number of products. *Int J Risk Saf Med*. 2011; 23: 125–32.
28. Open letter to the DSM- 5. Online petition. Available online at: <http://www.ipetitions.com/petition/dsm5/>.
29. Spence D. Bad medicine: bipolar II disorder. *BMJ*. 2011; 342: d2767.
30. Martin A, Young C, Leckman JF, *et al*. Age effects on antidepressant- induced manic conversion. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2004; 158: 773–80.
31. Shea SE, Gordon K, Hawkins A, *et al*. Pathology in the Hundred Acre Wood: a neurodevelopmental perspective on A.A. Milne. *CMAJ*. 2000; 163: 1557–9.
32. The creation of the Prozac myth. *The Guardian*. 2008 Feb 27.
33. Spence D. Bad medicine: adult attention- deficit/hyperactivity disorder. *BMJ*. 2011; 343: d7244.
34. Aagaard L, Hansen EH. The occurrence of adverse drug reactions reported for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) medications in the pediatric population: a qualitative review of empirical studies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2011; 7: 729–44.
35. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies – court documents show. Blog post. *Child Health Safety*. 2010 Dec 1. Available online at: <http://childhealthsafety.wordpress.com/2010/12/01/more-fraud-from-drug-giant-glaxosmithkline-companies/> (accessed 17 July 2013).
36. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. 2007 July: 991–1012.
37. Nemeroff CB, Mayberg HS, Krahl SE, *et al*. VNS therapy in treatment- resistant depression: clinical evidence and putative neurobiological mechanisms. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31: 1345–55.
38. Volpe M. Dr Charles Nemeroff and Emory University's culture of corruption. Blog post. *The Provocateur*. 2009 July 10. Available at: <http://theprovocateur.blogspot.co.nz/2009/07/drcharles-nemeroff-and-emorys-culture.html> (accessed 17 July 2013).
39. Nugent T. Profile in courage: A beleaguered whistle- blower physician fights for patients and jobs – and wins. *Opednews*. 2012 Nov 1.
40. Keller MB, McCullough JP, Klein DN, *et al*. A comparison of nefazodone, the cognitive behavioral- analysis system of psychotherapy, and their combination for the treatment of chronic depression. *N Engl J Med*. 2000; 342: 1462–70.
41. Angell M. Is academic medicine for sale? *N Engl J Med*. 2000; 342: 1516–8.
42. Larson JC, Ensrud KE, Reed SD, *et al*. Efficacy of escitalopram for hot flashes in healthy menopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2011; 305: 267–74.
43. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, *et al*. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011; 343: d4551.
44. McHugh PR, Slavney PR. Mental illness – comprehensive evaluation or checklist? *N Engl J Med*. 2012; 366: 1853–5.

45. Kleinman A. Rebalancing academic psychiatry: why it needs to happen – and soon. *Br J Psych*. 2012; 201: 421–2.
46. Lacasse JR, Leo J. Serotonin and depression: a disconnect between the advertisements and the scientific literature. *PLoS Med*. 2005; 2: e392.
47. Goldacre B. *Bad Pharma*. London: Fourth Estate; 2012.
48. Castrén E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6: 241–6.
49. Andrews PW, Kornstein SG, Halberstadt LJ, *et al*. Blue again: perturbational effects of antidepressants suggest monoaminergic homeostasis in major depression. *Front Psychol*. 2011; 2: 159.
50. Medawar C, Herxheimer A, Bell A, *et al*. Paroxetine, Panorama and user reporting of ADRs: Consumer intelligence matters in clinical practice and post- marketing drug surveillance. *Int J Risk Saf Med*. 2002; 15: 161–9.
51. Nielsen M, Hansen EH, Gøtzsche PC. What is the difference between dependence and withdrawal reactions? A comparison of benzodiazepines and selective serotonin re- uptake inhibitors. *Addiction*. 2012; 107: 900–8.
52. Medawar C, Herxheimer A. A comparison of adverse drug reaction reports from professionals and users, relating to risk of dependence and suicidal behaviour with paroxetine. *Int J Risk Saf Med*. 2003/2004; 16: 5–19.
53. El- Mallakh RS, Gao Y, Jeannie Roberts R. Tardive dysphoria: the role of long term antidepressant use in inducing chronic depression. *Med Hypotheses*. 2011; 76: 769–73.
54. Moore TJ, Glenmullen J, Furberg CD. Prescription drugs associated with reports of violence towards others. *PLoS One*. 2010; 5: e15337.
55. Healy D. Reply to D. Wilkinson – Loss of anxiety and increased aggression in a 15- year- old boy taking fluoxetine. *J Psychopharmacol*. 1999; 13: 421.
56. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, *et al*. Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry- based study. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000366.
57. *FDA Approved Labeling Text for NDA 21- 875/NUVIGIL™ (armodafinil) Tablets*. 2007 June 15. Available online at: [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021875lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021875lbl.pdf) (accessed 17 July 2013).
58. Thombs BD, Arthurs E, El- Baalbaki G, *et al*. Risk of bias from inclusion of patients who already have diagnosis of or are undergoing treatment for depression in diagnostic accuracy studies of screening tools for depression: systematic review. *BMJ*. 2011; 343: d4825.
59. Gilbody S, House A, Sheldon T. Screening and case finding instruments for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005; 4: CD002792.
60. Lundh A. [Is there evidence for screening for depression]? *Ugeskr Læger*. 2008; 170: 1479.
61. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
62. Medawar C, Hardon A. *Medicines out of Control? Antidepressants and the conspiracy of goodwill*. Netherlands: Aksant Academic Publishers; 2004.

63. van Marwijk H, Allick G, Wegman F, *et al.* Alprazolam for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 7: CD007139.
64. Montejo A, Llorca G, Izquierdo J, *et al.* Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the study of psychotropic-related sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(Suppl. 3): 10–21.
65. Pirraglia PA, Stafford RS, Singer DE. Trends in prescribing of selective serotonin reuptake inhibitors and other newer antidepressant agents in adult primary care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5: 153–7.
66. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer.* New York: Bloomsbury; 2007.
67. Boseley S. They said it was safe. *The Guardian.* 1999 Oct 30.
68. Healy D. *Pharmageddon.* Berkeley: University of California Press; 2012.
69. Internal Eli Lilly memo. Bad Homburg. 1984 May 25.
70. Virapen J. *Side Effects: death.* College Station: Virtualbookworm.com Publishing; 2010.
71. Pringle E. Eli Lilly hides data: Zyprexa, Evista, Prozac risk. *Conspiracy Planet.* Available online at: [www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2](http://www.conspiracyplanet.com/channel.cfm?channelid=55&contentid=4181&page=2) (accessed 28 June 2012).
72. Teicher MH, Glod C, Cole JO. Emergence of intense suicidal preoccupation during fluoxetine treatment. *Am J Psychiatry.* 1990; 147: 207–10.
73. Lenzer J. FDA to review ‘missing’ drug company documents. *BMJ.* 2005; 330: 7.
74. Bouchy C. Internal Eli Lilly memo. 1990 Nov 13.
75. Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: a randomized clinical trial. *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 77–87.
76. Barbui C, Cipriani A, Brambilla P, *et al.* ‘Wish bias’ in antidepressant drug trials? *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 126–30.
77. European Medicines Agency (1999/2000). EMEA/CPMP/2775/99.
78. Lenzer J. Drug secrets: what the FDA isn’t telling. *Slate.* 2005 Sept 27.
79. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ.* 2004; 329: 307.
80. Jurand SH. Lawsuits over antidepressants claim the drug is worse than the disease. American Association for Justice. 2003 Mar 1. Available online at: [http://www.thefreelibrary.com/\\_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757](http://www.thefreelibrary.com/_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757) (accessed 23 December 2012).
81. Barbui C, Furukawa TA, Cipriani A. Effectiveness of paroxetine in the treatment of acute major depression in adults: a systematic re- examination of published and unpublished data from randomized trials. *CMAJ.* 2008; 178: 296–305.
82. Serna MC, Cruz I, Real J, *et al.* Duration and adherence of antidepressant treatment (2003 to 2007) based on prescription database. *Eur Psychiatry.* 2010; 25: 206–13.
83. Ioannidis JPA. Ranking antidepressants. *Lancet.* 2009; 373: 1759–60.

84. Laughren TP. Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC). 2006 Nov 16. Available online at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf> (accessed 22 October 2012).
85. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, *et al.* Antidepressant drug effects and depression severity. A patient-level meta-analysis, *JAMA*. 2010; 303: 47–53.
86. DeRubeis, Fournier JC. Depression severity and effect of antidepressant medications. *JAMA*. 2010; 303: 1599.
87. Johnson LA. Pfizer disputes claim against antidepressant. *USA Today*. 2013 Jan 31.
88. Babyak M, Blumenthal JA, Herman S, *et al.* Exercise treatment for major depression: maintenance of therapeutic benefit at 10 months. *Psychosom Med*. 2000 Sep–Oct; 62: 633–8.
89. Rimer J, Dwan K, Lawlor DA, *et al.* Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 7: CD004366.
90. Haug TT, Blomhoff S, Hellstrøm K, *et al.* Exposure therapy and sertraline in social phobia: 1- year follow-up of a randomised controlled trial. *Br J Psychiatry*. 2003; 182: 312–18.
91. Wikipedia. GlaxoSmithKline. Available online at: <http://en.wikipedia.org/wiki/GlaxoSmithKline> (accessed 20 June 2012).
92. Herxheimer A. Turbulence in UK medicines regulation: A stink about SSRI antidepressants that isn't going away. In: Glavanis K, O'Donovan O, editors. *Power, Politics and Pharmaceuticals: drug regulation in Ireland in the global context*. Cork: Cork University Press; 2008.
93. Grassley CE. Paxil. Speech at the US Senate. 2008 June 11.
94. Riddle MA, King RA, Hardin MT, *et al.* Behavioral side effects of fluoxetine in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 1990/1991; 1: 193–8.
95. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. New York: Perseus Publishing; 2001.
96. Hansen EH, Gyldmark M. [Psychotropic drug use. Distribution and development]. Copenhagen: Sundhedsstyrelsen; 1990.
97. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, *et al.* Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005; 331: 1169–73.
98. de Gage SB, Bégau B, Bazin F, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012; 345: e6231.
99. Nielsen M. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI) – sales, withdrawal reactions and how drug regulators reacted to this with benzodiazepines as comparator [PhD thesis]. Copenhagen: University of Copenhagen; 2013.
100. Fava GA, Bernardi M, Tomba E, *et al.* Effects of gradual discontinuation of selective serotonin reuptake inhibitors in panic disorder with agoraphobia. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2007; 10: 835–8.
101. Medawar C. The antidepressant web – marketing depression and making medicines work. *Int J Risk Saf Med*. 1997; 10: 75–126.

102. Montgomery SA, Dunbar G. Paroxetine is better than placebo in relapse prevention and the prophylaxis of recurrent depression. *Int Clin Psychopharmacol*. 1993 Fall; 8(3): 189–95.
103. Geddes JR, Carney SM, Davies C, *et al*. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet*. 2003; 361: 653–61.
104. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004–05*. Available online at: <http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf> (accessed 26 April 2005).



# Levando crianças ao suicídio com pílulas da felicidade

*Provavelmente não exista qualquer outra área da medicina em que a literatura acadêmica esteja tão em desacordo com os dados brutos.*

*David Healy, psiquiatra<sup>1</sup>*

## ESTUDO 329 DA GLAXO

Em 2001, a GlaxoSmithKline publicou um ensaio com crianças e adolescentes, o estudo 329.<sup>1</sup> Esse estudo relatou que o Paxil (Seroxat) era eficaz, com efeitos colaterais mínimos, tendo sido considerado como digno de credibilidade e citado nada menos que 184 vezes até 2010, o que é notável. Entretanto, o ensaio era fraudulento. Sabemos disso porque o procurador-geral do estado de New York processou a empresa em 2004 por fraude repetida e persistente do consumidor com relação à ocultação de danos do Paxil,<sup>2</sup> e a empresa abriu seus arquivos como parte de um acordo.

A Glaxo mentiu para sua equipe de vendas, dizendo que o ensaio 329 mostrava ‘Eficácia e segurança NOTÁVEIS’,<sup>3</sup> embora a empresa admitisse em documentos internos que o estudo não demonstrou que o Paxil era eficaz. O estudo era negativo para eficácia em todos os oito desfechos especificados por protocolo e positivo para dano. Esses fatos indiscutíveis foram eliminados com extensas manipulações de dados, de modo que o artigo publicado – embora tivesse sido redigido por escritor-fantasma, tinha 22 ‘autores’ – terminasse relatando efeitos positivos.<sup>3,4</sup> A mensagem dos dados produziu quatro efeitos estatisticamente significativos depois de ter dividido os dados de diferentes maneiras, deixando claro que muitas variações foram experimentadas antes que os dados fossem forçados a convergir. O artigo não mostrava qualquer traço de ações forçadas; de fato, afirmava falsamente que os novos desfechos foram declarados *a priori*.

Em relação aos danos, as manipulações eram ainda piores. O relatório interno do estudo inédito que foi disponibilizado por litígio mostrava que pelo menos oito crianças tornaram-se suicidas tomando Paxil *versus* uma com placebo. Isso era um dano grave e estatisticamente significativo do Paxil ( $P = 0,035$ ). Houve 11 efeitos adversos sérios no total de 93 crianças tratadas com Paxil e 2 entre 87 crianças tratadas com placebo, o que também era significativo ( $P = 0,01$ , cálculo meu; o artigo não dizia que essa diferença era estatisticamente significativa). Isso significa que, para cada 10 crianças tratadas com Paxil em vez de placebo, houve um evento adverso grave a mais (o inverso da diferença de risco,  $11/93 - 2/87$ , é 10). Entretanto, o resumo do artigo terminava assim:

**‘Conclusões:** Em geral, a paroxetina é bem tolerada e eficaz para depressão maior em adolescentes.’

Uma versão anterior do artigo preparado para o *Journal of the American Medical Association* (JAMA) não discutia qualquer efeito adverso grave! O *JAMA* rejeitou o artigo e versões posteriores mencionaram que piora da depressão, labilidade emocional, dor de cabeça e hostilidade eram consideradas relacionadas ou possivelmente relacionadas ao tratamento. O artigo publicado mencionou os efeitos adversos graves, mas apenas a dor de cabeça em um paciente foi considerada pelo pesquisador terapeuta como relacionada ao tratamento com paroxetina. Tenho minhas dúvidas se os pesquisadores terapeutas realmente decidiram isso. Como os eventos adversos foram relatados à empresa e apareciam em versões anteriores, é mais provável que pessoas contratadas pela Glaxo tenham interpretado os danos do medicamento de maneira tão generosa. No artigo publicado, cinco casos de pensamento e comportamento suicidas foram listados como ‘labilidade emocional’ e três casos adicionais de ideação suicida ou lesão autoinfligida foram denominados ‘hospitalização’.

Pelo menos três adolescentes ameaçaram ou tentaram suicídio, mas isso não estava descrito no artigo. Seu primeiro autor, Martin Keller, escreveu que foram excluídos do estudo devido a descumprimento.<sup>2</sup> Havia outros problemas sobre os quais o artigo publicado não dizia nada. Para um dos adolescentes suicidas, o psiquiatra terapeuta solicitou que um pesquisador envolvido no estudo quebrasse o cegamento, o que este recusou, embora o protocolo permitisse isso. Outro adolescente ‘descumpridor’ ingeriu 82 comprimidos de paracetamol, que é uma dose mortal. Muito curiosamente, outro adolescente foi registrado com o mesmo número de ensaio do suicida, embora isso devesse ser impossível, mas talvez o paciente novo tenha ingerido o que tivesse restado do medicamento em estudo? Isso levanta a incômoda pergunta se alguns pacientes malsucedidos foram excluídos do ensaio. Quando a Food and Drug Administration (FDA) exigiu que a empresa revisasse outra vez os dados, havia quatro casos adicionais de lesão autoinfligida, ideação suicida ou tentativa de suicídio, todos com paroxetina.

Keller é estranho. Ele cobrava em dobro suas despesas de viagem, que eram reembolsadas tanto por sua universidade como pelo patrocinador farmacêutico. Além

disso, o Departamento de Saúde Mental de Massachusetts tinha pago ao Departamento de Psiquiatria da Brown University, presidido por Keller, centenas de milhares de dólares para financiar pesquisas que não eram realizadas. O próprio Keller recebia centenas de milhares de dólares de empresas farmacêuticas por ano, o que ele não revelava. Uma assistente social encontrou um disco de computador no corredor e abriu-o para saber a quem devolver. Ela observou que os adolescentes estavam listados como se tivessem sido registrados em um estudo, o que não era verdadeiro. Parecia que eles haviam sido inventados, o que seria tentador visto que a empresa farmacêutica oferecia 25 mil dólares para cada adolescente vulnerável. O presidente de um capítulo da Aliança Nacional para Pessoas Mentalmente Doentes, supostamente um grupo de defesa de pacientes, mas fortemente sustentado pelas grandes empresas farmacêuticas, dava palestras para pacientes e seus parentes, sendo remunerado com dinheiro da empresa farmacêutica, o que não revelava, e os honorários eram ocultos.<sup>2</sup>

Keller nunca admitiu que a maneira como relatou o estudo 329 estava errada. E seus delitos não prejudicaram sua carreira. Seu departamento recebeu 50 milhões de dólares em financiamento de pesquisa e um porta-voz da Brown disse que ‘Brown leva a sério a integridade de sua pesquisa científica. A pesquisa do Dr. Keller referente ao Paxil atendia aos padrões de pesquisa da Brown.’ Bem, obrigado por nos deixar saber disso; com tais padrões éticos, nunca deveríamos pedir emprego na Brown.

O papel do periódico *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* era igualmente deprimente. Embora os editores do periódico tivessem recebido evidências de que o artigo deturpava a ciência, recusaram-se a transmitir essa informação à comunidade médica e retirar o artigo, desse modo colocando em perigo sua posição científica e responsabilidade moral para com prescritores e pacientes.<sup>4</sup> Uma explicação para essa passividade provavelmente pode ser encontrada ao seguir o dinheiro que vai para o proprietário do periódico.

O que causou o maior alvoroço público foi que a Glaxo empurrava seu medicamento para uso em crianças, embora, além de não funcionar nelas, também fosse muito prejudicial e sequer estivesse aprovado para uso em crianças. A comercialização ilegal envolvia retenção de ensaios mostrando que o Paxil era ineficaz.<sup>5</sup> Um documento interno da empresa mostrava que a empresa sabia o que estava fazendo: ‘Seria

comercialmente inaceitável incluir uma declaração de que não tinha havido demonstração de eficácia, pois isso solaparia o perfil da paroxetina.’<sup>4</sup>

O *marketing* implacável funcionou. Entre 1998 e 2001, foram feitas 5 milhões de prescrições por ano de Paxil e Zoloft para crianças e adolescentes.<sup>6</sup> Devemos lembrar que há tragédias reais por trás dos números e pessoas reais que pagaram com suas vidas pelas mentiras inescrupulosas, fraudes e crimes das empresas’:<sup>7</sup>

Matt Miller estava infeliz. Tendo se mudado para um bairro novo e uma nova escola, Matt foi atirado em território desconhecido sem seu antigo sistema de apoio de amigos com quem tinha crescido. Naquele verão, Matt recebeu uma prescrição de Zoloft ... e escutou que deveria telefonar para seu médico em uma semana. Em uma noite de domingo, depois de ter tomado seu sétimo comprimido, Matt foi para o *closet* de seu quarto, onde havia um gancho apenas um pouco mais elevado do que sua altura. Matt enforcou-se, tendo que elevar suas pernas do soalho e se segurar até que desmaiasse. Tinha apenas 13 anos de idade.

Jeremy Lown, um adolescente, sofria de síndrome de Tourette. Para tratar seus tiques incontroláveis e explosões verbais, seu neurologista prescreveu Prozac. Três semanas depois de ter começado a medicação, Jeremy enforcou-se no bosque atrás de sua casa.<sup>8</sup>

Candace, uma menina de 12 anos de idade, recebeu uma prescrição de Zoloft porque sofria de ansiedade. Era uma criança feliz que nunca esteve deprimida nem tinha tido ideação suicida. Enforcou-se depois de quatro dias.<sup>9</sup>

Vicky Hartman recebeu uma embalagem de amostra grátis de Zoloft do médico de seu filho. Não sofria de nenhum transtorno mental, mas mencionou que precisava de uma ‘ajudinha’ para lidar com estresse. Logo depois de começar com o medicamento, atirou em seu marido e em si mesma.<sup>8</sup>

Um homem enforcou-se depois de tomar Prozac, prescrito por seu cardiologista para dor no peito, e uma mulher atirou contra si mesma após ter tomado Prozac que seu médico de família tinha prescrito para enxaqueca.

Justin Cheslek, estudante de 20 anos de idade, tinha problema para dormir e recebeu de seu médico uma prescrição de soníferos.<sup>10</sup> Alguns dias depois, queixou-se ao

médico de que os comprimidos faziam-no sentir-se grogue e ‘deprimido’. O médico deu-lhe Paxil, e Justin disse a sua mãe que isso fazia com que se sentisse horrível, ressentido, nervoso e incapaz de ficar quieto ou concentrar-se. Duas semanas mais tarde, o médico deu-lhe outro inibidor seletivo de recaptção de serotonina (ISRS), Effexor (venlafaxina), que causou uma convulsão após o primeiro comprimido. Justin ainda sentia-se ‘mal, realmente mal’ e três semanas depois que tomou seu primeiro comprimido de Paxil, enforcou-se. Justin não tinha nenhuma história de depressão e, se não tivesse usado o termo ‘deprimido’, poderia não ter recebido a prescrição de ISRS. Apenas tinha problema para dormir. Nos dias antes de sua morte, Justin descreveu um sentimento de irritação extrema, um sintoma típico de acatisia, que pode levar ao suicídio.

Em novembro de 2010, o filho de 18 anos de idade de Nancy e Shaun McCartney, Brennan, foi ao seu médico de família com bronquite aguda.<sup>11</sup> O extrovertido estudante do ensino médio mencionou sentir-se triste por ter rompido com uma garota com quem estava saindo há três meses. Saiu da consulta com uma receita de antibiótico e uma embalagem de amostra grátis de Cipralex. Nancy expressou preocupação, pois Brennan não tinha nenhuma história de depressão, mas ele garantiu a ela que o médico tinha dito que ajudaria. No quarto dia, Brennan parecia agitado quando saiu de casa e não retornou. Seu corpo foi encontrado no dia seguinte. Tinha se enforcado em um parque local. Nancy queria advertir outros canadenses sobre o Cipralex e submeteu um relatório de reação adversa, e quando observou um erro tipográfico em seu registro, telefonou para o Serviço de Vigilância exigindo uma correção. Também solicitou uma cópia atualizada, mas foi-lhe dito que teria que preencher uma solicitação de acesso à informação. Sete meses mais tarde, qualquer um que procurasse por Cipralex no MedEffect encontraria 317 relatórios, incluindo cinco suicídios, 12 tentativas de suicídio e muitas referências à ideação suicida, mas não o registro de Nancy. Quando o jornalista escrevendo sobre a tragédia perguntou ao Health Canada a razão para isso, seu porta-voz respondeu semanas mais tarde dizendo que o registro estava na base de dados e forneceu uma cópia da tela do computador. Entretanto, buscas subsequentes usando os mesmos termos não o encontraram. É inacreditável. Nem mesmo suicídios relatados às autoridades podem ser rastreados em seus registros.

Eis um exemplo de que a propaganda de medicamentos vendidos sob prescrição ao público, que é legal nos EUA, pode matar pessoas saudáveis que não necessitam deles:<sup>12</sup>

Dez anos atrás, minha irreprimível filha adolescente Caitlin retornou das férias com parentes nos EUA, onde os medicamentos sob prescrição são amplamente anunciados; viu um anúncio para um medicamento antidepressivo chamado Prozac e queria experimentá-lo. Foi ao nosso CG local e demorou oito minutos para conseguir a prescrição. Sessenta e três dias depois, durante os quais entrou em um caos sem precedentes, incluindo contrações nervosas, pesadelos violentos e lesões autoinfligidas, enforcou-se.

## ESCONDENDO SUICÍDIOS E TENTATIVAS DE SUICÍDIO EM ENSAIOS CLÍNICOS

Examinarei aqui quais são os verdadeiros riscos de suicídio e de possibilidade de suicídio com ISRSs. Certamente são muito maiores do que os informados pelas empresas farmacêuticas. David Healy realizou um estudo em 20 voluntários saudáveis – todos sem qualquer histórico de depressão ou outra doença mental – e, para sua grande surpresa, dois deles tornaram-se suicidas quando receberam sertralina.<sup>13</sup> Uma pessoa estava saindo de casa para se matar na frente de um trem ou de um carro quando uma chamada de telefone a salvou. Ambos os voluntários continuavam perturbados diversos meses mais tarde e questionavam seriamente a estabilidade de suas personalidades. Os próprios estudos da Pfizer em voluntários saudáveis tinham mostrado efeitos deletérios similares, mas a maior parte desses dados está escondida em arquivos da empresa.<sup>13</sup>

Revisores da FDA e pesquisadores independentes descobriram que as grandes empresas tinham ocultado casos de pensamentos e atos suicidas ao rotularem esses pensamentos e atos como ‘labilidade emocional’.<sup>13-15</sup> Entretanto, os chefões da FDA suprimiram essa informação. Quando o oficial de segurança Andrew Mosholder concluiu que os ISRSs causam aumento de possibilidade de suicídio entre adolescentes, a FDA impediu-o de apresentar seus achados em uma reunião consultiva e suprimiu seu relatório. Quando o relatório vazou, a reação da FDA foi fazer uma investigação criminal sobre o vazamento.<sup>16,17</sup>

Havia outros problemas. Nos dados enviados pela GlaxoSmithKline à FDA no fim da década de 1980 e começo dos anos 1990, a empresa tinha incluído tentativas de suicídio do período de suspensão de medicamento antes que os pacientes fossem randomizados nos resultados para os braços de placebo dos ensaios, mas não nos braços de paroxetina. Um psiquiatra de Harvard, Joseph Glenmullen, que estudou os artigos liberados para os advogados, disse que é praticamente impossível que a Glaxo apenas tenha entendido mal os dados. Martin Brecher, cientista da FDA que revisou a segurança da paroxetina, disse que esse uso dos dados de suspensão de medicamento era cientificamente ilegítimo.<sup>18</sup> Certamente. Acredito que seja fraude.

David Healy escreveu em 2002<sup>19</sup> que, baseado em dados que tinha obtido da FDA, três de cinco tentativas de suicídio no placebo em um ensaio de sertralina<sup>20</sup> tinham ocorrido durante a suspensão de medicamento em vez de no placebo, e que dois suicídios e três de seis tentativas no placebo em um ensaio de paroxetina<sup>20</sup> também tinham ocorrido no período de suspensão de medicamento. As observações de Healy não foram negadas pela Pfizer nem pela Glaxo,<sup>21,22</sup> mas a Glaxo novamente forneceu um exemplo brilhante de que suas mentiras são do outro mundo:<sup>22</sup>

A análise ‘medicamento’ versus ‘placebo verdadeiro’ do Dr. Healy não apenas é cientificamente inválida, mas também enganosa. O transtorno depressivo maior é uma doença potencialmente muito grave associada com morbidade substancial, mortalidade, ideação suicida, tentativas de suicídio e suicídio cometido. As conclusões sem fundamentação sobre o uso e o risco dos antidepressivos, inclusive paroxetina, prestam um desserviço a pacientes e médicos.

Assim, deveríamos confiar em pessoas que escondem, de forma deliberada, os danos suicidas de seus medicamentos e escondem ensaios que não mostraram qualquer efeito e ganham bilhões com suas fraudes, que são apenas responsáveis para com seus acionistas e que, não obstante, querem nos fazer crer que o bem-estar do paciente é sua preocupação primeira? Ou deveríamos confiar em um acadêmico como Healy, cujo trabalho é cuidar dos pacientes?

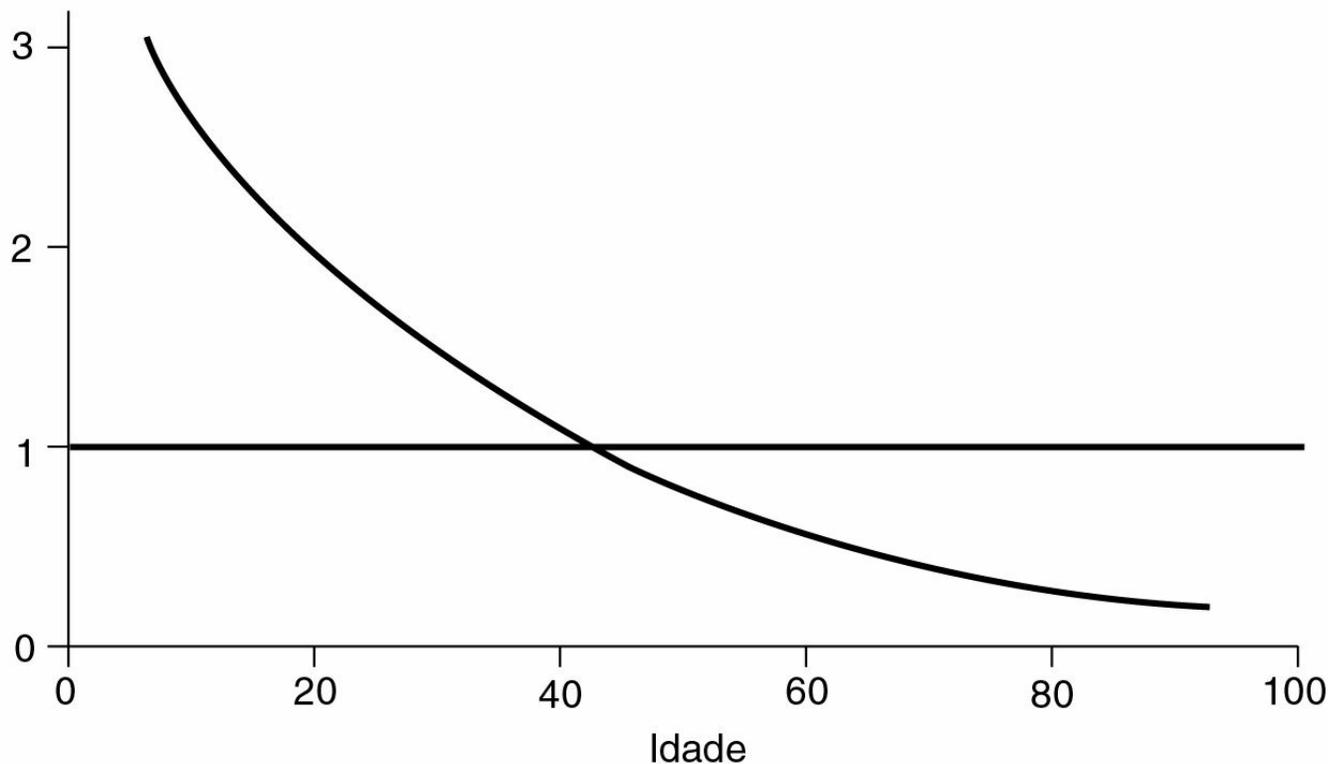
Pelo menos três empresas, Glaxo, Lilly e Pfizer, acrescentaram casos de suicídio e tentativas de suicídio em pacientes ao braço do placebo de seus ensaios, embora não tivessem ocorrido enquanto os pacientes estavam randomizados para o placebo.<sup>13,19,23-25</sup> Essas omissões podem ser importantes para as companhias em processos judiciais. Por exemplo, um homem usando paroxetina tinha assassinado sua esposa, filha e neta e cometido suicídio, mas em sua defesa, a Glaxo disse que seus ensaios não mostravam um risco aumentado de suicídio com paroxetina.<sup>26</sup>

A improbabilidade científica generalizada distorceu seriamente nossa percepção dos benefícios e danos dos ISRSs. A título de exemplo, uma revisão sistemática de 2004 mostrou que, quando foram incluídos ensaios inéditos, um perfil de risco-benefício favorável mudou para desfavorável em diversos ISRSs.<sup>27</sup> Também em 2004, um pesquisador usou os relatórios completos de ensaios da Glaxo – que foram

disponibilizados na *Internet* em consequência de litígio – e encontrou, em sua metanálise, que a paroxetina aumentava significativamente tendências suicidas, razão de chance 2,77 (95% de intervalo de confiança 1,03 a 7,41).<sup>14</sup> Incluiu três ensaios, entre eles o estudo inédito 377, que mostrava que a paroxetina não era melhor do que placebo (a Glaxo tinha declarado em um documento interno que ‘Não há planos para publicar dados do Estudo 377.’)<sup>28</sup> A metanálise também incluiu o abominável estudo 329 e descreveu que um menino de 11 anos de idade que ameaçou se ferir e foi hospitalizado foi codificado como um exemplo de depressão exacerbada, e que um menino de 14 anos de idade feriu-se e expressou desespero e possíveis pensamentos suicidas, tendo sido hospitalizado, foi codificado como um exemplo de agressão.

Acredita-se amplamente que os ISRSs aumentam o comportamento suicida em pessoas abaixo dos 25 anos de idade apenas, mas isso não está correto. Uma análise de 2006 da FDA de 372 ensaios controlados por placebo de ISRSs e de medicamentos similares envolvendo 100 mil pacientes descobriu que, em indivíduos até cerca de 40 anos de idade, os medicamentos aumentavam o comportamento suicida e, em pacientes mais velhos, diminuía-no (veja Fig. 18.1).<sup>29</sup> Entretanto, como é explicado a seguir, é muito pior do que isso. Uma fragilidade importante do estudo da FDA é que a agência pediu às empresas que adjudicassem eventos adversos possivelmente relacionados a suicídio e os enviassem à FDA, que não conferia se estavam corretos ou se alguns tinham sido deixados de fora. Já sabemos que as empresas mentem sem qualquer vergonha ao publicarem eventos suicidas. Por que não devem continuar trapaceando quando sabem que a FDA não confere o que estão fazendo? Além disso, a coleta de eventos adversos foi limitada a um dia de interrupção do tratamento randomizado, embora interromper um ISRS aumente o risco de possibilidade de suicídio por diversos dias ou semanas. Essa regra, portanto, também subestimou seriamente os danos de ISRSs.

Razão de chances



**Figura 18.1** Metanálise da FDA de 372 ensaios controlados por placebo de ISRSs e medicamentos similares envolvendo quase 100 mil pacientes. Razão de chances para comportamento suicida para medicamento ativo relativo a placebo por idade.

Outros dados mostram que a enorme análise da FDA *não pode* ser fidedigna. Um memorando interno da Lilly de 1984 relatou que a agência alemã de medicamentos descreveu dois suicídios e 16 tentativas de suicídio entre apenas 1.427 pacientes com fluoxetina em ensaios clínicos, embora os pacientes em risco de suicídio fossem excluídos dos ensaios.<sup>30</sup> Um memorando da Lilly da Alemanha listou nove suicídios em 6.993 pacientes com fluoxetina nos ensaios.<sup>31</sup> Em comparação, houve apenas cinco suicídios no total em uma análise da FDA de 52.960 pacientes com medicamentos ISRSs, ou 1 por 10 mil pacientes, embora fosse esperado 74 e 68, respectivamente, com base nos dois relatórios da Lilly, ou 13 por 10 mil pacientes.

Estão faltando muitos suicídios na análise da FDA. Em uma metanálise de 1995, houve cinco suicídios com paroxetina em 2.963 pacientes,<sup>32</sup> correspondendo a 17 por

10 mil pacientes. Essa metanálise relatou de forma incorreta dois suicídios no placebo, que tinham ocorrido no período de suspensão de medicamento. O regulador britânico de medicamentos teve muito mais cuidado do que a FDA e procurou não apenas por termos relacionados a suicídio nos documentos, mas também lia o texto em relatos de caso e narrativas.<sup>33</sup> *Foi mostrado que a paroxetina era prejudicial em adultos com transtorno depressivo maior.* Houve 11 tentativas de suicídio com paroxetina (3.455 pacientes) e apenas uma com placebo (1.978 pacientes),  $P = 0,058$  para a diferença. Questiono por que nenhum suicídio foi relatado, pois esperávamos seis com paroxetina.

Uma metanálise de 2005 que se embasou em dados de um relatório do regulador britânico de medicamentos descobriu nove suicídios em 23.804 pacientes,<sup>34</sup> ou 4 por 10 mil. Essa era uma taxa incomumente baixa e foi demonstrado que as empresas sub-relataram o risco de suicídio.<sup>35</sup> Havia outros dados estranhos; os pesquisadores descobriram que a lesão autoinfligida não fatal e a possibilidade de suicídio estavam seriamente sub-relatadas em comparação com os suicídios relatados.

Uma metanálise de 2005 com ensaios publicados, que incluiu 87.650 pacientes conduzidos por pesquisadores independentes, abrangeu todas as idades e encontrou o dobro de tentativas de suicídio com medicamento do que com placebo.<sup>36</sup> Mesmo assim, descobriram que muitas tentativas de suicídio estavam faltando; por exemplo, os investigadores foram questionados e alguns responderam que havia tentativas de suicídio que não tinham sido relatadas, já outros responderam que nem mesmo procuraram por elas em seus ensaios. Havia outros problemas relacionados a delineamento de ensaio que provavelmente levaram a uma subestimativa de tentativas de suicídio, pois eventos que ocorrem logo depois que o tratamento ativo é interrompido poderiam muito bem ser causados pelo medicamento, mas não foram contabilizados.

Está muito claro que os suicídios, a possibilidade de suicídio e a violência causados por ISRSs estão grosseiramente subestimados<sup>37</sup> e também conhecemos os motivos. Primeiro, existe fraude explícita. Em segundo lugar, muitos eventos suicidas foram codificados como outra coisa. Em terceiro lugar, a indústria farmacêutica tem muito cuidado ao enviar seus ensaios, recrutando apenas pessoas de baixo risco de cometer suicídio. Em quarto lugar, as empresas incentivam os investigadores a usarem benzodiazepínicos além dos medicamentos experimentais, o que neutraliza algumas das

reações violentas que ocorreriam caso não os usassem. Quinto, alguns ensaios têm períodos pré-tratamento com medicamento ativo e os pacientes que não o toleram não são randomizados, o que se aproxima de improbidade científica porque minimiza artificialmente a ocorrência de possibilidade de suicídio. Em sexto lugar, e talvez o pior de todos os vieses, eventos que ocorrem logo depois que o tratamento ativo é interrompido, por exemplo porque os pacientes sentem-se muito mal, poderiam muito bem ser eventos suicidas causados pelo medicamento, mas com frequência não são registrados. Em sétimo lugar, muitos ensaios estão enterrados em arquivos da empresa e não são os mais positivos.

Dado o que descrevi neste capítulo e anteriormente, por exemplo, que mulheres de meia-idade que usam duloxetina para incontinência urinária têm uma taxa de tentativa de suicídio que é mais do que o dobro da taxa entre outras mulheres de idade semelhante, minha suposição é: *provavelmente os ISRSs aumentam o risco de suicídio em todas as idades. Esses medicamentos são imensamente prejudiciais.*

## CITALOPRAM TORNADO PERENE PELA LUNDBECK

A Lundbeck lançou o citalopram (Cipramil ou Celexa) em 1989. Ele tornou-se um dos ISRSs mais usados e forneceu à empresa a maior parte de seus ganhos. Era uma situação arriscada, mas a Lundbeck tinha sorte. O citalopram é um estereoisômero e consiste em duas metades, que são imagens espelhadas uma da outra, mas apenas uma é ativa.

A Lundbeck patenteou a metade ativa antes que a antiga patente expirasse e chamou o medicamento similar rejuvenescido de escitalopram (Cipralex ou Lexapro), lançando-o em 2002. Quando a patente para o citalopram expirou, o genérico de Cipramil chegou ao mercado a preços muito mais baixos, mas o preço do Cipralex continuava a ser muito elevado. Quando verifiquei os preços na Dinamarca em 2009, o Cipralex custava 19 vezes mais que uma dose diária de Cipramil. Essa diferença enorme de preço deveria ter impedido os médicos de usarem Cipralex, mas não os fez. As vendas de Cipralex eram seis vezes mais altas em termos monetários do que as vendas de citalopram, tanto em hospitais como na atenção primária. Calculei que se todos os pacientes recebessem o citalopram mais barato em vez de Cipralex ou outros ISRSs, os contribuintes dinamarqueses poderiam ter economizado em torno de 30 milhões de euros ao ano, ou 87% da quantia total gasta em ISRSs.

Como é possível que os médicos tenham tamanho desrespeito pelo erário público para o qual todos nós contribuímos e por que isso continua ano após ano? A antiga receita de uma mistura de dinheiro e pesquisa exagerada parece infalível. Uma psiquiatra descreveu vividamente que, quando a Lundbeck lançou o Cipralex em 2002, a maioria dos psiquiatras dinamarqueses (ela disse a maioria, embora haja mais de mil psiquiatras na Dinamarca) foi convidada para uma reunião em Paris. Essa reunião parece ter sido agradável, ‘com palestrantes caros – naturalmente do próprio “estábulo” da Lundbeck–, hotel luxuoso e alta gastronomia. Poderia ser chamada de viagem de prostitutas. Foram influenciados? Não, naturalmente que não, um médico não é influenciado, certo?’<sup>38</sup>

Quando a patente do Cipramil estava expirando, Jack M. Gorman publicou um artigo em um suplemento especial do *CNS Spectrums*, um periódico de neuropsiquiatria editado por ele.<sup>39</sup> O artigo concluía que o escitalopram pode ter um início de ação mais

rápido e maior efeito total que o citalopram.’<sup>40</sup> Gorman era consultor remunerado para a Forest, que comercializava ambos os medicamentos na América do Norte, e a Forest pagou à Medworks Media, editora do *CNS Spectrums*, para publicar o artigo. Ao mesmo tempo, o *Medical Letter*, um boletim independente de medicamentos sem qualquer anúncio publicitário, também revisou os dois medicamentos e não encontrou diferença entre eles.<sup>41</sup>

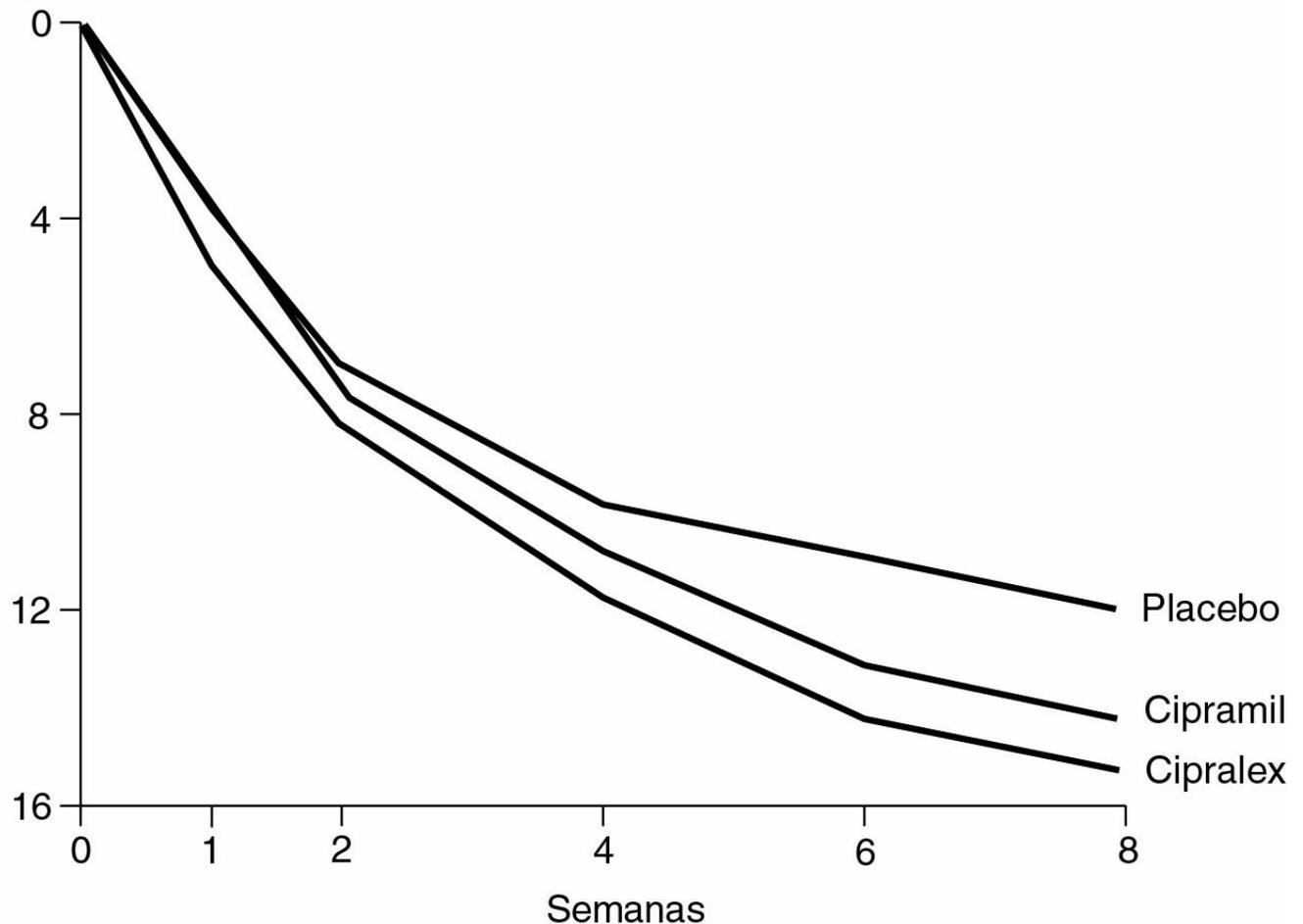
Em uma das ocasiões em que fui convidado a fazer uma palestra para psiquiatras dinamarqueses, expressei minhas dúvidas de que um medicamento poderia ser melhor do que ele mesmo para uma pessoa sentada perto de mim na mesa do almoço. Ela era uma química que trabalhava na Lundbeck e não concordou. Enviou-me uma cópia do artigo de Gorman, que na página 2 diz: ‘Trazido até você por uma subvenção educacional irrestrita da Forest Pharmaceuticals, Inc.’ Ah, não! Pensei que eu nunca aceitaria ‘uma subvenção educacional irrestrita’ de uma empresa farmacêutica, nem mesmo de uma reimpressão, mas aqui estava. Todos os três autores trabalhavam para a Forest, Gorman como consultor e os demais na empresa. O artigo era uma metanálise de três ensaios que comparavam os dois medicamentos com placebo.

O que devo fazer com um artigo publicado em um suplemento comprado de um periódico editado por uma pessoa que também foi comprada pela empresa? Nada, eu diria. Não podemos confiar na indústria farmacêutica, e um artigo publicado dessa maneira não é nada mais do que propaganda. Há tantas maneiras de manipular um ensaio e, em ensaios de ISRSs, é particularmente crucial o modo como o estatístico lida com os pacientes que desistiram e outros valores faltantes.<sup>42</sup> Além disso, a Lundbeck estava em uma situação muito desesperadora. Desse modo, eu não acreditaria em nada, a menos que tivesse acesso aos dados brutos e eu mesmo os analisasse.

Mas não é necessário ir tão longe. O que a Forest publicou eram diferenças pequenas entre os dois medicamentos e entre medicamentos ativos e placebo (veja Fig. 18.2). Após oito semanas, a diferença entre os dois medicamentos era 1, em uma escala que ia de 0 a 60, e a diferença entre medicamentos ativos e placebo era 3. Obviamente, uma diferença de 1 em uma escala de 60 pontos não tem qualquer importância para os pacientes. Além disso, conforme foi explicado no Capítulo 4, não é necessário muito não cegamento para encontrarmos uma diferença de 3 entre medicamentos ativos e placebo, mesmo se os medicamentos não tiverem nenhum efeito sobre a depressão.

Portanto, não há nenhum bom motivo para usar um medicamento que seja 19 vezes mais caro do que ele mesmo.

### Redução na escala MADRS



**Figura 18.2** Mudança no escore MADRS [Escala de depressão de Montgomery & Åsberg ] na linha de base ao longo de oito semanas; a escala vai de 0 a 60. Redesenhada.

A tarefa oficial do Instituto Dinamarquês para Terapia Medicamentosa Racional, financiado pelo governo, é informar os médicos dinamarqueses sobre medicamentos com base em evidências. Em 2002, o instituto revisou a documentação clínica para o medicamento similar da Lundbeck, o escitalopram, e informou os médicos dinamarqueses que não havia vantagens claras sobre o medicamento antigo – citalopram –, que continha a mesma substância ativa.<sup>43</sup> A Lundbeck reclamou de forma

veemente disso na imprensa e disse que não era competência do instituto fazer declarações que poderiam afetar a competição internacional e prejudicar as exportações de medicamentos dinamarqueses.<sup>44</sup>

Embora *não estivesse* fora da competência do instituto fazer recomendações sobre medicamentos novos, independentemente das consequências para a exportação de medicamentos, o instituto sofreu reprimendas do ministro da saúde e declinou de comentar quando foi questionado por um jornalista, por razões óbvias. A indústria farmacêutica dinamarquesa tentou por anos conseguir apoio político para fechar o instituto, que é uma pedra no seu sapato pois reduz as vendas de medicamentos caros, mas não obteve sucesso.

Parece que nosso instituto governamental altamente elogiado só tem permissão para dizer a verdade sobre medicamentos importados, não sobre medicamentos que exportamos. Uma posição inaceitável que mostra que *princípios são válidos apenas se não custarem demais*.

Dois anos após esses eventos, o instituto anunciou que o escitalopram era melhor do que o citalopram e poderia ser experimentado se o efeito do citalopram não fosse satisfatório.<sup>45</sup> O instituto deve ter sofrido para encontrar uma maneira politicamente correta de se expressar.<sup>46</sup> Sua informação aos médicos agora indicava que deveriam, em geral, optar pelo ISRS mais barato, pois não há qualquer diferença importante entre os medicamentos. A respeito do escitalopram, disse que ‘Dois estudos mostraram que o efeito do escitalopram ocorre um pouco mais rapidamente do que a venlafaxina e o citalopram, mas com efeito máximo mais ou menos idêntico’ e ‘em um único estudo, provavelmente feito em uma análise de subgrupo, o escitalopram é um pouco melhor em depressão severa do que a venlafaxina e o citalopram.’

Dei uma forte gargalhada quando vi as quatro referências de apoio a essas declarações. O papel aceita tudo, como dizemos; não protesta, não importa o que você escreva nele. Um dos autores acadêmicos era Stuart Montgomery, que escondeu que trabalhava para a Pfizer ajudando a empresa a conseguir que a sertralina fosse aprovada, ao mesmo tempo em que trabalhava para o regulador britânico de medicamentos que aprovou o medicamento (veja o Cap. 10). Ri outra vez quando uma funcionária do instituto foi entrevistada em um noticiário de televisão. Foi pressionada

pelo jornalista, que lhe perguntou se não conseguia imaginar alguma situação em que *poderia* ser vantajoso que o medicamento funcionasse mais rápido. Sim, disse ela, se um paciente estivesse a ponto de se atirar da janela! Aprendeu da maneira mais penosa a lidar com jornalistas. Piadas não funcionam no noticiário, em especial se forem sobre pacientes. Era duplamente irônico, pois nunca foi demonstrado que os ISRSs diminuem o risco de suicídio; parecem aumentar o risco (veja os trechos anteriores).

Quatro revisões independentes das evidências – pela FDA, pelo grupo consultivo norte-americano Micromedex, pelo Conselho Médico de Estocolmo e pelo Instituto Dinamarquês – concluíram que o escitalopram não oferece qualquer benefício significativo em relação ao seu predecessor.<sup>47</sup> A revisão Cochrane sobre escitalopram diz que é melhor do que o citalopram, mas adverte contra esse achado devido ao seu potencial viés de patrocínio.<sup>48</sup> Os ensaios foram executados pela Lundbeck, e muitos ensaios negativos de antidepressivos nunca foram publicados. Além disso, o relatório dos desfechos nos estudos incluídos muitas vezes era pouco claro ou incompleto. As análises feitas por partes desinteressadas que têm acesso aos dados, como cientistas que trabalham em agências de medicamentos, encontraram repetidas vezes que não há diferença importante nos benefícios e danos entre os vários ISRSs, enquanto o que é publicado é seriamente enganoso.<sup>29,42,49</sup> Revisões detalhadas por outros pesquisadores também não encontraram diferenças importantes.<sup>50</sup>

Em 2003, a Lundbeck quebrou o código de práticas industriais do Reino Unido com sua publicidade.<sup>51</sup> A empresa quebrou o código em cinco pontos ao declarar que o ‘Cipralex é significativamente mais eficaz do que o Cipramil no tratamento da depressão’. A empresa também atribuiu efeitos adversos ao citalopram, em sua literatura sobre o escitalopram, que não eram mencionados no material promocional para o citalopram. Isso confirma o adágio de que é surpreendente como um bom medicamento rapidamente transforma-se em ruim quando surge um medicamento mais caro. A campanha publicitária no Reino Unido foi intensiva e altamente bem-sucedida, pois o escitalopram conquistou com rapidez sua parte no mercado.

O CEO da Lundbeck, Erik Sprunk-Jansen, aposentou-se em 2003 e fundou uma empresa que vende medicamentos fitoterápicos. Um dos produtos é Masculine, que ‘Apimenta sua vida amorosa’, dizendo que fornece energia extra que fortalece o desejo e a circulação sanguínea,<sup>52</sup> típico bordão sem sentido para medicina alternativa. Não

parece importar muito o que os traficantes de drogas vendem, contanto que vendam *algo*.

Em 2011, solicitamos à Lundbeck ensaios inéditos de seus medicamentos antidepressivos, dos quais necessitávamos para nossa pesquisa sobre possibilidade de suicídio, mas nos foi dito que a empresa, por princípio, não entrega documentação clínica que fundamente a autorização de comercialização. No mesmo ano, o novo CEO da Lundbeck, Ulf Wiinberg, negou em uma entrevista que o aumento de eventos suicidas com pílulas da felicidade em crianças e adolescentes signifique que os medicamentos aumentem o risco de suicídio.<sup>53</sup> Afirmou até mesmo que o tratamento de depressão em crianças e adolescentes *diminui* o risco de suicídio, em violação ao rótulo que adverte que os medicamentos podem aumentar o risco de suicídio. Por que algum médico confia no que as empresas lhe dizem?

Os eventos nos EUA também eram interessantes. Em 2001, a parceira norte-americana da Lundbeck, a Forest, tinha realizado um ensaio de citalopram (Celexa) para transtorno de compras compulsivas (não estou brincando) e o *Good Morning America* (programa de TV) disse aos telespectadores que esse novo transtorno podia afetar cerca de 20 milhões de norte-americanos, dos quais 90% eram mulheres.<sup>54</sup> Gorman foi ao programa como *expert* e disse que 80% dos compradores compulsivos tinham desacelerado suas compras com Celexa. A enxurrada de publicidade que se seguiu forçou a Associação Americana de Psiquiatria (APA) a dizer que não tinha qualquer intenção de acrescentar esse transtorno ao Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais (DSM).

Em 2010, o Departamento de Justiça dos EUA anunciou que a Forest tinha se confessado culpada das acusações relacionadas à obstrução da justiça e à promoção ilegal de citalopram (Celexa) e escitalopram (Lexapro) para uso no tratamento de crianças e adolescentes com depressão.<sup>55</sup> A Forest concordou em pagar mais de 313 milhões de dólares para resolver a responsabilidade criminal e civil resultante dessas matérias e enfrentou também numerosos processos judiciais de pais cujos filhos tinham cometido ou tentado suicídio.<sup>56</sup> Também havia acusações de que a empresa tinha lançado estudos de sementeira, que eram esforços de *marketing* para promover o uso dos medicamentos. Dois delatores receberiam cerca de 14 milhões de dólares e a Forest assinou um *Corporate Integrity Agreement*.<sup>55,57</sup> Seis anos antes, um executivo da

Forest tinha testemunhado, perante o Congresso, que a Forest seguiu a legislação e não promoveu Celexa e Lexapro para crianças, embora a Forest tivesse ilegalmente feito exatamente isso.<sup>58</sup>

O governo mencionou que a Forest tornou público e divulgou os resultados positivos de um estudo duplo-cego, controlado por placebo da Forest em 2004 sobre o uso de Celexa em adolescentes enquanto, ao mesmo tempo, não discutiu os resultados negativos de um estudo contemporâneo duplo-cego, controlado por placebo da Lundbeck sobre o uso de Celexa em adolescentes, concluído em 2002 na Europa, de modo que apenas o mencionou em um livro-texto dinamarquês em 2003, em uma única linha de um gráfico.<sup>59</sup> Durante três anos, executivos da Forest não divulgaram esses resultados na empresa, nem para pesquisadores externos que publicaram resultados sobre Celexa, e a existência do estudo da Lundbeck chegou primeiro ao público quando o *New York Times* publicou um artigo sobre ele. Somente então a Forest reconheceu o estudo, assim como um outro ensaio anterior que também não mostrava qualquer benefício de Lexapro como tratamento de depressão para crianças.<sup>55,57</sup>

A desculpa oficial da Forest para não mencionar os ensaios negativos era de que ‘não havia qualquer referência pública a citar para que os autores examinassem’.<sup>59</sup> Porém, os fabricantes farmacêuticos muitas vezes anunciam ensaios com resultados positivos sem esperar que os resultados sejam publicados; por exemplo, a Forest emitiu um comunicado de imprensa que destacava o desfecho do ensaio positivo de Celexa já em 2001, logo após a conclusão do ensaio.

A Forest tinha 19 mil membros no conselho consultivo<sup>58</sup> e usava propinas ilegais para induzir os médicos e outros a prescreverem Celexa e Lexapro, supostamente incluindo pagamentos em dinheiro disfarçados como subvenções ou taxas de consultoria, refeições caras e divertimento pródigo. Em uma ocasião, a Forest pagou 500 dólares a médicos para jantarem em um dos restaurantes mais caros em Manhattan e chamou-os de consultores – pela noite, parecia, e não prestaram qualquer consultoria.<sup>54</sup> Autoridades de Vermont descobriram que os pagamentos da Forest a médicos em 2008 foram ultrapassados apenas por aqueles da Eli Lilly, Pfizer, Novartis e Merck – empresas com vendas anuais que eram 5 a 10 vezes maiores do que as da Forest.<sup>60</sup>

Qual foi a reação da Lundbeck aos crimes? ‘Sabemos que a Forest é uma firma decente e eticamente responsável, portanto temos certeza de que esse é um erro isolado.’<sup>56</sup> Talvez essa confiança na ética em negócios da Forest estivesse relacionada ao fato de que o Lexapro gerou 2,3 bilhões de dólares em 2008.<sup>57</sup> De qualquer forma, sabemos um pouco o que significa ser ‘uma firma decente e eticamente responsável’. Em 2009, o Senado dos EUA liberou documentos que havia requisitado à Forest.<sup>61</sup> Começaram dizendo que a Forest comunicará que o Lexapro oferece eficácia e tolerabilidade superiores a todos os ISRSs, o que é pura fantasia.

Também nos é dito que a comercialização de antidepressivos é a categoria mais detalhada na indústria farmacêutica e que as vendas espelham o esforço promocional. A Forest desenvolverá artigos elaborados por escritores-fantasma ‘líderes influentes do pensamento’, o que ‘nos permitirá multiplicar as mensagens sobre Lexapro’ e também usará líderes influentes do pensamento em simpósios patrocinados, que serão publicados em suplementos de periódicos médicos para ajudar a ‘divulgar dados e mensagens relevantes sobre o Lexapro a públicos-alvo específicos.

Os líderes influentes do pensamento, consultores e investigadores do Lexapro serão mantidos informados por comunicação mensal, e a Forest usará os serviços de consultoria de líderes influentes do pensamento e conselheiros para obter *feedback* e recomendações importantes sobre ‘estratégias e táticas educacionais e promocionais’. A Forest recrutou cerca de 2 mil psiquiatras e médicos de atenção primária, os quais a empresa treinou para ‘servirem como docentes do Programa de Palestras sobre Lexapro’. Era obrigatório que os palestrantes usassem o *kit* de slides preparado pela Forest.

Os documentos incluem detalhes de um enorme programa de estudos de fase IV (parecem estudos de semeadura) e descrevem que as subvenções para investigadores cobririam os custos dos ‘Estudos de Fase IV de Lexapro Iniciados por Líderes Influentes do Pensamento’. O desfecho de todos esses estudos parecia ter sido determinado de antemão, até mesmo antes que os estudos começassem, pois as mensagens-chave estavam listadas para cada estudo:

- Escitalopram tem o mais baixo potencial de interação medicamentosa.
- Escitalopram tem excelente perfil de dosagem.

- Escitalopram representa uma nova geração mais seletiva e/ou mais potente de ISRSs.
- Escitalopram é um tratamento de primeira linha eficaz para depressão.
- Escitalopram tem um perfil de efeito colateral favorável.
- Escitalopram melhorou os perfis de efeito colateral, interação medicamentosa e de segurança resultantes da remoção da fração inativa, o R-enantiômero.
- Escitalopram é um refinamento do citalopram em termos de efeito e tolerabilidade antidepressivos.

A Forest fornecia ‘subvenções irrestritas’ a sociedades de profissionais, como a Associação Americana de Psiquiatria, para que pudessem desenvolver diretrizes ‘de prática razoável’. O que isso significava era ‘melhorar o percentual de pacientes que aderem à duração completa da terapia’. A Forest tornou-se um patrocinador corporativo do Colégio de Médicos Americanos, ‘o que oferece oportunidades adicionais de comercialização’, e essa organização também se envolveu no desenvolvimento das diretrizes ‘de prática sensata’.

Eu poderia vomitar. Corrupção total da medicina acadêmica resultando em danos imensos aos pacientes que não conseguem interromper o medicamento depois de aderirem ‘à completa duração da terapia’. Então essa é ‘uma empresa decente e eticamente responsável’,<sup>56</sup> certo?

# MEDICAMENTOS ANTIPSICÓTICOS

Os antipsicóticos são medicamentos perigosos que devem ser usados apenas se houver uma razão imperiosa e, preferivelmente, como terapia de curta duração em baixa dosagem porque produzem dano cerebral grave e permanente. Conforme foi explicado, até mesmo a maioria dos pacientes com esquizofrenia pode evitar os medicamentos, resultando em desfechos muito melhores em longo prazo do que se forem tratados, além de substancial economia financeira.<sup>21</sup>

Os antipsicóticos aumentam de forma significativa o risco de morrer por meio de uma diversidade de mecanismos, que incluem suicídio, arritmias cardíacas, diabetes e ganho de peso importante.<sup>9</sup>

As empresas farmacêuticas causaram danos tremendos pela promoção ilegal e agressiva dos medicamentos para uso sem autorização (veja o Cap. 3). O uso legal também está aumentando; por exemplo, em crianças, o uso de antipsicóticos aumentou oito vezes entre 1993-1998 e 2005-2009, duplicando em adultos.<sup>62</sup>

A história dos antipsicóticos tem muitas similaridades com a dos ISRSs. A pesquisa clínica não era voltada para esclarecer o papel dos novos medicamentos para médicos e pacientes, mas foi dirigida pela estratégia de *marketing*, e os medicamentos novos foram muito exagerados, embora ensaios grandes e independentes, financiados pelo governo, descobrissem que não eram melhores do que os antigos medicamentos<sup>63-65</sup> (veja também o Cap. 9). Um ensaio abrangendo 498 pacientes com um primeiro episódio de esquizofrenia não encontrou qualquer diferença em taxas de interrupção entre quatro medicamentos mais recentes e haloperidol.<sup>65</sup> A taxa de interrupção é um desfecho sólido, pois combina percepções de benefícios e danos dos medicamentos. O estudo foi financiado por três empresas farmacêuticas, mas elas se mantiveram ocultas.

Os antipsicóticos são o tratamento padrão para transtorno bipolar, que é principalmente iatrogênico – causado por ISRSs e medicamentos para TDAH – e também são usados para depressão quando o tratamento com antidepressivo não é suficiente. Atualmente vemos anúncios publicitários, como da AstraZeneca, sobre a terapia de combinação para depressão, e existem até mesmo preparações que combinam os medicamentos no mesmo comprimido, como Symbyax da Lilly, que

contém Prozac (fluoxetina) e Zyprexa (olanzapina),<sup>48</sup> dois dos piores medicamentos psicotrópicos já inventados.

Da mesma forma que os ISRSs, existem muitos ensaios perversos que apoiam o uso de antipsicóticos para quase tudo. Em 2011, um ensaio da AstraZeneca estudando se a quetiapina poderia impedir o desenvolvimento de psicose em pessoas jovens de 15 anos de idade ‘em risco’ de psicose foi interrompido depois de protestos de que era antiético.<sup>66</sup> Não há boa razão para crer que esses medicamentos possam prevenir psicose; de fato, causam psicose em longo prazo (veja anteriormente),<sup>21</sup> e a maioria das pessoas ‘em risco’ nunca teria desenvolvido psicose.

Uma metanálise de 2009 que incluiu 150 ensaios com 21.533 pacientes mostrou que os psiquiatras foram enganados por 20 anos.<sup>63,67</sup> A indústria farmacêutica inventou termos atraentes, mas completamente enganadores, como ‘antipsicóticos de segunda geração’ e ‘antipsicóticos atípicos’, porém não há nada especial nos novos medicamentos e, como são muito heterogêneos, é errado dividi-los em duas classes.

É incrível que tenha sido possível mostrar, em uma metanálise de ensaios publicados, que os novos medicamentos não são melhores que os antigos, pois a literatura de pesquisa é muito falha. O haloperidol é o comparador na maioria dos ensaios e seu delineamento com frequência é falho, usando doses muito elevadas ou aumentos de dose rápidos demais para haloperidol e outros medicamentos antigos, resultando em uma falsa afirmativa de que um medicamento novo é similarmente eficaz, mas mais bem tolerado.<sup>68</sup> Uma análise de 2 mil ensaios sobre esquizofrenia revelou uma área de pesquisas desastrosas e de má qualidade, que nem mesmo melhorou com o passar do tempo; foram usados cerca de 640 instrumentos diferentes para medir o desfecho e 369 dessas escalas majoritariamente caseiras foram usadas apenas uma vez!<sup>69</sup>

Não surpreende que um memorando interno da Pfizer mostre que as falhas são introduzidas de forma deliberada:<sup>70</sup>

Se tivéssemos que aumentar a dose de dotiepina de 75 mg para 100 mg, deveríamos fazê-lo em uma semana em vez de duas, o que resultaria em uma alta taxa de desistência de dotiepina devido aos efeitos colaterais. Em duas semanas, os pacientes aprenderam a viver com efeitos colaterais.

## ZYPREXA, OUTRO MEDICAMENTO TERRÍVEL QUE A ELI LILLY TRANSFORMOU EM CAMPEÃO DE VENDAS

As mentiras funcionavam, como sempre. Todos querem um medicamento ‘moderno’, seja lá o que isso for, mas essa má tendência é extremamente cara, mesmo quando o medicamento ‘moderno’ é apenas um medicamento antigo disfarçado. A olanzapina era uma substância antiga e a patente estava expirando, mas a Lilly obteve nova patente mostrando que produzia menor elevação de colesterol em cães do que um medicamento nunca introduzido!<sup>9</sup> Isso era totalmente absurdo e, na verdade, a olanzapina aumenta o colesterol mais do que a maioria dos medicamentos. Portanto, poderia ter sido introduzida no mercado como medicamento elevador de colesterol, mas isso não teria transformado o Zyprexa em um campeão de vendas, alcançando 5 bilhões de dólares por ano durante mais de uma década.<sup>9</sup>

Uma revisão Cochrane de 2005 relatou que o maior ensaio com olanzapina tinha sido publicado 142 vezes em artigos e resumos de conferências.<sup>71</sup> Não estou brincando, era o mesmo ensaio em 142 publicações. O bombardeio também incluía atividades criminosas (veja o Cap. 3) e o *marketing* agressivo fez do Zyprexa o medicamento antipsicótico mais usado no mundo, embora não fosse melhor em nada do que as alternativas muito mais baratas. Em 2005, o Zyprexa era o medicamento *top* de vendas da Lilly, arrecadando 4,2 bilhões de dólares.<sup>72</sup>

Dinheiro, *marketing* e mentiras asseguraram que os médicos não usassem os medicamentos antigos baratos. Em 2002, as vendas de Zyprexa eram 54 vezes maiores do que as vendas de haloperidol na Dinamarca, atingindo impressionantes 30 milhões de euros por ano, embora nosso país seja muito pequeno. Não havia desculpa para isso. Dois anos antes, foi publicada no *British Medical Journal* (BMJ) uma metanálise que concluía que ‘os novos medicamentos não têm qualquer vantagem categórica para uso de primeira linha’.<sup>73</sup>

Na última vez que conferi o preço do Zyprexa, custava sete vezes mais que o haloperidol. É irresponsável desperdiçar tanto dinheiro e as organizações de pacientes contribuem para isso. Sabem apenas o que as empresas farmacêuticas ou os psiquiatras lhes disseram, o que é mais ou menos idêntico, pois os psiquiatras em geral também só

sabem o que as empresas de medicamentos lhes dizem. Portanto, não foi surpresa quando a presidente de uma organização para pacientes psiquiátricos em 2001 considerou antiético, na sua opinião, o fato de os psiquiatras serem lentos demais para usar antipsicóticos mais recentes como Zyprexa e Risperdal (risperidona).<sup>74</sup> Um pesquisador explicou que muitos pacientes usando Zyprexa aumentaram seu peso corporal entre 15 e 25 kg em alguns meses, que havia risco de diabetes e que era comum observar colesterol aumentado. Também comentou sobre os efeitos adversos de Risperdal e disse que a provável razão pela qual a presidente queria que esses medicamentos fossem muito mais usados era que os efeitos adversos eram pouco conhecidos. Palavras sábias, com certeza.

No Capítulo 3, descrevi que a Lilly concordou em pagar mais de 1,4 bilhão de dólares por *marketing* ilegal para numerosos usos não autorizados, incluindo doença de Alzheimer, depressão e demência, e o Zyprexa era fortemente empurrado em particular para crianças e pessoas idosas, embora os danos do medicamento fossem substanciais, levando a insuficiência cardíaca, pneumonia, ganho considerável de peso e diabetes.<sup>75</sup> Em 2006, documentos internos da Lilly vazaram para o *New York Times* e demonstraram a extensão em que a empresa ignorava os riscos de seu medicamento.<sup>72,76</sup> O cientista principal da Lilly, Alan Breier, disse a funcionários em 1999 que ‘o ganho de peso e a possível hiperglicemia são uma ameaça importante ao sucesso em longo prazo dessa molécula criticamente importante’, mas a empresa não discutiu com pessoas de fora que um estudo de 1999, revelado nos documentos, encontrou que os níveis de açúcar no sangue nos pacientes aumentavam consistentemente durante três anos.<sup>76</sup> A Lilly empreendeu ações judiciais contra diversos médicos, advogados, jornalistas e ativistas para impedi-los de publicar os documentos incriminadores vazados na *Internet* e, após a interdição, eles desapareceram.

Em 2007, a Lilly ainda sustentava que ‘numerosos estudos... não encontraram que o Zyprexa causa diabetes’, embora o Zyprexa e medicamentos similares desde 2003 informassem em seu rótulo uma advertência da FDA de que houve relato de hiperglicemia. Os próprios estudos da Lilly mostraram que 30% dos pacientes ganharam pelo menos 10 kg de peso após um ano com o medicamento, e tanto os psiquiatras como os endocrinologistas disseram que o Zyprexa resultou em muito mais pacientes tornando-se diabéticos do que outros medicamentos.<sup>76</sup>

O Zyprexa tem maior probabilidade de ser prejudicial do que muitos outros antipsicóticos.<sup>77</sup> Em 2001, o antidepressivo mais vendido da Lilly, o Prozac, estava com a patente expirando e a empresa, desesperada para enganar de algum modo as pessoas para usarem Zyprexa também para transtornos de humor, chamou-o de estabilizador de humor, em vez de antipsicótico. Não estabiliza o humor e também era um desafio, pois os clínicos-gerais estavam preocupados com os danos dos antipsicóticos, mas a Lilly estava determinada a ‘mudar seu paradigma’. Os documentos internos dizem tudo. Em psiquiatria, não importa realmente quais medicamentos você têm, pois a maioria deles pode ser usada mais ou menos para tudo, e os psiquiatras são facilmente suscetíveis à manipulação, até mesmo na maneira como definem e nomeiam suas doenças.

Vamos estimar quantas pessoas a Lilly matou com o Zyprexa. Em 2007, foi relatado que mais de 20 milhões de pessoas tinham tomado Zyprexa.<sup>78</sup> Uma metanálise dos ensaios randomizados de olanzapina e medicamentos similares oferecidos a pacientes com doença de Alzheimer ou demência mostrou que 3,5% morreram com o medicamento, e 2,3% com o placebo ( $P = 0,02$ ).<sup>79</sup> Assim, para cada 100 pacientes tratados, havia uma morte adicional com o medicamento. Muitas vezes os pacientes idosos são tratados com diversos medicamentos e são mais vulneráveis aos seus danos, o que significa que a taxa de morte provavelmente é mais elevada do que em pacientes mais jovens. Entretanto, os ensaios revisados foram realizados por apenas 10-12 semanas e a maioria dos pacientes na vida real é tratada por anos. Além disso, medicamentos como Zyprexa são usados em especial nos idosos e, como muitas vezes as mortes são sub-relatadas em ensaios, a taxa de morte verdadeira é provavelmente mais elevada do que aquela mostrada na metanálise. Uma morte em 100 parece, portanto, uma estimativa razoável de usar. Logo, estimo que 200 mil dos 20 milhões de pacientes tratados com Zyprexa tenham sido mortos pelos danos do medicamento. O que é particularmente entristecedor é que muitos desses pacientes não deveriam ter sido tratados com Zyprexa.

Como o Zyprexa não é o único medicamento, o número de mortes deve ser muito mais elevado do que isso. A AstraZeneca silenciou um ensaio que mostrava que a quetiapina (Seroquel) levou a altas taxas de interrupção de tratamento e aumentos significativos de peso quando a empresa, ao mesmo tempo, apresentava dados em

reuniões na Europa e nos EUA indicando que o medicamento *ajudava* os pacientes psicóticos a perderem peso.<sup>80</sup> O *kit* de slides de palestrantes e pelo menos um artigo em periódico afirmavam que a quetiapina não aumentava o peso corporal, no entanto dados internos mostravam que 18% dos pacientes tiveram um ganho de peso de pelo menos 7%.<sup>77</sup> A AstraZeneca propagou outras mentiras.<sup>77</sup> Apresentou uma metanálise de quatro ensaios mostrando que a quetiapina tinha melhor efeito do que o haloperidol, mas documentos internos liberados por litígio mostravam que era exatamente o oposto: a quetiapina era menos eficaz do que o haloperidol.

# CONSIDERAÇÕES FINAIS SOBRE MEDICAMENTOS PSICOTRÓPICOS

Como permitimos que as empresas farmacêuticas mintam tanto, habitualmente cometam crimes e matem centenas de milhares de pacientes, e ainda assim não fazemos nada? Por que não colocamos os responsáveis na cadeia? Por que tantas pessoas ainda são contra permitir que os cidadãos tenham acesso a todos os dados brutos de todos os ensaios clínicos e por que são contra desmontar o sistema todo e permitir que apenas acadêmicos que sejam funcionários públicos testem medicamentos em pacientes, independentemente da indústria farmacêutica?

Conheço alguns psiquiatras excelentes, que ajudam muito os seus pacientes, como David Healy, que mantém uma espera vigilante antes de oferecer medicamentos a pacientes em um primeiro episódio.<sup>21</sup> Também sei que alguns medicamentos podem ser úteis às vezes para alguns pacientes. E não sou ‘antipsiquiatria’ de maneira alguma, mas meus estudos nessa área levaram-me a uma conclusão muito incômoda:

*Nossos cidadãos ficariam bem melhor se removêssemos todos os medicamentos psicotrópicos do mercado, pois os médicos não conseguem manejá-los. É indubitável que sua disponibilidade cria mais dano do que bem.*

# REFERÊNCIAS

1. Keller MB, Ryan ND, Strober M, *et al.* Efficacy of paroxetine in the treatment of adolescent major depression: a randomized, controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2001; 40: 762–72.
2. Bass A. *Side Effects – a prosecutor, a whistleblower, and a bestselling antidepressant on trial.* Chapel Hill: Algonquin Books; 2008.
3. Jureidini JN, McHenry LB, Mansfield PR. Clinical trials and drug promotion: selective reporting of study 329. *Int J Risk Safety Med.* 2008; 20: 73–81.
4. Jureidini JN, McHenry LB. Conflicted medical journals and the failure of trust. *Accountability in Research.* 2001; 18: 45–54.
5. More fraud from drug giant GlaxoSmithKline companies – court documents show. *Child Health Safety.* 2010 Dec 1.
6. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients.* New York: Nation Books; 2005.
7. Boyce J. Disclosure of clinical trial data: why exemption 4 of the freedom of information act should be restored. *Duke Law & Technology Review.* 2005; 3.
8. Jurand SH. *Lawsuits over Antidepressants Claim the Drug is worse than the Disease.* American Association for Justice. 2003 Mar 1. Available online at: [http://www.thefreelibrary.com/\\_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757](http://www.thefreelibrary.com/_/print/PrintArticle.aspx?id=99601757) (accessed 23 Dec 2012).
9. Healy D. *Pharmageddon.* Berkeley: University of California Press; 2012.
10. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer.* New York: Bloomsbury; 2007.
11. Kingston A. A national embarrassment. *Maclean's Magazine.* 2012 Oct 17.
12. The creation of the Prozac myth. *The Guardian.* 2008 Feb 27.
13. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press; 2004.
14. Furukawa TA. All clinical trials must be reported in detail and made publicly available. *Lancet.* 2004; 329: 626.
15. Harris G. Merck says it will post the results of all drug trials. *New York Times.* 2004 Sept 6.
16. Lenzer J. Secret US report surfaces on antidepressants in children. *BMJ.* 2004; 329: 307.
17. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ.* 2004; 329: 1308.
18. Giles J. Did GSK trial data mask Paxil suicide risk? *New Scientist.* 2008 Feb 8.
19. Healy D. SSRIs and deliberate self-harm. *Br J Psychiatry.* 2002; 180: 547.
20. Khan A, Warner HA, Brown WA. Symptom reduction and suicide risk in patients treated with placebo in antidepressant clinical trials: an analysis of the Food and Drug Administration database. *Arch Gen Psychiatry.* 2000; 57: 311–17.
21. Power N, Lloyd K. Response from Pfizer. *Br J Psychiatry.* 2002; 180: 547–8.

22. Rockhold F, Metz A, Traber P. Response from GlaxoSmithKline. *Br J Psychiatry*. 2002; 180: 548.
23. Healy D. Did regulators fail over selective serotonin reuptake inhibitors? *BMJ*. 2006; 333: 92–5.
24. Healy D, Cattell D. Interface between authorship, industry and science in the domain of therapeutics. *Br J Psychiatry*. 2003; 183: 22–7.
25. Lenzer J. FDA to review ‘missing’ drug company documents. *BMJ*. 2005; 330: 7.
26. Boseley S. Scandal of scientists who take money for papers ghostwritten by drug companies. *The Guardian*. 2002 Feb 7.
27. Whittington CJ, Kendall T, Fonagy P, *et al*. Selective serotonin reuptake inhibitors in childhood depression: systematic review of published versus unpublished data. *Lancet*. 2004; 363: 1341–5.
28. *Seroxat/Paxil Adolescent Depression. Position piece on the phase III clinical studies*. GlaxoSmithKline document. 1998 Oct.
29. Laughren TP. *Overview for December 13 Meeting of Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC)*. 2006 Nov 16. Available online at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/06/briefing/2006-4272b1-01-FDA.pdf> (accessed 22 October 2012).
30. Internal Eli Lilly memo. Bad Homburg. 1984 May 25.
31. Eli Lilly memo. *Suicide Report for BGA*. Bad Homburg. 1990 Aug 3.
32. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol*. 1995; 5: 5–13.
33. GlaxoSmithKline. *Briefing Document. Paroxetine adult suicidality analysis: major depressive disorder and non- major depressive disorder*. 2006 April 5.
34. Gunnell D, Saperia J, Ashby D. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and suicide in adults: meta-analysis of drug company data from placebo controlled, randomised controlled trials submitted to the MHRA’s safety review. *BMJ*. 2005; 330: 385.
35. Healy DT. Risk of suicide. *BMJ*. 2005 Feb 18. Available online at: <http://www.bmj.com/content/330/7488/385?tab=responses> (accessed 18 December 2012).
36. Fergusson D, Doucette S, Glass KC, *et al*. Association between suicide attempts and selective serotonin reuptake inhibitors: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ*. 2005; 330: 396.
37. Menzies KB. *2006 PDAC Regarding the Results of FDA’s Ongoing Meta- Analysis of Suicidality Data from Adult Antidepressant Trials*. FDA. 2006 Dec 1.
38. Schelin EM. [Healthy skepticism is the best medicine]. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 3361.
39. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444–7.
40. Gorman JM, Korotzer A, Su G. Efficacy comparison of escitalopram and citalopram in the treatment of major depressive disorder: pooled analysis of placebo- controlled trials. *CNS Spectr*. 2002; 7(4 Suppl. 1): 40–4.
41. Escitalopram (Lexapro) for depression. *Medical Letter*. 2002; 44: 83–4.
42. Melander H, Ahlqvist- Rastad J, Meijer G, *et al*. Evidence b(i)ased medicine – selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug applications. *BMJ*. 2003; 326: 1171–3.

43. Carlsen LT. [A difficult balance]. *Tænk + Test*. 2003; 32: 30–3.
44. Lindberg M. [Interesting regard for exports]. *Dagens Medicin*. 2002 Nov 29.
45. [The Danish Drug Agency gives Lundbeck hindwind]. *Politiken*. 2004 Sept 13.
46. [Treatment with antidepressants]. Danish Institute for Rational Drug Therapy. 2004 Sept 10.
47. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ*. 2003; 326: 1004.
48. Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, *et al*. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2: CD006532.
49. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, *et al*. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med*. 2008; 358: 252–60.
50. Gartlehner G, Hansen RA, Morgan LC, *et al*. Comparative benefits and harms of second-generation antidepressants for treating major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2011; 155: 772–85.
51. Dyer O. Lundbeck broke advertising rules. *BMJ*. 2003; 326: 1004.
52. Masculine. Available online at: <http://www.sprunk-jansen.com/da> (accessed 2012 October 28).
53. Svansø VL. [Lundbeck needs to fight for the company's image]. *Berlingske*. 2011 May 14.
54. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
55. US Department of Justice. *Drug Maker Forest Pleads Guilty; to pay more than \$313 million to resolve criminal charges and False Claims Act allegations*. 2010 Sept 15.
56. Hyltoft V. [Lundbeck partner in settlement about suicides]. *Berlingske*. 2011 Feb 8.
57. Meier B, Carey B. Drug maker is accused of fraud. *New York Times*. 2009 Feb 25.
58. Edwards J. Suit vs. Forest Labs names execs linked to alleged lies about Lexapro, Celexa. *CBS News, Moneywatch*. 2009 Feb 26.
59. Meier B. A medical journal quandary: how to report on drug trials. *New York Times*. 2004 June 21.
60. Harris G. Document details plan to promote costly drug. *New York Times*. 2009 Sept 1.
61. US Senate, Committee on Finance. Letter about Lexapro documents. 2009 Aug 12. Available online at: [http://www.nytimes.com/packages/pdf/politics/20090831MEDICARE/20090831\\_MEDICARE.pdf](http://www.nytimes.com/packages/pdf/politics/20090831MEDICARE/20090831_MEDICARE.pdf) (accessed 2011).
62. Olfson M, Blanco C, Liu SM, *et al*. National trends in the office-based treatment of children, adolescents, and adults with antipsychotics. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; Aug 6: 1–10.
63. Tyrer P, Kendall T. The spurious advance of antipsychotic drug therapy. *Lancet*. 2009; 373: 4–5.
64. Rosenheck RA. Pharmacotherapy of first-episode schizophrenia. *Lancet*. 2008; 371: 1048–9.
65. Kahn RS, Fleischhacker WW, Boter H, *et al*. Effectiveness of antipsychotic drugs in first-episode schizophrenia and schizophreniform disorder: an open randomised clinical trial. *Lancet*. 2008; 371: 1085–97.
66. Stark J. McGorry aborts teen drug trial. *Sydney Morning Herald*. 2011 Aug 21.
67. Leucht S, Corves C, Arbter D, *et al*. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis. *Lancet*. 2009; 373: 31–41.

68. Safer DJ. Design and reporting modifications in industry- sponsored comparative psychopharmacology trials. *J Nerv Ment Dis.* 2002; 190: 583–92.
69. Thornley B, Adams C. Content and quality of 2000 controlled trials in schizophrenia over 50 years. *BMJ.* 1998; 317: 1181–4.
70. Pfizer memorandum. 1989 April 26.
71. Duggan L, Fenton M, Rathbone J, *et al.* Olanzapine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 2: CD001359.
72. Lenzer J. Drug company tries to suppress internal memos. *BMJ.* 2007; 334: 59.
73. Geddes J, Freemantle N, Harrison P, *et al.* Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia: systematic overview and meta- regression analysis. *BMJ.* 2000; 321: 1371–6.
74. Larsen N- E. [New medicine has considerable adverse effects]. *Dagens Medicin.* 2001 Sept 27.
75. Sheller SA. The Largest Pharma Fraud Whistleblower Case in US history totaling \$1.4 billion. Press release. 2009 Jan 15. Available online at: <http://www.reuters.com/article/2009/01/15/idUS182128+15-Jan-2009+PRN20090115> (accessed 17 July 2013).
76. Berenson A. Eli Lilly said to play down risk of top pill. *New York Times.* 2006 Dec 17.
77. Spielmans GI, Parry PI. From evidence- based medicine to marketing- based medicine: evidence from internal industry documents. *Bioethical Inquiry.* 2010. DOI 10.1007/s11673- 010- 9208- 8.
78. Dyer O. Lilly investigated in US over the marketing of olanzapine. *BMJ.* 2007; 334: 171.
79. Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta- analysis of randomized placebo- controlled trials. *JAMA.* 2005; 294: 1934–43.
80. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, *et al.* Reporting bias in medical research – a narrative review. *Trials.* 2010; 11: 37.



# Intimidação, ameaças e violência para proteger as vendas

*Dei-me conta de que, comparando com a realidade, minha história era tão insignificante quanto um cartão-postal de férias.*

*John le Carré, O Jardineiro Fiel*

É preciso ter muita coragem para tornar-se um delator. A atenção à saúde é tão corrupta que aqueles que expõem atos criminosos das empresas farmacêuticas transformam-se em párias. Perturbam o *status quo* lucrativo do qual as pessoas ao seu redor se beneficiam imensamente com o dinheiro da indústria: os colegas e os patrões, o hospital, a universidade, a sociedade de especialistas, a associação médica e alguns políticos.

Um delator pode até mesmo ter o Estado inteiro contra ele, como aconteceu a Stanley Adams quando relatou o cartel de vitaminas da Roche à Comissão Europeia em 1973.<sup>1</sup> Willi Schlieder, diretor-geral da Concorrência na Comissão, vazou o nome de Adams para a Roche e ele terminou em uma prisão suíça, acusado – sendo posteriormente condenado – por crimes contra o Estado ao fornecer informações econômicas a um poder estrangeiro. A Roche parece ter orquestrado os interrogatórios policiais e, quando foi dito à esposa de Adams que ele poderia enfrentar 20 anos de prisão, ela cometeu suicídio. Adams foi tratado como um espião, procedimentos judiciais foram mantidos em segredo e ele não teve nem mesmo permissão para comparecer ao funeral de sua esposa. Os tribunais suíços foram totalmente resistentes ao argumento de que Adams não tinha feito algo errado porque a Suíça tinha rompido seu acordo de livre comércio com a União Europeia, que especificava que as violações da livre concorrência deveriam ser relatadas.

É só nos EUA que os delatores podem ser recompensados em um grau que permita não se preocuparem – pelo menos não financeiramente – com a possibilidade de nunca conseguirem emprego de novo. Entretanto, os delatores não são motivados por uma possível recompensa financeira, mas por sua consciência, como ‘Eu não queria ser

responsável por alguém morrer.<sup>2</sup> Algumas empresas têm diretrizes éticas que estimulam as pessoas a relatarem internamente irregularidades e, às vezes, as lideranças ficam felizes em conseguir tal informação, pois podem decidir tomar alguma atitude a respeito. Mas isso é exceção. Todas as empresas que estudei envolvem-se de forma deliberada em atividades criminosas e nos EUA há um registro de quase mil casos *qui tam* (nos quais os delatores com conhecimento direto da suposta fraude iniciam o litígio em nome do governo) na atenção à saúde, e o Departamento de Justiça sugeriu que o problema pode piorar.<sup>2</sup>

É uma péssima ideia contar a uma empresa sobre seus crimes, da mesma forma que é uma má ideia contar a um gângster que você testemunhou suas atividades ilegais. Peter Rost, vice-presidente global de *marketing* da Pfizer e transformado em delator, explicou que o advogado da ‘Pharmacia pensava claramente que qualquer um que tentasse resolver atos criminosos potenciais na empresa e manter seu emprego tinha um problema mental.’<sup>3</sup> A maioria dos delatores que contataram a empresa foi sujeita a várias pressões e, às vezes, até seriamente ameaçada, como ‘Mesmo que encontre algo, a empresa vai jogá-lo embaixo do ônibus e provar que você era imprudente e a única pessoa fazendo isso.’<sup>2</sup> A violência da empresa também se estende a outras empresas: ‘fui demitido... Então consegui um emprego. Depois, de algum modo a (nome da empresa não revelado) telefonou para meu serviço. Fui demitido.’

Existem muitas semelhanças com o crime organizado. Aqueles que ameaçam a renda oriunda dos crimes são expostos à violência, de modo que, na indústria farmacêutica, a violência não é de natureza física, mas sim psicológica, o que pode ser igualmente devastador. Essa violência inclui intimidação, instigação de medo, ameaças de demissão ou procedimentos judiciais, demissão real ou litígio, acusações infundadas de improbidade científica e outras tentativas de difamação e destruição de carreiras de pesquisa. Muitas vezes, as manobras são realizadas pelos advogados da indústria,<sup>4-16</sup> e detetives privados podem estar envolvidos.<sup>16,17</sup>

É muito estressante tornar-se um delator, e os casos prolongam-se por cinco anos, em média.<sup>2</sup> Peter Rost descreveu como as coisas ocorreram para 233 pessoas que denunciaram fraude:<sup>3</sup> 90% foram demitidas ou rebaixadas, 27% enfrentaram ações judiciais, 26% tiveram que procurar atendimento psiquiátrico ou físico, 25% sofreram com abuso de álcool, 17% perderam suas casas, 15% se divorciaram, 10% tentaram

suicídio e 8% ficaram falidos. Mas, apesar de tudo isso, apenas 16% disseram que não denunciariam de novo.

## Talidomida

Detetives particulares espionaram os médicos que criticaram a talidomida<sup>17</sup> e, quando um médico tinha descoberto 14 casos de defeitos congênitos extremamente raros relacionados ao medicamento, a Grünenthal ameaçou-o com ação judicial e enviou cartas a cerca de 70 mil médicos alemães declarando que a talidomida era um medicamento seguro, embora a empresa – além dos defeitos congênitos – tivesse relatos de quase 2 mil casos de danos nervosos graves e irreversíveis sobre os quais mantiveram silêncio. A Grünenthal assediou o médico durante os 10 anos seguintes. Uma cientista da Food and Drug Administration (FDA) que se recusou a aprovar a talidomida para o mercado norte-americano também foi ameaçada e intimidada, não apenas pela empresa, mas também por seus chefes da FDA.

O imenso poder das grandes empresas farmacêuticas é ilustrado pelos processos judiciais da talidomida. Começaram em 1965 em Södertälje, a cidade sede da maior empresa farmacêutica da Escandinávia, a Astra. A empresa tinha fabricado a talidomida, mas o advogado teve enorme dificuldade para encontrar *experts* que estivessem dispostos a testemunhar contra ela.<sup>17</sup> Nos EUA, a empresa que tinha distribuído talidomida mesmo sem ter sido aprovada pela FDA havia contratado todos os *experts* sobre defeitos congênitos existentes para impedir que testemunhassem a favor das vítimas.

Na Alemanha, os processos judiciais eram uma completa farsa. Os advogados da empresa argumentavam que não era contra a lei prejudicar um feto, pois não tinha nenhum direito legal. Talvez devessem ter pensado nas crianças malformadas ou nos milhões de pessoas que os nazistas assassinaram pouco antes disso, que também eram consideradas sub-humanas e sem qualquer valor. Após três anos de julgamento, a Grünenthal ameaçou os jornalistas pelo que tinham escrito. O julgamento terminou com um acordo ridiculamente pequeno, de cerca de 11 mil dólares para cada bebê deformado. Nenhum veredicto de culpado jamais foi emitido, nenhuma responsabilidade pessoal foi atribuída e ninguém foi preso.

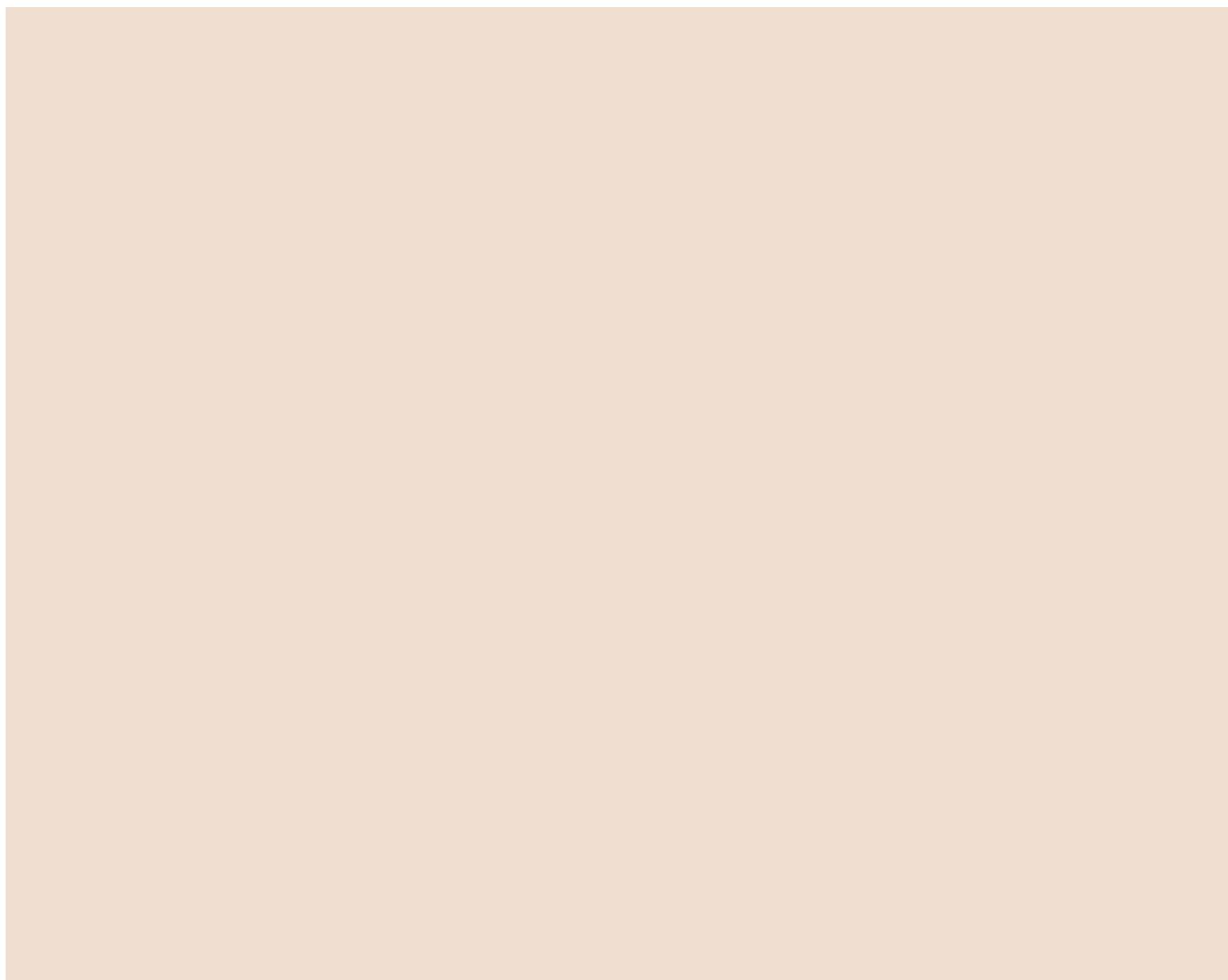
O Reino Unido comportou-se como um estado ditatorial. Não era permitido aos jornalistas escreverem sobre os processos judiciais, e as pessoas nos cargos mais altos do país, inclusive o primeiro-ministro, estavam mais interessadas em defender a empresa e seus acionistas do que em ajudar as vítimas. Depois de um impasse que durou 10 anos, o escândalo nacional não podia mais ser ocultado, e a empresa, Distillers, que também vendia bebidas alcoólicas, enfrentou um boicote público. Uma cadeia de 260 lojas realmente boicotou a Distillers, e Ralph Nader anunciou que, se as vítimas não conseguissem uma compensação semelhante a dos Estados Unidos, poderia ser desencadeado um boicote dos EUA. Passaram-se 16 anos até que evidências incriminadoras que tinham sido descritas em um artigo que o *Sunday Times* foi proibido de publicar finalmente chegassem ao conhecimento público. Isso só ocorreu porque o caso terminou na Corte Europeia, onde a primeira-ministra Margaret Thatcher tinha sido convidada a explicar os mistérios da legislação inglesa, cuja justificativa ninguém no continente conseguia compreender. A Comissão Europeia publicou um relatório que continha o artigo inédito do *Sunday Times* em um apêndice. É difícil compreender que a censura britânica ocorresse em um país europeu. Da mesma forma que na Alemanha, ninguém foi considerado culpado e ninguém foi acusado por crime algum.

### Outros casos

Não são apenas os políticos que fracassam de maneira muito consistente ao agirem sobre crimes da indústria, além de uns poucos que são francos nos EUA. Os chefes na instituição de origem dos delatores também preferem desviar o olhar, pois têm seus próprios interesses a proteger.<sup>18</sup> A Merck visou, seletivamente, a médicos que questionaram o Vioxx e pressionou alguns deles por intermédio de reitores e chefes de departamentos, muitas vezes sugerindo que perderiam fontes de financiamento.<sup>19</sup> Alguns dias depois que Eric Topol relatou, como testemunha, para um júri federal, que o ex-presidente da Merck, Raymond Gilmartin, tinha chamado o conselho de administração da clínica para se queixar das opiniões de Topol sobre o Vioxx, seus títulos como diretor e chefe de departamento na escola de medicina de Cleveland foram removidos.<sup>20</sup>

As ações judiciais contra a Merck revelaram detalhes sobre como a empresa sistematicamente processava médicos críticos e tentava conquistar líderes de opinião para seu lado.<sup>5</sup> Uma planilha continha informações sobre médicos renomados e pessoas

da Merck que eram responsáveis por atemorizá-los, sendo que um *e-mail* dizia: ‘Precisamos procurá-los e destruí-los onde vivem’,<sup>21</sup> como se a Merck tivesse começado uma campanha de desratização. Havia informações detalhadas sobre a influência de cada médico e os planos e resultados das ameaças da Merck, como ‘NEUTRALIZADO’ e ‘DESACREDITADO’. Alguns exemplos são mostrados na Tabela 19.1. Um convite para um ‘evento com líderes influentes do pensamento’ é como a polícia do pensamento de George Orwell, que era a polícia secreta da Oceania em seu romance *1984*. Parece que a Merck ficava insatisfeita tanto quando os médicos eram honestos, como um médico que ‘apenas apresentaria dados para produtos aprovados ou informações de literatura revisada por pares’ como quando eram muito desonestos, como ‘francamente, não gostaria que essa pessoa falasse sobre meu produto’.



## TABELA 19.1 Citações de planilha interna da Merck referente a médicos que eram críticos ao Vioxx

'Forte recomendação para desacreditá-lo'

'Não é necessária visita de uma equipe sênior de alto escalão'

'Precisa estar em um ensaio clínico maior com VIOXX'

'Convite para um evento com líderes influentes do pensamento'

'Será um bom defensor quando tivermos alguns dados publicados para que ele revise'

'Ele está sendo desenvolvido por G. Foster/T. Williams'

'Convidar para reuniões de consultoria'

'Está no acampamento da Searle e fala para eles'

'Reumatologista mais influente no Estado da Carolina do Sul'

'um pouco discordante na Reunião do Conselho, mas tem sido bem tratado pela Merck'

'negou aceitação de Celebrex no formulário na aprovação pendente de VIOXX de Oschner' 'Impacto nacional; falar extensivamente para Searle/Pfizer (200 dias este ano)'

'inúmeros relatos de apresentações enviesadas e imprecisas' (ao falar para outras empresas) 'imprudente, transcrição por escrito de uma fala era como uma propaganda de Arthrotec'

'apresentará apenas dados para produtos aprovados ou informações de literatura revisada por pares'

'ficaria ofendido se lhe fosse oferecido um estudo por semeadura'

'é muito influente e terá um efeito forte sobre hábitos de prescrição de PCP'

Dei muitos exemplos que mostram que a equipe de funcionários sênior em agências de medicamentos pode se comportar tão mal como reitores e chefes de departamentos comprados (veja o Cap. 10). Quando o diretor associado do Escritório de Segurança de Medicamentos da FDA, David Graham, mostrou que o Vioxx aumenta a doença cardíaca coronariana grave, seu estudo foi retirado na última hora do *Lancet* depois que Steven Galson, diretor do Centro para Avaliação e Pesquisa de Medicamentos da FDA, levantou suposições de improbidade científica com o editor, que os supervisores de Graham sabiam que não eram verdadeiras quando as coletaram.<sup>22,23</sup> O estudo foi posteriormente publicado,<sup>24</sup> mas apenas uma semana antes que a Merck retirasse o Vioxx do mercado, funcionários do alto escalão da FDA questionaram por que Graham

estudou os danos do Vioxx, pois a FDA não tinha nenhum problema regulatório com ele e também queriam que ele parasse, dizendo que havia feito *junk science*.<sup>22</sup>

Houve audiências no Congresso depois que a Merck retirou o medicamento, mas os superiores de Graham tentaram impedir seu testemunho dizendo ao Senador Grassley que Graham era mentiroso, uma fraude e um valentão que não valia a pena escutar.<sup>22</sup> Graham precisou de proteção do Congresso para manter seu emprego após ameaças, abuso, intimidação e mentiras que culminaram com sua demissão da agência.<sup>6,22</sup> Temendo por seu emprego, Graham contatou um grupo de interesse público, *Government Accountability Project*, que descobriu o que havia acontecido.<sup>25</sup> Pessoas que tinham declarado serem delatores anônimos e acusado Graham de tê-los intimidado, na verdade, eram superiores na administração da FDA! A FDA reprovou cada teste de credibilidade enquanto Graham aprovou todos eles. Um *e-mail* mostrou que um diretor da FDA prometeu notificar a Merck antes que os achados de Graham se tornassem públicos para que a Merck pudesse preparar-se para a atenção da mídia.<sup>26</sup> Isso não deixou dúvida sobre de qual lado a FDA estava. Também foram realizadas audiências na FDA, mas a agência barrou a participação de um de seus próprios *experts*, Furberg Curt, depois que ele criticou a Pfizer por ter retido dados que mostravam que o valdecoxibe, que mais tarde foi retirado do mercado, aumentava eventos cardiovasculares, o que a Pfizer tinha negado.<sup>27,28</sup>

Considerando esses eventos, não surpreende que o *Lancet* tenha concluído que ‘com o Vioxx, a Merck e a FDA agiram por autointeresse implacável, míope e irresponsável.’<sup>29</sup> Os inibidores de COX-2 ensinaram uma lição a nós, não apenas sobre fraude, mas também sobre ameaças. Quando o *Lancet* levantou perguntas junto aos autores a respeito de um artigo sobre inibidores de COX-2, a empresa farmacêutica (não identificada) que patrocinava a pesquisa telefonou ao editor do *Lancet*, Richard Horton, pedindo que ‘parasse de ser tão crítico’, acrescentando ‘se continuar com isso, vamos retirar o artigo e isso significa nenhum rendimento para o periódico.’<sup>30</sup>

A Pfizer ameaçou um médico dinamarquês, Preben Holme Jørgensen, com litígio depois que ele declarou em uma entrevista em um jornal – de acordo com os fatos – que era desonesto e antiético que a empresa tivesse publicado apenas alguns dos dados de seu ensaio CLASS de celecoxibe (veja o Cap. 14).<sup>31,32</sup> Ultrajados pela conduta da Pfizer, muitos colegas de Jørgensen declararam publicamente que boicotariam a Pfizer.

A Pfizer retirou a acusação contra Jørgensen, mas escreveu aos médicos e em um comunicado de imprensa que o relato de Jørgensen havia sido mal citado no jornal. Isso era mentira; Jørgensen não foi mal citado. A Pfizer também queixou-se ao conselho de imprensa alegando que a crítica do jornal sobre a Pfizer era ‘não documentada’, o que também era mentira. O conselho de imprensa decidiu que o jornal não tinha feito nada errado. Toda a transgressão era da Pfizer.

As ameaças podem ser particularmente malignas quando os cientistas encontram danos letais por medicamentos comercializados, que as empresas esconderam com sucesso. Essas ameaças incluíam telefonemas assustadores da empresa advertindo que ‘coisas muito ruins poderiam acontecer’, carros esperando perto da casa do pesquisador a noite toda, presentes macabros ou uma carta anônima contendo um retrato da filha pequena do pesquisador saindo de casa para ir à escola.<sup>4</sup> Não muito diferente das gangues do crime organizado.

Muitas vezes, jornalistas são ameaçados com retaliação.<sup>16</sup> Um advogado telefonou a uma jornalista que tinha escrito uma crítica sobre a indústria farmacêutica com base em minhas pesquisas e disse que ligou em nome de um amigo. Estava interessado em saber como ela tinha tido acesso a documentos que a empresa considerava estritamente confidenciais. Ela não revelou quem era seu cliente. O indivíduo telefonou outra vez e ameaçou-a dizendo que os jornalistas que são críticos da indústria farmacêutica podem perder tudo – sua família, amigos e emprego. A jornalista se apavorou e não dormiu muito naquela noite.

Mesmo pesquisadores que têm contratos dando-lhes permissão para publicar, ou que não colaboram em nada com a indústria, podem enfrentar ameaças legais se desejarem publicar artigos que não se encaixam na máquina de propaganda da indústria.<sup>33</sup> A *Immune Response* entrou com uma ação judicial de 7 milhões de dólares contra a Universidade da Califórnia depois que pesquisadores publicaram achados negativos de um ensaio clínico de uma vacina contra a Aids, recusando-se a permitir que a empresa inserisse sua própria análise enganosa no relatório. Isso ocorreu apesar do fato de que o contrato dava aos pesquisadores permissão para publicar. A empresa também tentou impedir a publicação, retendo alguns dos dados.<sup>34</sup>

Dois dermatologistas britânicos tiveram uma experiência semelhante. Escreveram uma revisão detalhada sobre óleo de prímula para dermatite atópica. Por cortesia, mostraram uma cópia do artigo revisado por pares aos fabricantes, que ameaçaram com ação judicial. O artigo nunca foi publicado, apesar de chegar ao estágio das provas, e demoraram outros 12 anos para que a agência de medicamentos retirasse a autorização de comercialização do óleo de prímula.<sup>35</sup>

Uma pesquisadora canadense escreveu em seus esboços de diretrizes que todos os inibidores de bomba de próton são essencialmente equivalentes e enviou-as às empresas por cortesia. A AstraZeneca, que vendia Losec, exigiu a retirada das diretrizes afirmando que eram ilícitas e ameaçou com procedimentos judiciais. Como as diretrizes podem ser ilícitas? O Ministério da Saúde não prometeu pagar os gastos da pesquisadora com advogados.<sup>7</sup>

Na Alemanha, o presidente da Sociedade de Clínica-Geral escreveu um artigo com um colega da Comissão de Medicamentos da Associação Médica Alemã em que também concluem que os inibidores de bomba de próton eram iguais.<sup>33</sup> Seu artigo foi aceito para publicação no *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* (Periódico de Clínica-Geral), mas foi retirado na última hora e causou um atraso para esse número em particular. Os editores esqueceram-se de mudar o sumário onde o artigo que censuraram ainda aparece, mas dentro publicaram um anúncio. O periódico cedeu à pressão das grandes empresas farmacêuticas, o que os autores consideraram uma derrota intelectual.

Não há dúvida sobre isso. Devemos resistir a pressões e ameaças e não devemos nunca mostrar nada para as empresas farmacêuticas a título de cortesia antes que esteja disponível ao domínio público. De qualquer maneira, na maioria das vezes, as ameaças são um blefe.

Mas nem sempre. Quando uma avaliação canadense de tecnologia em saúde concluiu que as diversas estatinas tinham o mesmo efeito em geral, a Bristol-Myers Squibb processou a agência afirmando ‘inexatidão negligente’.<sup>36</sup> Embora a agência tenha vencido o caso, os custos legais atingiram 13% de seu orçamento anual, enquanto essa soma correspondia a um dia de rendimentos de vendas da estatina da Bristol-

Myers Squibb. Sua ação judicial era um tipo de abuso de poder chamado SLAPP (ações judiciais estratégicas contra a participação pública).

Um pesquisador dinamarquês que criticava a prescrição de hormônios para mulheres em torno da época que iniciaria a menopausa recebeu cartas de empresas farmacêuticas com ameaças de ação judicial,<sup>8</sup> embora estivesse bem documentado na época que os medicamentos eram prejudiciais. Quando outro pesquisador dinamarquês publicou dados convincentes em duas ocasiões mostrando que as pílulas anticoncepcionais mais recentes, Yaz ou Yasmin, resultam em mais coágulos sanguíneos do que as pílulas mais antigas, foi atacado ferozmente por colegas na folha de pagamento da Bayer, e os estudos que não mostravam que as pílulas mais recentes eram perigosas também foram financiados pela Bayer.<sup>9</sup>

Em 2008, um de meus colegas, Jens Lundgren, recebeu uma ameaça de morte no congresso internacional de Aids na Cidade do México por uma mensagem de celular enviada algumas horas antes de apresentar dados mostrando que o medicamento de 600 milhões de libras da GlaxoSmithKline (GSK), abacavir, quase duplica o risco de ataques cardíacos.<sup>10,11</sup> As pressões já eram imensas depois que publicou seus resultados no *Lancet* quatro meses antes e Lundgren descreveu: ‘Fomos completamente esmagados na máquina de mídia da GSK quando nosso estudo saiu’. Os organizadores também tinham recebido ameaças e, assim que Lundgren terminou sua palestra, foi escoltado ao aeroporto por oito guarda-costas. Três anos antes, o centro internacional de monitoramento de medicamentos operado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em Uppsala tinha advertido a Glaxo sobre os problemas cardíacos, mas a empresa ignorou a advertência e enviou uma resposta que, de fato, era uma não resposta. Para coincidir com a publicação no *Lancet*, a Glaxo emitiu uma declaração a seus investidores para que ignorassem a associação entre abacavir e ataques cardíacos, dizendo que os achados eram inesperados e que não tinha sido encontrado nenhum mecanismo biológico possível para explicá-la. A Glaxo não mencionou em sua declaração que a empresa tinha sido advertida três anos antes ou que a própria pesquisa da empresa com animais tinha descoberto que o abacavir está associado com degeneração do miocárdio de ratos e camundongos.

Em 2012, outros pesquisadores dinamarqueses tiveram problemas. Eles haviam demonstrado, em um ensaio financiado com recursos públicos, que o hidroxietilamido,

um expansor de plasma usado em pacientes com sepse severa, mata os pacientes, em comparação com o fornecimento de uma solução salina balanceada muito mais barata.<sup>12</sup> Quando o estudo foi publicado no *New England Journal of Medicine*, uma carta foi prontamente enviada pelos advogados da Fresenius Kabi AG.<sup>13</sup> Os advogados escreveram que a ‘Fresenius Kabi AG está preparada para tomar todas as ações judiciais apropriadas para recuperar as perdas econômicas que sofreu (e continuará a sofrer) em consequência de informações falsas que você e seus colegas relataram’ e exigia a retirada imediata do artigo e correções a serem feitas dentro de dois dias. Isso era absurdo. Os pesquisadores tinham escrito ‘HES 130/0.4’ em seu artigo, mas deveriam ter escrito ‘HES 130/0.42’. Você observou a diferença? Se arredondarmos 0,42 para uma casa decimal teremos 0,4, não é? O problema é que essas duas designações referem-se a duas versões ligeiramente diferentes de hidroxietilamido, vendidas por duas empresas diferentes, e os pesquisadores não tinham estudado o produto da Fresenius, mas o outro.

O 0,4 refere-se ao grau de substituição molar,<sup>13</sup> que pode variar no mesmo frasco entre 0,38 e 0,45 para produto da Fresenius e entre 0,40 e 0,44 para o produto que tinham estudado.<sup>15</sup> Isso significa que os dois produtos devem ser considerados equivalentes, mas a Fresenius estava determinada a defender seu produto, embora o hidroxietilamido mate os pacientes.

A carta dos advogados observava que ‘Esse erro está enganando os leitores do artigo e fazendo com que atribuam erroneamente ao produto da Voluven os efeitos negativos relatados como encontrados no uso de Tetraspan, resultando em dano significativo à reputação da Fresenius Kabi e danos econômicos devido a vendas perdidas.’ Novamente, um grande absurdo, pois tanto o resumo como a seção de métodos mencionavam o produto que tinha sido testado, Tetraspan, e não Voluven.

Houve um furor na imprensa, e o hospital declarou que apoiaria os pesquisadores em caso de procedimentos judiciais. Os investigadores não retiraram seu artigo, mas publicaram uma errata,<sup>14</sup> o que resolveu o caso.

O caso inteiro era uma ninharia ridícula. Se eu chamar alguém de John, embora seu nome seja Mike, cometo um erro, mas se eu disser que a altura de Mike é 1,80 em vez de 1,82 m, não cometo um erro. Simplesmente usei um grau menor de precisão, que não

é assunto para advogados. Na mídia, a reputação da Fresenius Kabi, que a empresa parecia tão ansiosa em proteger, foi completamente perdida. Seus métodos foram descritos como envio de capangas.

Em 2000, o psiquiatra David Healy, do País de Gales, foi incentivado a se inscrever para um cargo no Centro para Dependência e Saúde Mental (CAMH) na Universidade de Toronto pelo médico-chefe David Goldbloom.<sup>37</sup> Dois meses depois que Healy tinha aceito o cargo, deu uma aula em uma conferência organizada por seu novo centro, na qual mencionou que o antidepressivo da Eli Lilly, Prozac (fluoxetina) – o medicamento mais vendido de todos os tempos<sup>37</sup> – pode causar suicídio. Uma semana mais tarde, Healy recebeu um *e-mail* de Goldbloom, dizendo:

Essencialmente, acreditamos que o papel como líder de um programa acadêmico sobre transtornos de humor e ansiedade no centro e na universidade não é adequado para você... Essa visão foi solidificada por sua recente participação no centro no contexto de uma aula. Embora você tenha grande reconhecimento como um estudioso da história da psiquiatria moderna, não sentimos que sua abordagem seja compatível com as metas para desenvolvimento dos recursos acadêmicos e clínicos que temos.

A decisão de rescindir a oferta de emprego a Healy causou um furor em círculos acadêmicos canadenses porque a Lilly tinha doado 1,5 milhão de dólares ao centro. James Turk, diretor-executivo da Associação Canadense de Professores Universitários, explicou que “Desenvolvimento é um eufemismo aqui para arrecadação de fundos. Li isso como significando que sua indicação tornará mais difícil levantar o dinheiro de que necessitamos para dar continuidade a nossos programas.”<sup>37</sup> Um grupo internacional de médicos que incluía dois vencedores do Prêmio Nobel publicou uma carta aberta ao presidente da universidade a qual dizia que ‘Ter manchado a reputação do Dr. Healy retirando a oferta do trabalho é uma afronta aos padrões de livre expressão e liberdade acadêmica.’<sup>38</sup>

Os desafios eram grandes. A Lilly ganhou 2,6 bilhões de dólares com o Prozac em 2000 apenas e recém tinha conseguido que o medicamento fosse rebatizado e reembalado como Sarafem, para tensão pré-menstrual severa, o que manteria os lucros até 2007, embora a patente do Prozac estivesse quase expirando.<sup>37</sup> Os achados de Healy não eram novos. Seis meses antes, Healy tinha publicado suas preocupações no

*Hastings Center Report*, o que fez com que a Eli Lilly retirasse seu apoio ao Hastings Center.<sup>38</sup> O dinheiro da indústria está em toda parte, como um câncer metastático que ameaça matar nossas sociedades como as conhecemos e nossa liberdade de expressão.

Healy suspeita que Charles Nemeroff (veja o Cap. 17) estava por trás de sua rescisão.<sup>37</sup> Nemeroff tinha fortes vínculos, inclusive participação acionária, com fabricantes de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) que haviam sido envolvidos em processos judiciais em que Healy era uma testemunha como *expert*. Nemeroff estava presente na reunião de Toronto e anunciou, em outro evento entre psiquiatras no dia seguinte, que Healy tinha perdido seu emprego, antes que o próprio Healy soubesse. Nemeroff era hostil ao trabalho de Healy e tinha repreendido-o um ano antes por um estudo que mostrou que 2 em cada 20 voluntários saudáveis tornavam-se suicidas com sertralina.<sup>39</sup> De acordo com o mesmo, Nemeroff havia declarado que Healy não tinha nenhum direito de publicar um material como aquele e o que os psiquiatras faziam era abstrato, pois as empresas eram responsáveis por seus acionistas e o lucro era o resultado final.

David Healy escreveu mais do que qualquer um sobre as ultrajantes fraudes que as grandes empresas farmacêuticas cometeram em suas pesquisas e comercialização de ISRSs. Ele descreve como enfrentou uma barreira legal com editores em cerca de 10 de seus artigos, mesmo com o periódico *Index on Censorship*, que foi autocensurado.<sup>40</sup> Outro autor que escreveu um livro sobre os riscos de suicídio e homicídio fez com que a Lilly ameaçasse processá-lo em 50 países .

Plantar amigos da indústria no auditório funciona como os espões em uma ditadura, os quais relatam suas observações sobre inimigos do Estado. Autorizado por uma solicitação *Freedom of Information*, Healy viu um documento da Lilly sobre informantes ‘para monitorar o que ele diz e ver se pode ser processado’. A Lilly também parece ter ameaçado retirar-se dos negócios no Reino Unido se o Zyprexa não fosse caracterizado de maneira proeminente em diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE)!

Nancy Olivieri, do Hospital of Sick Children, Universidade de Toronto, foi demitida depois de ter comunicado suas preocupações acerca dos danos de um medicamento que estava investigando. A universidade estava negociando uma doação de 20 milhões de

dólares da Apotex, a empresa envolvida, e a Apotex processou-a por romper uma cláusula de confidencialidade que tinha assinado quando começou sua pesquisa.<sup>38,41</sup>

O que ambos os casos na Universidade de Toronto ilustram é o perigo que pode emergir pela universidade depender da indústria da ‘filantropia’.<sup>38</sup> Quando a carreira de sucesso para reitores e outros superiores é medida em uma parcela significativa por sua habilidade de arrecadar grandes somas de dinheiro de doadores corporativos, os delatores e outros críticos de medicamentos não podem esperar muito apoio.

Outro caso em universidade ocorreu no Reino Unido em 2005, na Universidade de Sheffield. Aubrey Blumsohn, autor principal de dois artigos sobre Actonel (risedronato), um medicamento para osteoporose comercializado pela Procter & Gamble (P & G), foi impedido de ver os dados completos que estavam por ser publicados em seu nome,<sup>42</sup> embora estivesse preocupado com a interpretação dos dados.<sup>43</sup> O pró-reitor de pesquisa da universidade, Richard Eastell, que estava no comitê consultivo da empresa e tinha atraído subvenções de 1,6 milhão de libras da empresa para a universidade em anos recentes, recomendou cautela.<sup>44</sup>

Porém, ao que parece, apenas para a empresa. Ele não procedeu cautelosamente com Blumsohn, que foi suspenso de sua função na universidade dois anos depois que tinha ameaçado falar a jornalistas médicos sobre a questão.<sup>43,44</sup> Blumsohn gravou secretamente uma conversa com Eastell na qual este disse ‘A única coisa que temos que prestar atenção o tempo todo é na nossa relação com a P & G.’ A Procter & Gamble tinha dito a Blumsohn que um escritor-fantasma estava familiarizado com ‘mensagens-chave’ que queriam transmitir sobre o medicamento.

A defesa da Procter & Gamble para não compartilhar os dados era patética e até mesmo irônica. Disseram que, ao compartilhar dados, perderiam a oportunidade de demonstrar sua habilidade de ser ‘um verdadeiro parceiro em esforços científicos’. Em comparação, Blumsohn tinha afirmado, em uma carta a Eastell, que ‘nenhum cientista respeitável publicaria achados baseados em dados aos quais não têm acesso livre e completo’. Eastell era um pouco simpático a essa visão, pois perguntas tinham sido feitas sobre quanto dos dados sobre o desempenho do medicamento ele mesmo tinha visto no passado em relação a artigos que tinham seu nome. Mais tarde, Eastell teve que admitir que a declaração – que ele e os outros autores tinham visto todos os dados –

estava errada e posteriormente foi sujeito de uma audiência no Conselho Médico Geral sobre essa falsidade.<sup>45</sup>

Quando, depois de inúmeras tentativas, Blumsohn finalmente teve permissão para ver dados limitados, inclusive os gráficos-chave, verificou que 40% dos dados tinham sido deixados de fora e ‘tudo que escutamos era apenas absurdo’.

Blumsohn foi suspenso com a justificativa de que ‘sua conduta ao longo dos últimos meses remonta a e constitui conduta que é completamente incompatível com os deveres do ofício’. A universidade poderia igualmente ter copiado o texto que David Healy recebeu quando foi expulso de Toronto. Em linguagem simples, ambas as pomposas mensagens significam: ‘Se você não estiver disposto a se prostituir pelos interesses das grandes empresas farmacêuticas, como nós, você não é bem-vindo aqui.’

O cardiologista britânico Peter Wilmshurst foi fundamental ao realizar um ensaio estudando se o fechamento do forame oval do coração com um dispositivo médico ajudaria os pacientes com enxaqueca.<sup>46</sup> Os resultados foram decepcionantes, embora fossem positivamente viesados, porque os cardiologistas que o implantavam também eram aqueles que determinavam se o orifício no coração tinha sido fechado com sucesso. O comitê consultivo para o ensaio ficou descontente por não ter havido uma avaliação independente do desfecho, mas foi rejeitado pela NMT, patrocinadora do ensaio.

Independentemente um do outro, Wilmshurst e outro cardiologista avaliaram o desfecho e ambos chegaram a resultados muito mais negativos do que o que foi publicado na *Circulation* em março de 2008, com Andrew Dowson como primeiro autor. Dowson possuía ações na NMT, mas tinha assegurado ao comitê de ética, por escrito, que não possuía ações próprias e também forneceu sua afiliação com um hospital bem-conhecido, embora tivesse tratado seus pacientes em clínica privada. Além disso, Dowson publicou um artigo com Wilmshurst como coautor – artigo que Wilmshurst nunca tinha visto.<sup>47</sup>

No artigo na *Circulation*, havia apenas quatro *shunts* residuais, enquanto os dois avaliadores tinham identificado 27 e 33 *shunts* residuais, respectivamente. Quando o artigo foi aceito para publicação, Wilmshurst e outro colega, que juntos tinham contribuído com mais de 30% dos pacientes e redigido uma parte substancial do artigo,

recusaram-se a assinar o acordo de direitos autorais do periódico porque o acordo dizia que eles tinham visto os dados e que assumiam responsabilidade por sua integridade. Tinham visto apenas a análise de dados, não os dados.

O nome de Wilmshurst não aparecia em qualquer lugar do artigo publicado, nem mesmo nos agradecimentos, embora seu trabalho tivesse inspirado o estudo, ele tivesse sido o principal pesquisador em conjunto, tivesse desempenhado um papel importante no delineamento do ensaio, tivesse elaborado muito do artigo e tivesse sido membro do comitê consultivo. Em comparação, um proeminente cardiologista, que morreu antes que o ensaio começasse, aparecia como autor, um tipo raro, mas genuíno de autor-fantasma, por assim dizer. Também era coautor de uma carta na *Circulation* cinco anos após sua morte em resposta a críticas ao ensaio, embora Wilmshurst tivesse dito aos editores que ele estava morto.

Depois que Wilmshurst mencionou os problemas com o ensaio em um congresso e deu uma entrevista, foi processado pela NMT por calúnia e difamação na Alta Corte de Londres, embora a empresa fosse norte-americana. A Inglaterra tem as piores leis contra difamação do mundo, que não protegem o delator, mas o perpetrador. Simon Singh escreveu no *The Guardian*, em 2008, que a Associação Britânica de Quiropráticos promove falsos tratamentos, pois a Associação afirma que seus membros podem ajudar a tratar crianças com cólica, problemas para dormir e se alimentar, infecções de ouvido frequentes, asma e choro prolongado.<sup>48</sup> Ele passou 44 semanas contínuas em uma ação de difamação e escreveu mais tarde que ‘em termos de liberdade de expressão e acesso à informação, nossa nação iria se transformar no equivalente europeu à China’.<sup>49</sup> Também escreveu que Wilmshurst foi colocado sob imenso estresse quando recebeu documentos legais na sexta-feira, 21 de dezembro de 2007, às 17h09, nove minutos depois que a maioria dos advogados tinha fechado para seu feriado de Natal. Teve que esperar até o Ano Novo para conseguir obter alguma orientação legal. Passados nove meses após o artigo na *Circulation*, Wilmshurst tinha incorrido em custos legais de quase 60 mil libras;<sup>50</sup> a ação judicial apenas terminou porque a NMT entrou em falência.

Quando o novo presidente da Associação Americana de Diabetes, John Buse, expressou suas preocupações a respeito da segurança cardiovascular da rosiglitazona em 1999, funcionários da SmithKline Beecham informaram-no que ‘havia alguns na

empresa que achavam que minhas ações eram caluniosas o bastante para tentarem me responsabilizar por uma perda em capitalização de mercado (valor das ações).<sup>51</sup> Um relatório do Senado norte-americano mostrou que, depois que Buse fez perguntas em um simpósio, o presidente da GlaxoSmithKline para pesquisa e desenvolvimento, Tadataka Yamada, sugeriu ou ‘processá-lo por conscientemente difamar nosso produto mesmo depois que nós o informamos sobre os fatos’ ou ‘lançar uma ofensiva bem-planejada em nome do Avandia’.<sup>52</sup> Yamada telefonou para o chefe de departamento no qual Buse trabalhava.

A Glaxo preparou e exigiu que Buse assinasse uma carta declarando que ele não estava mais preocupado com os riscos cardiovasculares associados ao Avandia.<sup>53</sup> Seria interessante saber o que fez Buse assinar a carta contra sua própria convicção, mas depois que havia assinado, funcionários da Glaxo inescrupulosamente começaram a se referir a ela como a ‘carta de retratação’ de Buse, tentando obter favores de uma empresa de consultoria financeira que estava avaliando produtos da Glaxo para investidores.

A empresa intimidou outros médicos que faziam perguntas incômodas.<sup>54</sup> Em 1999, uma médica em Maryland ficou alarmada depois que diversos de seus pacientes usando Avandia desenvolveram sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, e uma revisão dos prontuários de todos os pacientes mostrou uma porcentagem inesperadamente elevada com esse problema.<sup>55</sup> Ela alertou o fabricante para o problema, mas a empresa enviou uma carta ao chefe de equipe do hospital dizendo-lhe que ela não deveria ter permissão para falar sobre o problema, pois não estava comprovado que a insuficiência cardíaca congestiva era efeito do medicamento. A médica sentiu-se ‘fortemente intimidada’ pela carta e a percebeu como uma ameaça implícita de uma ação judicial. Ela tinha planejado publicar seus achados, mas depois que o hospital recebeu a carta, um de seus possíveis coautores, um epidemiologista, parou de responder a seus *e-mails*, efetivamente matando a publicação.

Em 2006, como foi anteriormente observado, publicamos um estudo muito incontroverso no *Journal of the American Medical Association* (JAMA), comparando os protocolos experimentais da indústria com relatórios publicados e encontramos que os acadêmicos em geral tinham suas mãos atadas em suas colaborações com a indústria farmacêutica, o que não era revelado em nenhuma das publicações.<sup>56</sup> Quando traduzi

nosso artigo para dinamarquês e o publiquei no *Ugeskrift for Læger* (*Peródico da Associação Médica Dinamarquesa*),<sup>57</sup> a Associação Dinamarquesa da Indústria Farmacêutica disse em um jornal que estava ‘abalada e enfurecida com as críticas’ que não conseguia reconhecer. Embora a Associação saiba muito bem o que suas empresas-membro escrevem em seus protocolos e, portanto, que nossos achados estavam corretos, em comparação com sua declaração pública, ela nos ameaçou ao ingressar com uma ação sem embasamento alegando que tínhamos cometido improbidade científica ao deliberadamente distorcer os dados. A Associação copiou algumas de suas cartas à gerência no *Rigshospitalet*, onde quatro de nós trabalhávamos, e ao *Copenhagen Hospital Corporation*, ao Comitê Central de Ética Científica, à Associação Médica Dinamarquesa, à Agência de Medicamentos da Dinamarca, ao Ministério da Saúde, ao Ministério das Ciências e à Associação Dinamarquesa de Periódicos Médicos. Pouparam nossa Rainha e o Primeiro-Ministro, mas mesmo depois de sermos absolvidos, a Associação continuou a insistir que éramos culpados de improbidade. As mentiras nunca param. Descrevemos o caso em um artigo, mas o advogado do *British Medical Journal* (BMJ) ficou preocupado com um possível litígio e nosso estudo foi transformado em um artigo escrito por um jornalista.<sup>58</sup>

# REFERÊNCIAS

1. Adams S. *Roche versus Adams*. London: J. Cape; 1984.
2. Kesselheim AS, Studdert DM, Mello MM. Whistle-blowers' experiences in fraud litigation against pharmaceutical companies. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1832–9.
3. Rost P. *The Whistleblower: confessions of a healthcare hitman*. New York: Soft Skull Press; 2006.
4. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
5. Drug Industry Document Archive. University of California, San Francisco. Available online at: <http://dida.library.ucsf.edu/search?query=argumentative> (accessed 21 September 2012).
6. Day M. Don't blame it all on the bogey. *BMJ*. 2007; 334: 1250–1.
7. Shuchman M. Drug company threatens legal action over Canadian guidelines. *BMJ*. 1999; 319: 1388.
8. Tougaard H, Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten*. 2004 Jan 18.
9. Villesen K. [The drug companies earn fortunes while raising doubt]. *Information*. 2011 Dec 9.
10. Glaxo 'downplayed' warning on heart-attack risk from AIDS drug. *The Independent*. 2008 May 12.
11. Brix SM. [Researcher receives death threats]. *Universitetsavisen*. 2008; 14: 5.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, *et al*. Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 124–34.
13. Klawitter U, Stief M. Demand for correction of article entitled 'Hydroxyethyl Starch 130/0.4 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis' (published online on June 27, 2012). Letter. 2012 July 9.
14. Corrections. *N Engl J Med*. 2012; 367: 481.
15. Kupferschmidt K. Squabble Over NEJM paper puts spotlight on antishock drug. *ScienceInsider*. 2012 Aug 2.
16. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
17. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. New York: Perseus Publishing; 2001.
18. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
19. Fries JF. Letter to Raymond Gilmartin re: physician intimidation. 9 Jan, 2001. Merck. Bates No MRK-ABH0002204 to MRK- ABH0002207. Available online at: [www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz\\_Vioxx/Fries2001.pdf](http://www.vioxxdocuments.com/Documents/Krumholz_Vioxx/Fries2001.pdf) (accessed 10 October 2007).
20. Wood S. Eric Topol loses provost/chief academic officer titles at Cleveland Clinic and Lerner College. *Heartwire*. 2005 Dec 12.
21. Rout M. Vioxx maker Merck and Co drew up doctor hit list. *The Australian*. 2009 April 1.
22. Blowing the whistle on the FDA: an interview with David Graham. *Multinational Monitor*. 2004; 25(12).
23. Lenzer J. Crisis deepens at the US Food and Drug Administration. *BMJ*. 2004; 329: 1308.

24. Graham DJ, Campen D, Hui R, *et al.* Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo- oxygenase 2 selective and non- selective non- steroidal antiinflammatory drugs: nested case- control study. *Lancet.* 2005; 365: 475–81.
25. Lenzer J. Public interest group accuses FDA of trying to discredit whistleblower. *BMJ.* 2004; 329: 1255.
26. Lenzer J. US government agency to investigate FDA over rofecoxib. *BMJ.* 2004; 329: 935.
27. Lenzer J. FDA bars own expert from evaluating risks of painkillers. *BMJ.* 2004; 329: 1203.
28. Lenzer J. Pfizer criticised over delay in admitting drug's problems. *BMJ.* 2004; 329: 935.
29. Horton R. Vioxx, the implosion of Merck, and aftershocks at the FDA. *Lancet* 2004; 364: 1995–6.
30. Eaton L. Editor claims drug companies have a 'parasitic' relationship with journals. *BMJ.* 2005; 330; 9.
31. Andersen NV, Drachmann H. [Pharmaceutical giant blacklisted]. *Politiken.* 2004 Mar 25.
32. [Verdict in the Press Council in case 2004- 6- 45]. *Pressenævnet.* 2004 Aug 18.
33. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
34. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical- trial agreements with industry. *N Engl J Med.* 2005; 352: 2202–10.
35. Williams HC. Evening primrose oil for atopic dermatitis. *BMJ.* 2003; 327: 1358–9.
36. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry.* Lanham: Rowman & Littlefi eld; 2008.
37. Boseley S. Bitter pill. *The Guardian.* 2001 May 7.
38. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics.* 2004; 30: 8–24.
39. Healy D. *Let Them Eat Prozac.* New York: New York University Press; 2004.
40. Healy D. Medical partisans? Why doctors need conflicting interests. *Aust N Z J Psychiatry.* 2012; 46: 704–7.
41. Baylis F. The Olivieri debacle: where were the heroes of bioethics? *J Med Ethics.* 2004; 30: 44–9.
42. Dyer C. Aubrey Blumsohn, academic who took on industry. *BMJ.* 2010; 340: 22–3.
43. Reville J. Doctor accuses drug giant of 'unethical' secrecy. *Observer.* 2005 Dec 4.
44. Reville J. How the drugs giant and a lone academic went to war. *Observer.* 2005 Dec 4.
45. Dyer C. Professor to face GMC over his claim to have seen full trial data. *BMJ.* 2009; 339: 774–5.
46. Gornall J. A very public break- up. *BMJ.* 2010; 340: 180–3.
47. Wilmshurst P. The effects of the libel laws on science – a personal experience. *Radical Statistics.* 2011: 104: 13–23.
48. Wikipedia. Simon Singh. Available online at: [http://en.wikipedia.org/wiki/Simon\\_Singh](http://en.wikipedia.org/wiki/Simon_Singh) (accessed 17 June 2010).
49. Singh S. This is goodbye. *The Guardian.* 2010 March 12.
50. Dyer C. Charity sets up fund to defend researcher being sued for libel. *BMJ.* 2008; 337: 1313.

51. Tanne JH. FDA places 'black box' warning on antidiabetes drugs. *BMJ*. 2007; 334: 1237.
52. Burton B. Diabetes expert accuses drug company of 'intimidation'. *BMJ*. 2007; 335: 1113.
53. Cohen D. Drug study secrecy puts lives at risk. *Index on Censorship*. 2011 Nov 29.
54. DeAngelis CD, Fontanarosa PB. Ensuring integrity in industry- sponsored research. *JAMA*. 2010; 303: 1196–8.
55. Lenzer J, Brownlee S. Reckless medicine. *Discover*. 2010; 11: 64–76.
56. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, *et al*. Constraints on publication rights in industryinitiated clinical trials. *JAMA*. 2006; 295: 1645–6.
57. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A, Johansen HK, *et al*. [Constraints on publication rights in industry- initiated clinical trials: secondary publication]. *Ugeskr Læger*. 2006; 168: 2467–9.
58. Gornall J. Research transparency: industry attack on academics. *BMJ*. 2009; 338: 626–8.



# Demolindo os mitos da indústria

Os mitos da indústria de medicamentos sobre suas atividades e motivações têm sido repetidos com tanta frequência que médicos, políticos e público em geral acreditam neles. Como são um obstáculo à criação de um sistema racional de atenção à saúde, livre de corrupção, irei desmitificar os piores antes de sugerir reformas no capítulo seguinte.

## Mito I: Os medicamentos são caros devido aos elevados custos de descoberta e desenvolvimento

O ex-CEO da Merck, Raymond Gilmartin, admitiu que isso é um mito: ‘O preço dos medicamentos não é determinado por seus custos de pesquisa. Ao contrário, é determinado por seu valor em prevenir e tratar doenças.’<sup>1</sup> Gilmartin esqueceu de mencionar que os preços dos medicamentos não refletem apenas o que a sociedade está disposta a pagar, mas também como as empresas são boas em manter a competição a distância. As atividades anticoncorrência são disseminadas,<sup>2,3</sup> e a fixação de preços é comum.<sup>4-6</sup>

Muitas vezes, escutamos que custa 800 milhões de dólares (2000) para trazer um novo medicamento ao mercado, mas isso é falso. Essa afirmação está baseada em métodos falhos, teoria contábil discutível e fundada na fé cega em informações confidenciais fornecidas pela indústria farmacêutica a seus consultores econômicos em duas universidades que eram remunerados pela mesma indústria.<sup>1,3,7</sup> O verdadeiro custo provavelmente está abaixo de 100 milhões de dólares.<sup>3</sup>

A zidovudina, o primeiro medicamento para Aids, foi sintetizado na *Michigan Cancer Foundation* em 1964.<sup>3</sup> Custou pouco à Burroughs Wellcome para desenvolvê-lo, mas a empresa, não obstante, cobrava 10 mil dólares por ano para um paciente em 1987.<sup>1</sup> Era um claro abuso de uma situação de monopólio, com pacientes doentes e desesperados, precisando do medicamento, não considerando seu custo. Em 2003, quando a Abbott aumentou de repente o preço de seu medicamento para Aids, ritonavir, em 400%, cuja invenção tinha sido sustentada por milhões de dólares em dinheiro dos

contribuintes, causou um escândalo e centenas de médicos decidiram boicotar todos os produtos da Abbott sempre que possível.<sup>8</sup>

Um exemplo semelhante é o imatinibe (Glivec ou Gleevec), que é muito eficaz contra leucemia mieloide crônica. A Novartis tinha sintetizado o fármaco, mas não estava interessada nele até que um hematologista investigou-o e descobriu que era altamente eficaz. Outra vez, os custos de desenvolvimento eram mínimos, mas isso não impediu que a Novartis cobrasse 25 mil dólares pelo tratamento de um ano em 2002.<sup>3</sup>

O taxol é um dos medicamentos mais úteis para câncer. Foi derivado da casca do teixo do Pacífico e, mais tarde, sintetizado por cientistas financiados pelo NIH.<sup>1</sup> O medicamento foi entregue à Bristol-Myers Squibb que, apesar dos custos mínimos de desenvolvimento, cobrava entre 10 e 20 mil dólares pelo tratamento de um ano em 1993. Quando a patente expirou, a empresa processou todos que planejaram introduzir no mercado um genérico mais barato.<sup>9</sup>

Vinte e nove estados norte-americanos processaram a Bristol-Myers Squibb por violação de leis antitruste, mas enquanto tudo isso ocorria antes do caso ser encerrado a um custo de apenas 135 milhões de dólares para a empresa, ela ganhou rendimentos de mais de 5 bilhões de dólares.

Depois que diversas empresas que comercializavam versões genéricas do citalopram, por alguma razão, tinham retirado seus produtos do mercado dinamarquês em 2010, o preço do medicamento subitamente foi multiplicado por 12. As empresas que aumentaram o preço recusaram-se a comentar sobre isso.<sup>10</sup>

Outro exemplo curioso foi quando todas as empresas que comercializavam sinvastatina genérica, usada por cerca de 6% de todos os dinamarqueses, multiplicou de repente por oito o preço da dose de 40 mg.<sup>11</sup> A dose de 40 mg era a mais usada. O medicamento também estava disponível em uma dose de 20 mg por apenas um quinto do preço, mas, de acordo com a legislação, as farmácias não tinham permissão para distribuir a dose barata e dizer aos pacientes para tomarem dois comprimidos em vez de um. Embora as cinco empresas elevassem o preço exatamente no mesmo nível até a segunda casa decimal, negavam fixação de preço e as autoridades fizeram uma investigação.<sup>12</sup> Esse truque sujo custou aos contribuintes dinamarqueses 63 milhões de euros adicionais a cada ano para um medicamento não protegido por patente.

A Schering adquiriu um hormônio de outra empresa para uso em mulheres com sintomas de menopausa e vendeu o medicamento com uma margem de lucro de 7.000%.<sup>4</sup> Quando Librium e Valium foram patenteados, a Roche os vendia na Colômbia por 65 vezes o preço no mercado europeu.<sup>6</sup> Em 2006, a Comissão Federal dos EUA abriu um processo judicial contra a Lundbeck, alegando que a empresa tinha tirado vantagem de uma situação de monopólio para aproveitar-se de crianças gravemente doentes.<sup>13</sup> A Lundbeck havia adquirido um empresa norte-americana que tinha aumentado o preço de um medicamento antigo, imprescindível, indometacina, em 1.300% depois de tê-lo adquirido da Merck. Não havia qualquer custo de desenvolvimento por trás dessas explosões de preço.

Durante muitos anos, os obstetras usaram um hormônio natural para prevenir o nascimento prematuro, a progesterona, que chegou ao mercado há mais de 50 anos.<sup>14</sup> As farmácias preparavam-no para os médicos e custava cerca de 10 a 20 dólares por injeção. Quando a KV Pharmaceutical recebeu aprovação do governo norte-americano para vender com exclusividade o medicamento, conhecido como Makena, o preço aumentou para 1.500 dólares por dose, um aumento de 75 a 150 vezes. A empresa desonestamente declarou que ‘Essas mães merecem a oportunidade de ter os benefícios de um Makena aprovado pela FDA’, enquanto os médicos diziam que a transação provavelmente resultaria em mais partos prematuros (e, portanto, também mais crianças com danos cerebrais permanentes), pois muitas mulheres não conseguiriam pagar pelo medicamento. Alguns médicos disseram que estavam felizes em conseguir a versão mais barata em farmácias de manipulação, porém a empresa respondeu enviando cartas de cessação da prática às farmácias de manipulação, dizendo-lhes que poderiam enfrentar ações de execução da Food and Drug Administration (FDA) se continuassem a preparar o medicamento.

Somos todos responsáveis pela sociedade complicada que criamos, na qual dependemos uns dos outros e nos beneficiamos da especialização. Mas quando as empresas cobram quantias copiosas de dinheiro por seus medicamentos, zombam de suas obrigações com os pacientes, os contribuintes, as nossas sociedades e os nossos recursos em comum de modo a se lançarem fora da sociedade, igual aos criminosos de rua. É roubo.

Pesquisadores mostraram que o custo anual por paciente está inversamente relacionado à prevalência da doença. Pesquisadores italianos deram um passo a mais e desenvolveram uma fórmula simples que se adequava muito bem aos dados que tinham para 17 medicamentos contra câncer:<sup>15</sup>

$$\text{custo anual por paciente} = 2 \text{ milhões de euros} \cdot e^{-0,004 \cdot \text{número de pacientes}} + 10 \text{ mil euros}$$

Assim, o custo anual por paciente para um medicamento, considerando que houvessem 900 pacientes na Itália, seria de cerca de 60 mil euros.

Da mesma forma, os medicamentos para pacientes com deficiências raras de enzimas são monstruosamente caros; por exemplo, 600 mil dólares por ano para tratar a doença de Gaucher,<sup>16</sup> embora toda a pesquisa e o desenvolvimento iniciais fossem feitos inteiramente por cientistas financiados pelo National Institutes of Health (NIH).<sup>1</sup>

Um golpe derradeiro contra o mito de que os preços de medicamentos refletem altos custos de pesquisa e desenvolvimento é: O que pode então ser dito sobre os custos muito mais elevados para promoção de vendas?<sup>3</sup> Aqueles que pagam pelos medicamentos também pagam por esse *marketing* extravagante. Se os novos medicamentos fossem tão bons quanto a indústria quer nos fazer acreditar, não haveria tanta necessidade de empurrá-los e subornar médicos para usá-los.

## Mito 2: Se não usarmos medicamentos caros, a inovação vai desaparecer

Muitos políticos e médicos acreditam nesse mito, embora seja totalmente absurdo. Essas pessoas estariam prontas para pagar 20 vezes mais por um carro novo apenas porque o comerciante de carros lhes diz que, ao fazê-lo, teremos carros melhores no futuro?

De acordo com Marcia Angell, ex-editora do *New England Journal of Medicine*, a indústria farmacêutica insiste em pedir para ser deixada em paz, sem controle da sociedade e também ameaça nossas associações: ‘Não mexam conosco. Não façam nada a respeito de nossos lucros obscenos. Não façam nada em relação a esses aumentos insustentáveis de preços ou não lhes daremos suas curas milagrosas.’<sup>17</sup> Em geral, as empresas dizem: ‘Se não gastarmos nosso dinheiro em pesquisa, morreremos.’ As empresas farmacêuticas dizem: ‘Se não tivermos *seu* dinheiro para gastar em pesquisa, *você* morrerá.’<sup>7</sup>

Somente os líderes religiosos são mais espertos. Eles prometem que seremos recompensados depois que morrermos, o que impossibilita as reclamações. As promessas da indústria também são falsas, na verdade tão falsas que a relação causa-efeito é inversa. Desde a década de 1980, os lucros na indústria farmacêutica dispararam (veja o Cap. 5), mas no mesmo período cada vez menos medicamentos inovadores chegaram ao mercado.<sup>3</sup> *La Revue Prescrire* oferece uma premiação anual à descoberta mais importante, *la Pilule d'Or* (Pílula Dourada), entretanto não conseguiu encontrar um candidato digno para 2012. Nem 2011. Nem 2010.

Em 2011, as regiões dinamarquesas sugeriram criar um instituto como o *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) do Reino Unido, pois não podemos arcar com tudo que oferecemos. Entretanto, um orador conservador em relação à saúde no Parlamento não queria priorizar medicamentos e defendeu que iria retardar o desenvolvimento de novos medicamentos se introduzíssemos um valor máximo a ser pago pelos medicamentos.<sup>18</sup> As regiões, além disso, sugeriram que os novos medicamentos deveriam ser testados em comparação com medicamentos existentes e, com frequência, mais baratos antes que pudessem ser aprovados. Isso enfureceu a diretora da Associação de Indústrias Farmacêuticas da Dinamarca, Ida Sofie Jensen, que disse que era ‘patético, se não descarado, que as regiões dinamarquesas mostrassem outra vez suas atitudes hostis à indústria. As regiões responsabilizam a indústria farmacêutica por sua má economia.’<sup>19</sup> O diretor das regiões respondeu com tranquilidade que a indústria farmacêutica é uma das mais rentáveis de todas as indústrias e que esperava que o ritual de dança tribal da indústria terminasse logo. O fato é que o custo de medicamentos em hospitais dinamarqueses triplicou em apenas oito anos. No ano anterior, o governo dinamarquês eliminou o reembolso para alguns medicamentos que eram demasiadamente caros e nada melhores do que os medicamentos baratos do mesmo tipo. Em resposta a isso, Ida Sofie Jensen apresentou outra dança tribal: ‘As autoridades recusam-se a pagar pelo progresso em medicamentos. Tememos que isso interrompa o desenvolvimento de novos medicamentos.’<sup>20</sup> Em comparação, um economista da saúde observou que o movimento poderia dar à indústria um incentivo para buscar descobertas reais em vez de medicamento similares. Esse é exatamente o ponto. A inovação desaparecia porque é

mais lucrativo para a indústria desenvolver produtos similares do que fazer pesquisa inovadora. Os pacientes irão se beneficiar se removermos esse incentivo.

No mundo inteiro, à parte os Estados Unidos sob a égide do Partido Republicano, os governos tentam conter os custos dos medicamentos. Um artigo de 2011 relatou que a República Tcheca introduziria preços máximos para medicamentos que eram reembolsados e limitaria o uso de medicamentos muito caros nos hospitais universitários; na Alemanha, foi introduzido um limite de preço máximo com o objetivo de economizar 2 bilhões de euros por ano; no Reino Unido, o governo exigiu que a indústria reduzisse seus preços, visando economizar 6 bilhões de euros anualmente, e na Austrália, o governo eliminou o reembolso para 162 medicamentos e planejou cortar os preços de 1.600 medicamentos em 27%.<sup>21</sup> China, Hungria, Bulgária e Eslováquia também tinham planos para cortar custos.

A maneira como a Nova Zelândia conteve sua despesa com medicamentos é impressionante e simples.<sup>22</sup> Em 1993, foi decidido subsidiar medicamentos da mesma classe (p. ex., anti-inflamatórios não esteroides ou inibidores seletivos da recaptção da serotonina) que tivessem efeito semelhante com a mesma quantidade, independentemente do preço que o medicamento tivesse (preço de referência). Além disso, as empresas farmacêuticas negociam com a agência de medicamentos sobre o preço e outras condições de acesso. A política teve efeitos dramáticos. As estatinas foram fornecidas pela metade do custo em comparação com a Austrália, e o preço de medicamentos genéricos era menos do que um quarto do preço no Canadá. O orçamento da comunidade para medicamentos aumentou em uma taxa anual de apenas 2%, comparando com 15% antes da nova política e, ao mesmo tempo, a cobertura pública melhorou. Embora houvesse apenas 4,4 milhões de habitantes no país, a economia anual atingiu cerca de 1 bilhão de euros.

### **Mito 3: A economia é maior do que o custo para medicamentos caros**

Em uma reunião com a indústria farmacêutica em que esse argumento foi proposto, o diretor do Comitê Nacional de Saúde da Dinamarca disse que era curioso que, não importa quão caro um medicamento novo fosse, a empresa sempre conseguia fornecer uma análise farmacoeconômica que mostrasse que a economia em termos de menos licenças para tratamento de saúde, aposentadoria prematura e qualquer outra coisa era

maior do que os custos para o medicamento. A economia é uma disciplina muito flexível e você pode conseguir quase qualquer resultado que quiser, dependendo das suposições que colocar no modelo. É difícil imaginar um conflito de interesse maior do que quando uma empresa farmacêutica inventa uma análise farmacoeconômica de seu próprio medicamento ou pede que um economista faça-a por contrato. O desfecho nunca é negativo para a empresa.

#### **Mito 4: As descobertas vêm da pesquisa financiada pela indústria**

Um argumento ouvido com frequência é o de que nenhum dos nossos medicamentos foi inventado pelos antigos países socialistas a leste da Cortina de Ferro. Isso não prova nada. Havia tantas outras coisas mais que não funcionavam nesses países sob a égide da ditadura. O equívoco é enorme. Quase toda a ciência básica que permite que a medicina moderna progrida ocorre no setor não lucrativo, em universidades, institutos de pesquisa e em laboratórios do governo.<sup>23</sup> Um relatório do Congresso dos EUA de 2000 observou que ‘Dos 21 medicamentos mais importantes introduzidos entre 1965 e 1992, 15 foram desenvolvidos usando conhecimento e técnicas de pesquisa financiadas com recursos federais.’ Outros estudos encontraram o mesmo, por exemplo que 80% de 35 medicamentos importantes foram baseados em descobertas científicas feitas por instituições de pesquisa do setor público.<sup>24</sup> O Instituto Nacional do Câncer desempenhou o papel de líder no desenvolvimento de 50 dos 58 medicamentos novos aprovados pela FDA entre 1955 e 2001.<sup>7</sup>

Três das descobertas mais importantes no século XX – penicilina, insulina e vacina da poliomielite – vieram de laboratórios com financiamento público. O NIH conduziu uma investigação sobre os cinco medicamentos mais vendidos em 1995, Zantac (ranitidina, para úlceras), Zovirax (aciclovir, para herpes), Capoten (captopril, para hipertensão), Vasotec (enalapril, para hipertensão) e Prozac (fluoxetina, para depressão) e descobriu que 16 dos 17 artigos científicos-chave que levaram à descoberta e ao desenvolvimento desses medicamentos vieram de fora da indústria.<sup>3</sup>

O quadro é muito consistente. A primeira descoberta em Aids também veio da pesquisa pública e o governo dos EUA gastou o dobro em pesquisa do que todas as empresas farmacêuticas juntas.<sup>7</sup> A história típica é a que as empresas farmacêuticas investem relativamente pouco nas descobertas reais, mas quando se aproveitam da

pesquisa financiada com recursos públicos, vendem o medicamento a um preço exorbitante, pois têm um monopólio. Além disso, rotineiramente mentem sobre a pesquisa e muitas vezes roubam o crédito pelo medicamento, reivindicando que elas o descobriram.<sup>7</sup> As tão aclamadas parcerias público-privadas caem totalmente por terra quando a parte privada com frequência foge com todo o dinheiro e todo o crédito, fazendo a população parecer tola ou vítima de um roubo.

As empresas farmacêuticas gastam apenas 1% dos rendimentos em pesquisa básica para descobrir moléculas novas, apoiadas em subsídios do contribuinte, e mais de quatro quintos de todos os fundos para pesquisa básica para descobrir novos medicamentos e vacinas são oriundos de fontes públicas.<sup>25</sup>

Uma razão importante para a maioria das descobertas ser oriunda da pesquisa financiada com recursos públicos é que o capitalismo e a curiosidade andam muito mal juntos. Demora ser curioso e o alto escalão nas empresas farmacêuticas não tem paciência. Querem um retorno rápido para seus investimentos, o que lhes ajudará a avançar para posições ainda mais lucrativas em outras empresas. Os gestores, portanto, provavelmente irão fechar determinada linha de pesquisa se não houver progresso após cerca de dois anos.

Os psicólogos mostraram que o dinheiro é um mau motivador, em comparação a dar às pessoas algo significativo para fazer, e os cientistas são radicalmente diferentes dos gestores. O salário não é importante. O que importa é resolver os enigmas e contribuir com algo de importância para o mundo. A título de exemplo, demorou mais de 20 anos para que um cientista incansável, Eugene Goldwasser, encontrasse e purificasse o primeiro frasquinho de eritropoetina humana.<sup>7</sup>

### **Mito 5: As empresas farmacêuticas competem em um mercado livre**

Esse mito é usado com sucesso para diminuir a regulação, baseado na crença equivocada de que as forças do mercado resolverão todos os problemas. Não pode haver mercado livre para produtos que são fortemente subsidiados por dinheiro dos contribuintes e quando fraude e crimes são disseminados.

Quando trabalhei na indústria, fiquei surpreso ao saber como o preço dos medicamentos é determinado. Os gerentes de vendas produziam o que chamavam de um orçamento de vendas para os anos vindouros, mas eu queria saber como poderiam

elaborar um orçamento para o dinheiro que não tinham, apenas esperavam obter. Entretanto, quando tinha sido feito, era importante agir de forma a alcançá-lo; de outra forma, perguntas incômodas seriam feitas e as pessoas ficariam descontentes. Há uma solução simples quando as vendas não estão indo bem: aumentar o preço do medicamento e concordar com seus concorrentes principais em aumentar seus preços pela mesma quantia, o que deixará todos felizes. É ilegal, mas muito difícil de provar, portanto é comum. Até mesmo eu vi isso acontecer, embora nunca tenha sido responsável por um orçamento de vendas.

### **Mito 6: As parcerias entre setor público e indústria são benéficas para os pacientes**

Esse mito nunca morre e vimos um dos exemplos mais descarados em 2012. A Associação de Indústrias Farmacêuticas Britânicas (ABPI) publicou uma diretriz nova para promover a colaboração com médicos.<sup>26,27</sup> Mencionava metas e objetivos compartilhados e incentivava os profissionais de atenção à saúde a não serem ‘tentados a aceitar os mitos negativos sobre cooperação com a indústria’. Endossado por muitos, inclusive a *British Medical Association*, o *Royal College of General Practitioners*, a *Academy of Medical Royal Colleges* e o Departamento de Saúde, o logo do *Lancet* foi usado para apoiar reivindicações ultrajantes como ‘A indústria desempenha um papel válido e importante na prestação de educação médica’ e ‘Os representantes médicos podem ser um recurso útil para profissionais da atenção à saúde’.

Sob o título ‘Os fatos’, a diretriz começa com duas afirmativas inverídicas: ‘Oportunidades podem ser perdidas ou até mesmo rejeitadas devido a equívocos resultantes de práticas históricas que já não são mais aceitáveis ou ações de alguns indivíduos que não são típicas da relação de trabalho entre os profissionais de atenção à saúde e a indústria.’

Essas práticas *não* são históricas e *não* são atípicas. Além disso, é dito que a diretriz ‘Reflete a determinação da indústria de assegurar que as relações com profissionais de atenção à saúde sejam baseadas na integridade, na honestidade, no conhecimento, em comportamentos apropriados, na transparência e na confiança.’ Também é dito que ‘Todos os ensaios são sujeitos à rigorosa fiscalização ... os resultados de ensaios clínicos controlados são disponibilizados no domínio público ... O Código de Práticas da ABPI exige divulgação de detalhes de ensaios clínicos.’ A

realidade é que nunca vemos detalhes de ensaios clínicos, montes de resultados são enterrados e muito bem lacrados em arquivos da empresa de maneira tão eficaz como se fossem lixo nuclear, e os ensaios nunca são sujeitos à rigorosa fiscalização, pois os comitês de ética não o fazem e não têm *expertise* para fazê-lo. O documento afirma que ‘Empreendido apropriadamente, trabalhar com a indústria não prejudicará a objetividade da tomada de decisão clínica’ e que as regulamentações asseguram que os padrões profissionais e éticos sejam respeitados – estão em conflito com tudo que sabemos sobre o assunto. Também é dito que ‘O investimento da indústria farmacêutica é a fonte da maior parte das descobertas científicas e inovações em medicamentos ... custa 550 milhões de libras para fazer todo o trabalho necessário até que um medicamento possa ser licenciado para uso.’

Nunca vi tanta besteira e mentiras amontoadas no mesmo lugar antes. As parcerias às vezes *podem* ser benéficas para ambos os lados, mas, em geral, é imensamente prejudicial aos pacientes quando o estabelecimento acolhe as regras da indústria. A ideia de que a saúde pública e a indústria farmacêutica têm uma pauta em comum é ficção de relações públicas, e o sistema de atenção à saúde do Reino Unido já está em um baixo nível em termos éticos. Em 2012, o governo do Reino Unido anunciou que os clínicos-gerais deveriam trabalhar com empresas farmacêuticas para aprenderem como tratar seus pacientes.<sup>28</sup> O guia da ABPI, apoiada pelo Departamento de Saúde, diz que ‘As áreas populares para trabalho conjunto que você pode considerar incluem a identificação de pacientes sem diagnóstico, revisão de pacientes não controlados, melhoria da adesão do paciente a medicamentos e redesenho do itinerário terapêutico.’ Isso inclui convidar equipes de vendas para examinar listas de pacientes dos clínicos-gerais e selecionar aqueles que pensam que deveriam receber os medicamentos da empresa.

Os britânicos devem viver em um planeta diferente do meu. Deveriam ler o Capítulo 12 sobre Neurotin para tudo, quando a equipe de vendas também se sentava com médicos e seus pacientes e sugeria o que deveriam fazer. O que deveríamos fazer é exatamente o oposto. Identifique pacientes sobrediagnosticados e sobretratados, retire pacientes da maioria ou de todos seus medicamentos e ensine a eles que uma vida sem medicamentos é possível para a maioria de nós.

Em seu livro *Bad Pharma*, Ben Goldacre escreve que os chefões – os grandes da medicina britânica – sabem muito bem qual é o problema disso tudo, mas decidiram não se preocupar; desse modo, como os reguladores, eles conspiram em segredo sobre o que as empresas farmacêuticas estão realmente fazendo à saúde pública.<sup>28</sup> É difícil imaginar pior traição do que essa. Se eu fosse clínico-geral no Reino Unido, trocaria de emprego ou sairia do país.

Também em 2012, a Federação Internacional de Diabetes, uma organização guarda-chuva de mais de 200 associações de diabetes em mais de 160 países, iniciou uma parceria com a Nestlé, que comercializa intensivamente doces com alto teor energético e bebidas adoçadas com sacarose.<sup>29</sup> A Nestlé causou muitas mortes no mundo em desenvolvimento devido a sua promoção antiética do leite em pó, que precisa da adição de água limpa que muitas vezes não está disponível. Talvez nossas associações de pneumologia devessem seguir a moda e se associarem à indústria do tabaco? Por que não? Os políticos poderiam aclamá-las.

### **Mito 7: Os ensaios com medicamentos são feitos para melhorar o tratamento dos pacientes**

O material de relações públicas e os acordos de colaboração entre associações de médicos e associações da indústria propagam esse mito.<sup>30</sup> Entretanto, não importa o que a indústria farmacêutica diga sobre trabalhar para os pacientes, ela não tem mais responsabilidade de supervisionar a saúde pública do que a indústria de *fast food* tem de supervisionar a dieta do público.<sup>31</sup> E não está genuinamente interessada nisso. Ou um estudo é delineado para maximizar as vendas ou é delineado para determinar a melhor maneira de prevenir ou tratar determinado problema de saúde.

Quando os pacientes são recrutados para ensaios, um benefício da participação, quase sempre descrito no termo de consentimento, é o de que o participante da pesquisa contribuirá para o conhecimento científico, que por sua vez contribuirá positivamente para o cuidado de outros pacientes. Entretanto, conforme expliquei no Capítulo 5, esse contrato social com pacientes não é cumprido. Os ensaios são feitos para fins de *marketing* e os resultados indesejados são mantidos em segredo ou são distorcidos antes de serem publicados, embora sua disponibilização pudesse melhorar o tratamento dos pacientes.

Outro mito é o de que a indústria não teria nenhum motivo para burlar, pois sempre seria detectada e isso influenciaria negativamente as vendas. Uma das pessoas que me disseram isso conduziu ensaios clínicos para uma empresa farmacêutica dinamarquesa. Estava convencido de que estava certo e tinha orgulho de seu trabalho. Bom para ele, mas não era ele quem analisava os dados e tomava decisões sobre como deveriam ser interpretados e se eram tão prejudiciais para os lucros que nunca veriam a luz do dia fora da empresa. Conforme documentei neste livro, a verdade é que as empresas burlam muito porque raras vezes isso consegue ser detectado na ausência de acesso aos dados brutos e porque compensa.

### **Mito 8: Necessitamos de muitos medicamentos do mesmo tipo porque os pacientes variam em suas respostas**

Escutei esse argumento incontáveis vezes de médicos que ouviam o discurso animador de vendedores de medicamentos sem refletir muito se era verdadeiro ou não. Em casos raros, poderia ser verdadeiro, mas não vi dados convincentes que o confirmem. Um dos ensaios que pretendia mostrar que os pacientes reagiam de maneira diferente era um estudo transversal em que pacientes com artrite reumatoide experimentaram quatro medicamentos diferentes e disseram aos investigadores que período preferiam.<sup>32</sup> Isso não prova nada, pois a severidade da dor varia. Para ter certeza de que as preferências não são apenas ruído aleatório, precisaríamos expor os mesmos pacientes aos mesmos medicamentos mais de uma vez.

### **Mito 9: Não use medicamentos genéricos, pois sua potência varia**

Uma vez a Pfizer declarou que seus próprios testes de produtos genéricos que continham a mesma substância ativa que o medicamento da Pfizer contra tontura tinham mostrado que 10 de 17 produtos genéricos não atendiam aos padrões de potência.<sup>6</sup> Compare isso com o fato de que as agências de medicamentos asseguram que os produtos genéricos sejam bioequivalentes ao medicamento original ao exigirem estudos comparativos em voluntários humanos, que meçam as concentrações da substância ativa no sangue.

Muitos médicos acreditam nesse absurdo, que foi rejeitado consistentemente sempre que pesquisadores sem conflitos de interesse fizeram estudos de biodisponibilidade.

### **Mito 10: A indústria paga por educação médica continuada porque o erário público**

## não pagará

Se fosse verdadeiro, isso seria um ato de imensa generosidade, pois é caro e afeta a maioria dos médicos. Conforme expliquei no Capítulo 8, é tão claro do que se está falando que nem mesmo os órgãos representativos da indústria farmacêutica negam, mas admitem que é assim que fazem negócios. Três das maiores agências de publicidade dos EUA que gerenciam contas farmacêuticas investem em contratar organizações de pesquisa e preparam pacotes ‘educacionais’ para a indústria farmacêutica.<sup>3</sup>

Conforme Marcia Angell disse em uma entrevista, as empresas perpetuam uma ficção gigantesca de que, de algum modo, estão não apenas no negócio de venda de medicamentos, mas também no negócio da educação médica.<sup>17</sup> Seus investidores esperam conseguir o máximo de lucros vendendo medicamentos. Porém conseguiram que muitas pessoas acreditem que também os estão educando de algum modo. Isso não é assim. É como se você procurasse fábricas de cerveja para educá-lo sobre alcoolismo. Também existe o conflito de interesse. As empresas farmacêuticas podem ‘educar’ os médicos a respeito de medicamentos, contanto que estejam falando sobre os benefícios, mas elas diriam ‘Nosso medicamento não é realmente muito bom; a outra empresa produz um medicamento melhor?’ Não, isso não acontece.

# REFERÊNCIAS

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
2. Federal Trade Commission. *Generic Drug Entry Prior to Patent Expiration: an FTC study*. 2002, July. Available online at: [www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy.pdf](http://www.ftc.gov/os/2002/07/genericdrugstudy.pdf) (accessed 1 November 2007).
3. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
4. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
5. Adams S. *Roche versus Adams*. London: J. Cape; 1984.
6. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime*. New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
7. Goozner M. *The \$800 Million Pill: the truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
8. Nelson R. Debate over ritonavir price increase gains momentum. *Lancet*. 2004; 363: 1369.
9. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
10. Hemmingsen MA. [Antidepressant medicine increases by 1200 percent in three months]. *Dagens Medicin*. 2010 Sept 17.
11. Andersen L. [Drug prices will be trenched]. *Jyllandsposten*. 2007 March 30.
12. Dilling S. [Price for cholesterol lowering drug explodes]. *Politiken*. 2007 March 28.
13. Svansø VL. [Lundbeck purchase costs a court case]. *Berlingske*. 2009 Feb 21.
14. Drug company granted monopoly – price of drug increases 15000%. *Pioneer Press*. 2011 March 14.
15. Messori A, Cicchetti A, Patregani L. Relating price determination to disease prevalence. *BMJ*. 2010; 341: 417–18.
16. Cuatrecasas P. Drug discovery in jeopardy. *J Clin Invest*. 2006; 116: 2837–42.
17. PBS. The Other Drug War. Interview with Marcia Angell. 2002 Nov 26. Available online at: [www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/other/interviews/angell.html](http://www.pbs.org/wgbh/pages/frontline/shows/other/interviews/angell.html) (accessed 4 April 2005).
18. Steenberger A, Larsen K, Bundgaard B. [The minister of health wishes to discuss prioritisation with the regions]. *Ugeskr Læger*. 2011; 173: 472.
19. Svansø VL, Hyltoft V. [The regions at war with the drug industry]. *Berlingske*. 2011 Feb 3.
20. Quotations. *Ugeskr Læger*. 2010; 172: 1568.
21. Svansø VL, Hyltoft V. [Drug industry under pressure]. *Berlingske*. 2011 Feb 3.
22. Cumming J, Mays N, Daubé J. How New Zealand has contained expenditure on drugs. *BMJ*. 2010; 340: 1224–7.
23. Mintzberg H. Patent nonsense: evidence tells of an industry out of social control. *CMAJ*. 2006; 175: 374.

24. Stevens AJ, Jensen JJ, Wyller K, *et al.* The role of public- sector research in the discovery of drugs and vaccines. *N Engl J Med.* 2011; 364: 535–41.
25. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ.* 2012; 344: e4348.
26. The Association of the British Pharmaceutical Industry. *Guidance on Collaboration between Healthcare Professionals and the Pharmaceutical Industry.* 2012 March 29. Available online at: [www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/collaboration-guidance.aspx](http://www.abpi.org.uk/our-work/library/guidelines/Pages/collaboration-guidance.aspx) (accessed 27 December 2012).
27. Brailon A, Bewley S, Herxheimer A, *et al.* Marketing versus evidence- based medicine. *Lancet.* 2012; 380: 340.
28. Goldacre B. *Bad Pharma.* London: Fourth Estate; 2012.
29. Beran D, Capewell S, de Courten M, *et al.* The International Diabetes Federation: losing its credibility by partnering with Nestlé? *Lancet.* 2012; 380: 805.
30. Danish Association of the Pharmaceutical Industry. [Revised collaborative agreement between the Medical Association and the Danish Association of the Pharmaceutical Industry about clinical trials and non-intervention studies]. 2010 June 1.
31. Abramson J. *Overdo\$ed America: the broken promise of American medicine.* New York: HarperCollins; 2004.
32. Huskisson EC, Woolf DL, Balme HW, *et al.* Four new anti- infl ammatory drugs: responses and variations. *Br Med J.* 1976; 1: 1048–9.



# O fracasso geral do sistema clama por uma revolução

*Acho difícil imaginar que um sistema tão corrupto possa ser uma coisa boa ou valha a vasta quantia de dinheiro gasta nele.*

*Marcia Angell, ex-editora, New England Journal of Medicine<sup>1</sup>*

*Se nosso primeiro alvo fosse uma melhora na saúde humana, alguns dos bilhões atualmente investidos em medicamentos caros para reduzir o colesterol dos que se preocupam com isso poderiam muito bem ser gastos de maneira muito mais eficiente em campanhas aprimoradas para reduzir o tabagismo, aumentar a atividade física e melhorar a dieta.*

*Moynihhan e Cassels, em Selling Sickness<sup>2</sup>*

## NOSSOS MEDICAMENTOS NOS MATAM

Nossos medicamentos nos matam em uma escala espantosa. Isso é prova inequívoca de que criamos um sistema que está fora de controle. Há bons dados disponíveis<sup>3-5</sup> e o que concluí a partir dos vários estudos é que em torno de 100 mil pessoas morrem por ano nos EUA devido aos medicamentos que usam, mesmo quando ingeridos da maneira correta. Outros 100 mil morrem devido a erros, como dose alta demais ou uso de algum medicamento apesar das contraindicações. Um estudo norueguês bem-conduzido encontrou que 9% daqueles que morreram em hospitais faleceram diretamente devido a medicamentos que tinham recebido e outros 9% por uma relação indireta.<sup>6</sup> Como em torno de um terço das mortes ocorrem em hospitais, essas porcentagens também correspondem a cerca de 200 mil norte-americanos morrendo a cada ano. A Comissão Europeia estimou que as reações adversas matam cerca de 200 mil cidadãos da União Europeia (a um custo de 79 bilhões de euros),<sup>7</sup> o que é um pouco menos do que as duas outras estimativas, pois a população da União Europeia é aproximadamente 60% maior do que a norte-americana. Em 2010, a doença cardíaca matou 600 mil norte-americanos, o câncer causou a morte de 575 mil e a doença respiratória crônica das vias aéreas inferiores veio em terceiro lugar, com 140 mil óbitos.<sup>8</sup> Isso significa que nos EUA e na Europa:

*os medicamentos são a terceira causa principal de morte, após a doença cardíaca e o câncer.*

É provável que o verdadeiro número de mortes por medicamento seja mais elevado. Em prontuários hospitalares e certidões de óbito, as mortes ligadas a medicamentos sob prescrição são muitas vezes registradas como causas naturais ou desconhecidas, pois podem ser impossíveis de investigar. Por exemplo, muitos medicamentos causam arritmia cardíaca, que é uma causa importante de morte em pessoas tratadas com medicamentos antipsicóticos. Em capítulos anteriores, estimei mortes por medicamento em relação a alguns fármacos em particular, de maneira alguma selecionadas sistematicamente, mas os dados sustentam o achado de que os medicamentos são um assassino importante:

- Estima-se que o uso de medicamentos inferiores para hipertensão tenha causado insuficiência cardíaca em 40 mil pacientes nos EUA (p. 100)
- No auge de seu uso, provavelmente os medicamentos antiarrítmicos causaram em torno de 50 mil mortes por ano nos EUA (p. 126)
- Em 2004, o rofecoxibe provavelmente causou cerca de 120 mil mortes no mundo inteiro devido à trombose (p. 161)
- Em 2004, o celecoxibe provavelmente causou em torno de 75 mil mortes no mundo todo devido à trombose (p. 167)
- Os anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) provavelmente causam em torno de 20 mil mortes por ano nos EUA devido a complicações de úlcera (p. 169)
- Em 2007, a olanzapina provavelmente matou cerca de 200 mil pessoas no mundo todo (p. 232).

Além de todas as mortes, milhões de pessoas sofrem com danos graves e incapacitantes por medicamentos a cada ano.<sup>9</sup> É sempre difícil separar causas de morte, pois diversas causas podem contribuir. O tabaco resulta em muitos óbitos por doença cardíaca e câncer e, se examinarmos o tabagismo como uma causa separada, resulta em quase 440 mil mortes por ano nos EUA.<sup>10</sup> Assim, o número de mortes por medicamentos corresponde a quase a metade do número de mortes por tabagismo.

As principais razões para as mortes são regulação permissiva demais para medicamentos, sobremedicalização, polifarmácia, pouco conhecimento sobre os danos dos medicamentos e milhares de advertências de que nenhum médico conseguiria memorizar. Os erros humanos são abundantes em um sistema que é muito mais complicado do que o cérebro humano consegue lidar. Imagine se os pilotos de avião tivessem a sua disposição milhares de pequenos botões na cabine e que, além disso, esses botões interagissem de maneiras imprevisíveis se vários fossem acionados ao mesmo tempo, de forma semelhante a um paciente que esteja tomando diversos medicamentos.

O que precisamos é de mudanças radicais. Mais importante ainda, precisamos desmedicalizar nossas sociedades com o mesmo raciocínio de que ninguém ousaria voar se as ações dos pilotos tivessem efeitos imprevisíveis. Cada um de nós pode contribuir com a desmedicalização ao ser conservador em relação a medicamentos. Se

você não necessita de um medicamento, então não o use. Raras vezes precisamos deles. Poucas vezes estamos em situações em que um medicamento pode salvar nossa vida ou pode fazer uma diferença importante para nossas vidas. Na maior parte do tempo, não tem qualquer efeito positivo sobre nós (veja o Cap. 4). Uma revisão sistemática mostrou que idosos que pararam de tomar medicamentos anti-hipertensivos e psicotrópicos não tiveram problemas e, em relação ao último grupo de medicamentos, sofreram menos quedas e melhoraram a cognição.<sup>11</sup>

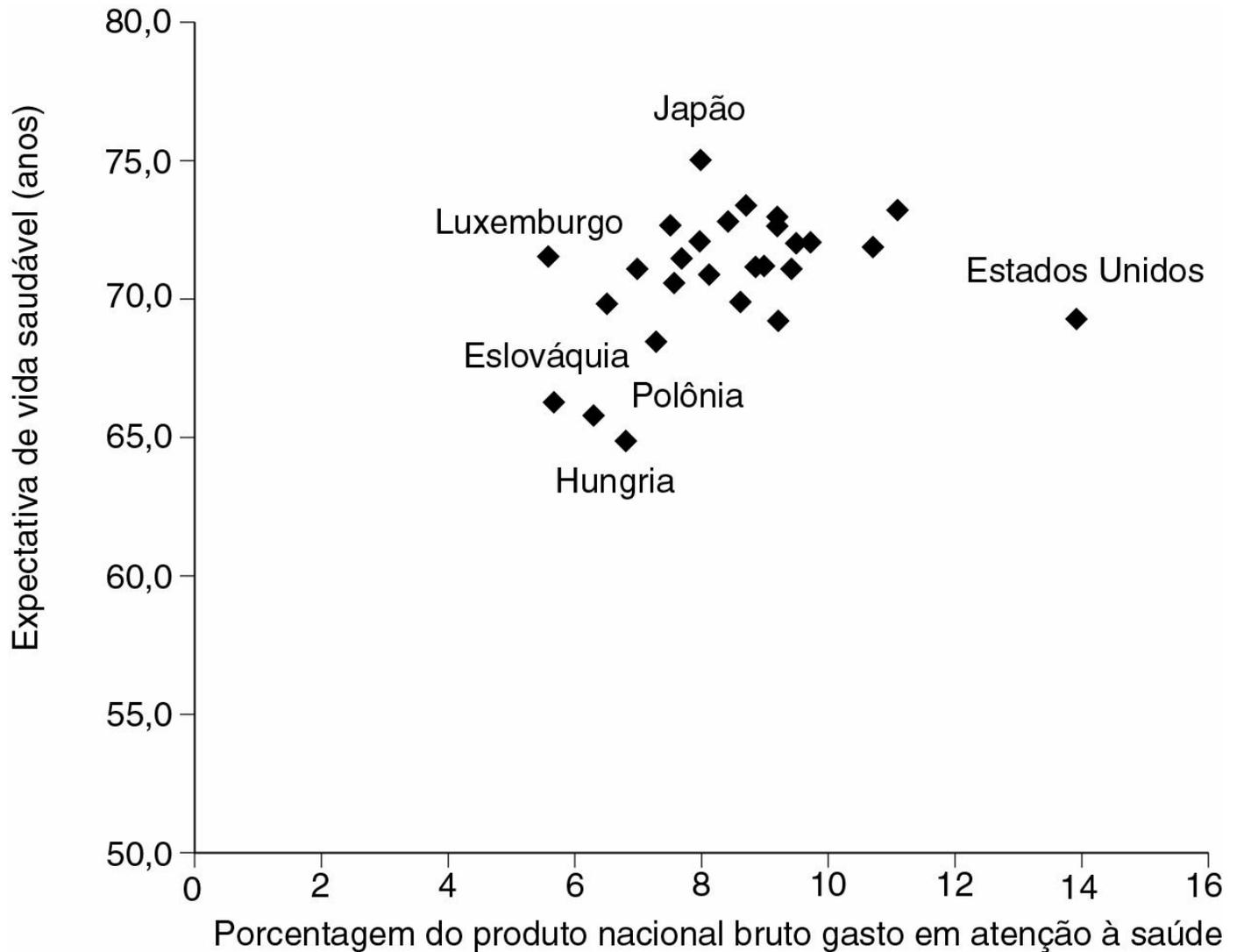
A indústria impulsionou seus lucros ao vender medicamentos para pessoas saudáveis que não precisam deles. É como um câncer que cresceu de forma incontrolável na sociedade durante muitos anos e que é alimentado em grande medida pelo crime organizado, pela desonestidade científica, por mentiras ultrajantes e por suborno. Precisamos parar com isso.<sup>12</sup>

Os editores de periódicos sabem de onde vem o mal. De acordo com Drummond Rennie, vice-editor do *Journal of the American Medical Association* (JAMA), “As empresas farmacêuticas, por seu comportamento arrogante e seu deslavado menosprezo pelo bem-estar do público, perderam nossa confiança. A Food and Drug Administration (FDA), ao covardemente ceder a cada capricho das empresas farmacêuticas, jogou longe sua reputação elevada e, ao agir dessa maneira, perdeu nossa confiança.”<sup>13</sup> Rennie também observou que, assim que saíram de seus cargos como editores-chefe do *New England Journal of Medicine* e do *British Medical Journal* (BMJ), Jerome Kassirer, Marcia Angell e Richard Smith lamentaram a chocante influência do dinheiro das empresas farmacêuticas sobre a ética e as práticas de sua profissão em um livro.<sup>1,14,15</sup> Em comparação, nossos políticos pouco compreendem que, em geral, pioram a situação quando agem. Manter as pessoas saudáveis não é uma prioridade no sistema orientado pelo lucro dos EUA, que prospera quando as pessoas adoecem.<sup>12</sup> A propaganda fez quase a metade de todos os norte-americanos acreditar que os EUA têm a melhor atenção à saúde no mundo, embora com uma clara divisão política (68% dos republicanos e 32% dos democratas).<sup>16</sup> A crença de que o que é bom para as grandes empresas farmacêuticas também é bom para as pessoas e que as forças de mercado resolverão todos os problemas é contradita pelos fatos. Os EUA têm o sistema de atenção à saúde mais ineficaz do mundo desenvolvido.<sup>17,18</sup> Os três países com a expectativa de vida saudável mais baixa, Hungria, Polônia e Eslováquia, são antigos

países comunistas (veja Fig. 21.1). Os EUA têm uma expectativa de vida saudável relativamente baixa, apesar do fato de que esse país usa muito mais recursos do que qualquer outro. Um relatório de 2008 do Commonwealth Fund descobriu que os EUA estavam classificados por último entre 19 países industrializados em uma escala de medidas de atenção à saúde.<sup>19</sup> O relatório estimou que, se os EUA alcançassem os mesmos indicadores de desempenho atingidos em outros países industrializados, pelo menos 100 mil vidas e pelo menos 100 bilhões de dólares poderiam ser economizados a cada ano, tendo vinculado muito do problema a uma frágil base de médicos de atenção primária. Um estudo que comparou 3.075 condados dos EUA descobriu que cada aumento de 20% em médicos de atenção primária estava associado a uma redução de 6% em mortalidade total.<sup>20</sup> A posição relativa dos EUA em indicadores de saúde entre países da Organização de Cooperação e de Desenvolvimento Econômico (OCDE) também piorou no período em que a proporção de especialistas aumentou.

O desperdício nos EUA é gigantesco. Com relação ao tamanho da população, os EUA gastaram 2,7 vezes mais em medicamentos do que os países europeus em 2000; no entanto – ou talvez por causa disso – o resultado é muito pior.<sup>21</sup>

Os dados na Figura 21.1 têm cerca de 10 anos; atualmente, os EUA estão em situação ainda pior do que na figura, pois gastam em torno de 18% de seu produto interno bruto (PIB) em atenção à saúde,<sup>22</sup> aproximadamente o dobro de outros países industrializados. A desvantagem em saúde dos norte-americanos não se deve apenas a desigualdades extremas de renda e pobreza disseminada. Também é observada entre aqueles com seguro-saúde, ensino superior completo, rendas mais elevadas e comportamentos saudáveis. Os norte-americanos têm um mau desempenho mesmo para mortes consideradas sensíveis à atenção à saúde. O declínio em mortalidade sensível em 19 países industrializados atingiu uma média de 16% ao longo de um período de cinco anos, enquanto foi de apenas 4% para os EUA.<sup>23</sup> O que também é gritante na Figura 21.1 é que não há qualquer relação entre a quantia de dinheiro gasta em atenção à saúde e a expectativa de vida.



**Figura 21.1** Expectativa de vida saudável em relação à quantia gasta em atenção à saúde em países desenvolvidos (em porcentagem do produto nacional bruto).

**Havia dados disponíveis para Alemanha, Austrália, Áustria, Bélgica, Canadá, Dinamarca, Eslováquia, Espanha, Estados Unidos, Finlândia, França, Grécia, Holanda, Hungria, Irlanda, Islândia, Itália, Japão, Luxemburgo, Noruega, Nova Zelândia, Polônia, Portugal, Reino Unido, República Tcheca, Suécia e Suíça.**

O Reino Unido vem se assemelhando cada vez mais aos EUA, pois rumou para maior privatização da atenção à saúde. Sua expectativa de vida saudável é mais baixa

do que a da maioria dos países europeus e sua prevalência de doenças crônicas e incapacidade está entre a dos EUA e a do restante da Europa.<sup>24</sup>

Esses fatos sérios nos dizem de maneira muito clara que o capitalismo e a privatização impactam negativamente sobre a saúde pública e explicam por que a imensa maioria dos médicos europeus é esquerdista quando se trata de atenção à saúde. Ficamos nervosos com o lucro assumindo qualquer papel nas profissões do cuidado, até mesmo aqueles de nós que poderiam ser direitistas para outras questões políticas. Amamos nosso serviço de saúde pública, que os políticos dos EUA desdenhosamente chamam de medicina socializada.

## PRECISAMOS REALMENTE DE QUANTOS MEDICAMENTOS E A QUE CUSTO?

Desperdiçamos quantidades enormes de dinheiro em medicamentos, embora os pacientes fiquem melhor sem eles. A hipertensão é um bom exemplo de que não se pode apenas olhar para os benefícios da prevenção. Quando os investigadores perguntaram como era para 75 pacientes com hipertensão controlada, seus médicos disseram que todos tinham melhorado, enquanto apenas 36 dos pacientes sentiam que tinham melhorado e apenas um dos parentes disse o mesmo. O questionário preenchido pelos parentes classificou 22 dos pacientes como tendo sofrido mudanças adversas severas: preocupação exagerada com a doença; declínio de energia, atividade geral e atividade sexual e irritabilidade. A razão pela qual todos os médicos estavam satisfeitos era que nenhum de seus pacientes tinha se queixado!<sup>25</sup>

Rastrear a hipertensão não parece ter qualquer efeito benéfico,<sup>26</sup> enquanto pode ter consequências desfavoráveis. Um estudo de 1984 junto a trabalhadores canadenses da indústria siderúrgica demonstrou que aqueles identificados como pacientes com hipertensão por meio de rastreamento tinham aumentado o absenteísmo no trabalho e tinham sofrido um declínio no ajuste conjugal e, no quinto ano após o rastreamento, ganhavam 1.093 dólares a menos do que os colegas que, cinco anos antes, tinham ganhos parecidos.<sup>27</sup> Esse efeito sobre a renda foi observado mesmo naqueles que não tomavam seu medicamento anti-hipertensivo.

Também devemos considerar que as artérias se enrijecem com o avançar da idade e que reduzir a pressão arterial nos idosos pode levar a vertigem e quedas. Em um estudo em que idosos eram seu próprio controle, o começo da medicação anti-hipertensiva aumentou o risco de fratura de quadril em 43%.<sup>28</sup> Um quarto daqueles que sofrem uma fratura de quadril morrem dentro de um ano,<sup>29</sup> por exemplo por pneumonia ou trombose causadas pela imobilidade. Um professor emérito de cardiologia disse: Não vamos transformar pessoas idosas em pacientes, mas vamos permitir que desfrutem da condição de serem saudáveis (isto é, livres de medicamentos).<sup>30</sup>

Pode ser vital tratar a pressão arterial gravemente elevada e os efeitos adversos dos medicamentos que usamos são, portanto, uma questão menor. Entretanto, em geral os

danos de medicamentos são os mesmos para pacientes que estão gravemente doentes e aqueles que não estão. O equilíbrio benefício-dano pode alterar-se de benéfico para prejudicial, pois rumamos para o tratamento de pessoas que são saudáveis, mas que têm um fator de risco elevado. É muito caro tratar todas essas pessoas saudáveis e garantir que seu risco de algum evento infeliz seja um pouco menor se usarem o medicamento pelo resto de suas vidas. Como ninguém subsidia o seguro de nossa casa ou carro, poderíamos discutir se é razoável usar dinheiro dos contribuintes para seguro de medicamento. Os economistas usam um conceito chamado disposição para pagar. Se custar 3 mil euros para tratar de forma profilática uma pessoa por cinco anos e isso prevenir 1 evento desfavorável para cada 30 pessoas tratadas, o que alguém então decidiria se devesse pagar pelo seguro de medicamento? Todos os 30 pagariam com satisfação os 3 mil euros por 1 chance em 30 de ganhar na loteria ao suportar os efeitos colaterais do medicamento durante cinco anos? Tenho muita certeza de que alguns prefeririam usar o dinheiro para umas férias ou qualquer outra coisa; pelo menos eu preferiria.

Se usássemos medicamentos de maneira racional, teríamos populações muito mais saudáveis a uma fração do gasto que atualmente temos com eles. Em 2012, as 50 maiores empresas venderam 610 bilhões de dólares em medicamentos sob prescrição para humanos.<sup>31</sup> Tenho poucas dúvidas de que poderíamos facilmente economizar 95% disso, o que seria uma economia anual de 580 bilhões de dólares, porque muitos de nossos medicamentos altamente usados são 20 vezes mais caros do que alternativas tão boas quanto eles e porque somos muito sobretratados. Imagine o que poderíamos fazer com 580 bilhões de dólares. Apenas 17 países no mundo têm um PIB maior do que essa quantia.

Não acho que eu esteja exagerando. Outros estimaram que mais de 200 bilhões de dólares podem ser desperdiçados em tratamento desnecessário a cada ano nos EUA<sup>32</sup> e, embora esse desperdício inclua tratamentos além de medicamentos e má administração, são da mesma ordem de magnitude que minha estimativa. No entanto, refere-se a apenas um país.

## O MODELO COM FINS LUCRATIVOS ESTÁ ERRADO

Embora a indústria farmacêutica já sofra de obesidade corporativa, empurra seus medicamentos para nos medicar ainda mais. Em 2002, um relatório da European Federation of Pharmaceutical Companies identificou 20 doenças e condições para as quais pensava que não seriam alcançados benefícios potencialmente atingíveis.<sup>33</sup> O relatório advertia contra o subtratamento ao longo de 98 páginas, mas nenhuma de suas 184 citações eram revisões sistemáticas, embora existam muitas para todas as condições discutidas, que poderiam ter diluído o exagero. Foram citados estudos positivos para cada doença, enquanto os estudos negativos foram ignorados. Nem um único estudo de sobretratamento foi citado.

Os fornecedores de bens e sistemas também garantem sua fatia do bolo. Os executivos da atenção à saúde e da indústria farmacêutica eram 4 dos 10 executivos mais bem-pagos nos EUA em 2010. O campeão de ganhos, John Hammergren, era executivo-chefe da distribuidora de medicamentos McKesson Corp. , com remuneração total de 145 milhões de dólares.<sup>34</sup> Se o coitado fosse demitido, receberia 469 milhões de dólares em indenização por demissão, ou 10 mil vezes mais que a renda familiar mediana dos EUA. O que pode ser dito sobre tal obscenidade? Bem, pelo menos podemos ver o que está errado com a cultura dos EUA de ganância ilimitada e trapaça.<sup>35</sup> A relação média entre a remuneração de CEO e de funcionário é de cerca de 13:1 na Alemanha e 11:1 no Japão. Também era 11:1 nos Estados Unidos em 1970, mas agora é impressionante 531:1. O sistema de bônus dos EUA cria um incentivo mínimo para inovação e um enorme incentivo para fraude. Em grandes empresas farmacêuticas, o valor de opções de ações não exercidas mantidas por altos executivos muitas vezes é maior do que 50 milhões de dólares, o que cria um incentivo para aumentar o preço das ações e depois ‘pegar o dinheiro e fugir’.<sup>35</sup>

Infelizmente, os norte-americanos não parecem dispostos a resolver seus problemas mais fundamentais. Isso atingiu o restante do mundo com a crise financeira global em 2008, depois que todos os freios em investimentos de alto risco tinham sido removidos por políticos tolos guiados por economistas igualmente tolos que acreditam que o mercado resolverá todos os problemas e regulará a si mesmo. Tenho certeza de que logo entraremos em uma recessão global pior do que em 2008, mais uma vez causada

pelos EUA. Isso é um pouco estranho, pois muitos norte-americanos são cristãos devotos e a Bíblia adverte contra a ganância ilimitada em tantos trechos que não pode ser ignorada.

Eis um exemplo das consequências dos incentivos perversos que temos.<sup>36</sup> A Aventis desenvolveu um medicamento contra o câncer, eflornitina, mas não funcionou para isso, embora fosse muito eficaz para doença do sono. Como os pacientes com esse problema em geral são pobres, a Aventis interrompeu a fabricação do medicamento. Mais tarde, foi observado que a eflornitina era um depilatório eficaz. O medicamento retornou à produção e foi então disponibilizado aos africanos com doença do sono a custo muito baixo ou nenhum, de modo que a única razão para esse retorno foi o fato de muitas mulheres no mundo ocidental quererem remover pelos faciais.

O controle da prática médica pela economia de mercado não atende muito bem às necessidades dos pacientes e não é compatível com uma profissão eticamente embasada.<sup>37</sup> Os imperativos comerciais do lucro não produzem os benefícios sociais reivindicados por defensores do mercado. Pesquisas nos EUA tem encontrado com frequência custos mais elevados, menos qualidade do cuidado e taxas mais elevadas de complicações médicas e morte em estabelecimentos com fins lucrativos do que em estabelecimentos públicos; até mesmo a fraude na cobrança é muito mais comum em hospitais com fins lucrativos do que sem fins lucrativos.<sup>37</sup> Nossas universidades também embarcaram no trem com suas parcerias universidade-indústria e obsessão com patentes. Isso é nocivo para a ciência de interesse público, por exemplo, os estudos de riscos ocupacionais e muitos outros tipos de prevenção não farmacológica de doenças não têm qualquer interesse comercial.<sup>38</sup>

É inerentemente imoral que os medicamentos possam ser patenteados. Podemos evitar a aquisição de mercadoria patenteada se pensarmos que é muito cara e não sofreremos nenhum dano. Em comparação, podemos morrer se não conseguirmos comprar um medicamento imprescindível patenteado. A maneira certa de agir com medicamentos é abandonar o sistema atual e substituí-lo por empresas sem fins lucrativos que inventem, desenvolvam e introduzam novos medicamentos no mercado. Diversos países capitalistas fundaram empresas farmacêuticas de propriedade estatal,<sup>39,40</sup> tendo sido sugerido no Reino Unido, em 1976, que o governo deveria assumir seções da indústria farmacêutica.<sup>41</sup> Isso não se concretizou, mas em 2007, o

Conselho de Pesquisa Médica anunciou que planejava fazer isso para acelerar os avanços contra doenças raras.<sup>42</sup>

Se continuarmos a suportar o modelo com fins lucrativos, poderíamos introduzir um sistema de recompensa, no qual as empresas farmacêuticas, em vez de monopólio da patente, receberiam uma recompensa financeira quando tivessem obtido autorização para *marketing*, cujo tamanho poderia estar relacionado ao grau em que a invenção representasse uma descoberta. Depois disso, os medicamentos poderiam ser licenciados a múltiplas empresas para fabricação e venda a preços genéricos, o que também asseguraria que muitas pessoas e países pobres tenham recursos para usá-los. A *Estratégia Global e Plano de Ação para Saúde Pública, Inovação e Propriedade Intelectual* da OMS (GSPoA/WHO), de maio de 2008, e as Conclusões do Conselho da União Europeia sobre Saúde Global, em maio de 2010, solicitaram inovações orientadas por necessidades e por mais exploração de modelos de inovação que desvinculem o custo da pesquisa e do desenvolvimento do preço de medicamentos, de modo a incentivar tanto a pesquisa orientada por necessidades como o acesso mais sustentável a tecnologias médicas.<sup>43</sup> Essa desvinculação resolveria três fragilidades do modelo atual de inovação médica: impossibilidade de pagar, indisponibilidade e inadequação. Também reduziria dramaticamente os incentivos ao desenvolvimento de produtos similares e o *marketing* e promoção de medicamentos que são usados de maneira irracional ou que não são melhores do que as alternativas.

## ENSAIOS CLÍNICOS

Não podemos confiar nem um pouco em ensaios realizados pela indústria, e a razão é simples. Não confiamos em uma pessoa que mente para nós com frequência, mesmo que essa pessoa possa dizer a verdade às vezes. A indústria traiu nossa confiança e tem um conflito de interesse enorme. Além disso, as empresas farmacêuticas escolhem investigadores que têm relações duradouras na indústria farmacêutica e que não fazem perguntas incômodas. Permitir que a indústria realize ensaios de seu próprio medicamento é como permitir que eu seja meu próprio juiz em um julgamento. Imagine se eu fosse acusado de um crime e aparecesse no tribunal com caixas contendo 250 mil páginas de evidências de minha inocência que eu mesmo tivesse produzido (que é aproximadamente o volume de documentação clínica para um medicamento novo) e que eu dissesse ao juiz que essas eram as únicas evidências que havia, sobre as quais ele precisaria dar um veredicto. Eu seria atirado porta afora do tribunal.

É muito estranho que aceitemos um sistema em que a indústria é tanto juiz como réu, pois uma das sólidas regras da administração pública é que ninguém jamais pode ter permissão para estar em posição na qual deva avaliar a si mesmo. O fato de que as agências de medicamentos examinarão o material submetido não pode compensar essa transgressão, pois muitas vezes as evidências foram distorcidas de forma intencional, de maneiras que escapam à detecção. A indústria não deveria mais ter permissão de realizar ensaios clínicos, mas poderia fornecer fundos para ensaios liderados pela academia. Isso seria bem mais barato para a indústria. A Sociedade Europeia de Cardiologia estimou que os centros universitários podem executar ensaios com medicamentos a um custo entre um décimo e um vigésimo do custo dos ensaios industriais, em que há numerosos intermediários com fins lucrativos que cobram um pesado sobrepreço.<sup>44</sup> Da mesma forma, o Instituto Nacional do Câncer estimou que pode fazer ensaios por pouco mais do que o custo usual do medicamento.<sup>40</sup> O último ensaio que conduzi era um ensaio multicêntrico de 112 pacientes com artrite reumatoide que eram tratados com agentes modificadores da doença ou placebo durante seis meses<sup>45</sup>, e o orçamento para o estudo era menor do que meu salário mensal. Adquirimos os medicamentos e conseguimos os placebos de forma gratuita junto às empresas. Isso

mostra que os ensaios podem ser feitos a quase nenhum custo, se os médicos quiserem fazê-los.

As premissas para nosso sistema atual estão erradas. O capitalismo opera sobre o princípio de que o risco privado rende perda privada ou riqueza privada. Mas a ideia de que o risco público (pacientes que participam dos ensaios) transformou-se em riqueza privada é uma perversão da ética capitalista e uma exploração dos pacientes.<sup>38</sup> Necessitamos de uma mudança cultural importante em que vejamos os ensaios clínicos como um empreendimento público, feitos para o bem público e executados por instituições acadêmicas independentes.<sup>1,46</sup> Os acadêmicos também podem ser tendenciosos ou subornados pela indústria, mas esses problemas podem ser solucionados assegurando um cegamento efetivo durante a análise de dados e a redação dos manuscritos. Foi assim que fiz ensaios randomizados.<sup>47</sup> Analisei os dados codificados e produzi dois manuscritos diferentes. O código não foi violado até que meus coautores aprovassem ambos os manuscritos.

Enquanto esperamos por uma mudança importante no sistema, que pode nunca vir a acontecer, podemos fazer nossos próprios ensaios independentes de medicamentos novos antes de decidir usá-los ou não e reembolsá-los ou não. Na Holanda, a legislação em 1979 permitia que o ministério restringisse determinadas tecnologias a determinados hospitais enquanto estivessem sendo avaliadas por revisões sistemáticas da literatura.<sup>48</sup> Em 1986 foi criado um fundo com cerca de 16 milhões de euros por ano com o efeito de que novas tecnologias não avaliadas, incluindo medicamentos, fossem reembolsadas apenas quando oferecidas ‘como parte de um estudo de pesquisa com delineamento correto para avaliar seus efeitos’, isto é, um ensaio randomizado.

Os fundos para ensaios independentes poderiam ser fornecidos pelos impostos. A indústria farmacêutica tem lucros enormes graças a pesquisas financiadas com recursos públicos e ao reembolso de medicamentos, portanto seria razoável que fosse taxada de modo a permitir aos acadêmicos a condução dos ensaios de que precisamos, nos quais comparamos um medicamento novo em relação ao melhor tratamento disponível antes de decidirmos qualquer coisa. Se taxássemos prescrições em apenas 2%, isso criaria rapidamente um grande fundo para essas pesquisas. A agência italiana de medicamentos exige que as empresas farmacêuticas contribuam com 5% de suas despesas promocionais à parte dos salários, o que criou um grande fundo parcialmente usado

para pesquisas clínicas independentes.<sup>49,50</sup> Existem iniciativas semelhantes na Espanha.<sup>50</sup> Os fundos também podem ser fornecidos pelo orçamento do governo ou dos hospitais, pois ensaios independentes poderiam facilmente tornar-se uma fonte de renda em vez de despesa. Se estivermos realizando um ensaio em que apenas metade dos pacientes receberá o novo medicamento caro, iremos economizar metade do seu custo e, quando tivermos concluído, descobriremos com mais frequência que o novo medicamento não oferece benefícios superiores aos outros.

A exigência de ensaios independentes antes de tomarmos decisões teria um impacto tremendo não apenas sobre o erário público, mas também na saúde pública. Já não seria mais rentável desenvolver números infinitos de medicamentos similares, e a indústria seria forçada a realizar pesquisa inovadora em vez de gastar seu dinheiro em *marketing*. O restabelecimento da cláusula norueguesa de ‘necessidade médica’ também reduziria a quantidade de medicamentos similares. A Noruega tinha apenas sete AINEs no mercado em comparação com 22 na Holanda, mas sua cláusula de necessidade médica foi eliminada em 1996, quando harmonizou seu processo de aprovação de medicamento com o da União Europeia.<sup>51</sup> Como de qualquer maneira não existe muita competição de preço, não importaria muito para nossas despesas com medicamentos se havia 7 ou 22 medicamentos diferentes do mesmo tipo, mas poderia significar muito para a inovação.

A testagem independente de medicamentos também significa que poderíamos comparar medicamentos novos com antigos e baratos sob circunstâncias imparciais em que o medicamento antigo não é oferecido em uma dose que seja elevada demais (quando o fabricante pode afirmar falsamente que seu medicamento é mais bem tolerado), nem em uma dose baixa demais (em que o fabricante pode afirmar falsamente que seu medicamento é mais eficaz). Também existem poucas comparações com intervenções não farmacológicas. Quando um estudo descobriu que um programa de exercícios e perda de peso era melhor para prevenir diabetes do tipo 2 do que a metformina (efeito de 56% e 31%, respectivamente),<sup>52</sup> a única coisa que o *Wall Street Journal* escreveu foi sobre o efeito do medicamento!

Também necessitamos de um relato muito melhor e honesto de danos, o que nunca teremos em ensaios da indústria. Embora a primeira coisa que sabemos sobre qualquer medicamento é que pode causar danos, uma pesquisa de 192 relatórios de ensaios com

pelo menos 100 pacientes mostrou que o espaço dedicado aos danos era 0,3 página, o que era parecido com a quantidade de espaço dedicado aos nomes dos autores e suas afiliações profissionais.<sup>53</sup>

Por fim, a justificativa para um ensaio clínico proposto deve estar embasada em uma revisão sistemática rigorosa recente de todos os ensaios anteriores com medicamentos semelhantes e, se possível, com metanálise.<sup>54</sup> Muitas vezes, isso nos dirá que o que vemos como resultados ‘conflitantes’ em ensaios anteriores não são nada conflitantes. Se isso não for feito, muitos ensaios antiéticos serão aprovados, pois já pode ter sido demonstrado – ou poderia ter sido demonstrado – que o tipo de medicamento é vital ou prejudicial. Essa exigência foi introduzida na Dinamarca em 1997,<sup>55</sup> mas, por razões que desconheço, foi removida de forma silenciosa quando a legislação sobre ensaios foi revisada. Os comitês de ética em pesquisa falharam muito ao não prestar atenção ao que mais importa para os pacientes. Não fizeram nada para assegurar que os ensaios que aprovam sejam éticos; que os formulários de consentimento informado apresentem com exatidão o estado de conhecimento e de incerteza e que os resultados de todos os ensaios sejam disponibilizados publicamente, embora isso fosse indicado a eles em um artigo com bons argumentos do *BMJ* em 1996.<sup>54</sup>

Não nos livraremos de ensaios conduzidos pela indústria por um longo tempo. Nesse ínterim, poderíamos decidir deixar que as autoridades regulatórias selecionem aqueles clínicos que teriam permissão para testar medicamentos, em vez de a indústria escolher os médicos mais disponíveis,<sup>41</sup> que são também aqueles que são mais fáceis de se corromperem e os mais prováveis de guardarem silêncio sobre as manipulações de evidências pela indústria. Os pacientes deveriam saber tudo sobre o dinheiro envolvido em ensaios e em conflitos de interesse dos investigadores. Se os médicos se sentem desconfortáveis com isso, têm algo a esconder, o que torna ainda mais pertinente garantir a transparência. Protocolos e contratos com empresas farmacêuticas deveriam estar disponíveis de forma pública para que todos nós pudéssemos saber se devemos confiar nas instituições. É um fato triste que muitos ainda aceitem cláusulas amordaçantes<sup>56</sup> e também que, quando autores declaram solene e rotineiramente em periódicos que tinham acesso a todos os dados, isso raras vezes seja verdadeiro.<sup>57,58</sup>

Deveria ser exigido por lei que as empresas farmacêuticas entregassem placebos para pesquisa independente a um custo que não fosse mais elevado do que o de fabricação como uma condição para ter um produto no mercado. Também deveria ser obrigatório que as empresas entregassem o medicamento puro, por exemplo na forma de pó, para pesquisa independente. Se as empresas farmacêuticas quiserem fazer parte da sociedade, devem estar dispostas a promover a saúde pública deixando que outros pesquisadores investiguem seus produtos.

Os ensaios atingem seu pleno potencial quando são montados em revisões sistemáticas, e estas sempre deveriam dizer aos leitores quantos ensaios, desfechos e resultados poderiam estar faltando, além de em que medida os ensaios revisados foram patrocinados pelo fabricante. Eis um bom exemplo de uma revisão Cochrane de hipertensão, na qual o resumo em linguagem acessível para pacientes diz:

*A maior parte dos ensaios nesta revisão foi financiada por empresas que fabricam inibidores de ECA e não foram relatados efeitos adversos graves pelos autores de muitos desses ensaios. Isso poderia significar que as empresas farmacêuticas estão retendo achados desfavoráveis relacionados a seus medicamentos ... Prescrever o inibidor de ECA menos caro em doses mais baixas levará à substancial economia de custo e, possivelmente, a uma redução em eventos adversos relacionados à dose.<sup>59</sup>*

Por fim, ensaios de sementeira deveriam ser tornados ilegais, como são atualmente na União Europeia. A diretiva em farmacovigilância (estudos de segurança pós-autorização) foi emendada em 2010 para dizer ‘Não devem ser realizados estudos em que o ato de conduzir o estudo promova o uso de um produto medicinal.’<sup>60</sup>

# AGÊNCIAS REGULADORAS DE MEDICAMENTOS

As agências de medicamentos têm importante responsabilidade por muitas das mortes causadas por fármacos. Aprovam muitos medicamentos perigosos e usam tapeação ao publicarem um número imenso de advertências e precauções, embora saibam bem que isso não funcionam.

*Nunca aceitaríamos se as companhias aéreas se acidentassem diversas vezes por dia o ano todo porque os aviões tornaram-se muito difíceis de serem pilotados.*

Precisamos revolucionar a regulação de medicamentos. As agências de medicamentos precisam basear-se em evidências e compreender que o sistema atual não está funcionando e não pode funcionar. Deveriam rejeitar muito mais medicamentos e exigir dados suficientes de segurança.

## Os desfechos substitutos não deveriam ser aceitos

Forneci, anteriormente<sup>61</sup> e neste livro, muitos exemplos de como os desfechos substitutos podem ser terrivelmente fraudulentos. Os pacientes podem sofrer danos ou morrer mesmo que o desfecho substituto melhore. Os medicamentos para câncer são um exemplo de área de desastre nesse caso. As exigências regulatórias para medicamentos contra câncer são próximas de nada. Muitas vezes, são aprovados com base em estudos de braço único que não conseguem dizer se o medicamento aumenta ou diminui a mortalidade.

Entre 27 indicações diferentes na Europa, das quais 14 eram solicitações novas e 13 eram extensões de aprovações anteriores, a documentação clínica consistia inteiramente em estudos pequenos de braço único em oito casos.<sup>62</sup> O número total de pacientes era pequeno, uma mediana de 238 e, no meio dos casos, eram fornecidos apenas desfechos substitutos, como resposta completa ou parcial do tumor, embora fossem altamente propensos a uma avaliação enviesada, em especial nos estudos de braço único. Isso é muito preocupante porque a maioria dos medicamentos para câncer pode causar tanto redução tumoral como mortalidade aumentada, como por exemplo se for dado em uma dose alta demais. Aqueles estudos de medicamento que relataram sobrevivência encontraram uma diferença mediana de apenas um mês.<sup>62</sup> Outro estudo com 12

medicamentos novos para câncer, aprovados na Europa de 1995 a 2000, mostrou que nenhum deles oferecia qualquer progresso significativo, no entanto um custava 350 vezes mais do que o concorrente.<sup>63</sup>

É ainda pior na FDA, que aprova a maioria dos medicamentos para câncer (68%) com base em desfechos diferentes de sobrevivência. Além disso, 35% dos medicamentos receberam uma licença mesmo sem um único ensaio randomizado.<sup>62</sup>

Com base em dados publicados, calculei que 33 anos de ensaios randomizados em tumores sólidos patrocinados pelo Conselho de Pesquisa Médica do Reino Unido levou a nenhum progresso contra o câncer, em média.<sup>64</sup> Era um material grande, 32 ensaios comparando um tratamento com outro, e 6.500 mortes, e a mortalidade no tratamento novo era a mesma que aquela no tratamento-controle. Outras pesquisas em câncer confirmaram isso; por exemplo, para 57 ensaios de radioterapia, o risco relativo era 1,01,<sup>65</sup> e para 126 experimentações em câncer infantil, a razão de chances era 0,96.<sup>66</sup>

Progresso zero contra o câncer, em média, significa que é muito difícil encontrar novos tratamentos que sejam melhores do que aqueles que já temos. Raras vezes um tratamento novo é melhor e raramente é pior. Enquanto nossas agências de medicamentos não exigirem dados de mortalidade de ensaios randomizados, permitirão que medicamentos prejudiciais sejam introduzidos no mercado sem ninguém saber.

### **Populações de pacientes, comparadores e desfechos relevantes**

Pacientes acima de 65 anos de idade são rotineiramente excluídos de ensaios patrocinados pela indústria<sup>67-69</sup>; por exemplo, apenas 2% dos pacientes em ensaios de AINE tinham 65 anos ou mais,<sup>68</sup> embora esses sejam os pacientes mais prováveis de tomarem medicamentos e de serem prejudicados. A exclusão desses grupos etários também dificulta a detecção de danos causados pelos efeitos combinados de tomar muitos medicamentos (polifarmácia). A European Medicines Agency (EMA) anunciou recentemente esperar que, de agora em diante, a distribuição de idade de pacientes seja representativa em estudos apresentados para autorização de comercialização.<sup>70</sup> Isso é bom mas não é suficiente, pois as empresas farmacêuticas ainda podem escrever em seus protocolos que uma condição para participação é que os pacientes não recebam outros medicamentos além dos experimentais e que não tenham mais de uma doença. Precisamos assegurar que os medicamentos sejam testados em ambientes realistas, o

que não é o caso na atualidade. Uma pesquisa mostrou que doenças comuns eram critério de exclusão em 81% dos ensaios, e pacientes que recebem medicamentos comumente prescritos eram excluídos em 54% dos ensaios.<sup>69</sup> Essas exclusões eram muito mais comuns em ensaios patrocinados pela indústria.

De acordo com a Declaração de Helsinque, um medicamento novo deve ser testado em relação àqueles da melhor intervenção comprovada atual, e o placebo deve ser usado apenas quando não houver tal intervenção ou quando houver razões metodológicas cientificamente sólidas e convincentes para seu uso (p. ex., quando os tratamentos correntes tiverem efeito duvidoso).<sup>71</sup> Portanto, creio que as agências de medicamentos deveriam exigir comparações diretas relevantes em relação a medicamentos comumente usados e, quando o placebo for necessário, exigir que alguns dos ensaios tenham usado placebos ativos para reduzir o risco de aprovar medicamentos inúteis (veja o Cap. 4).<sup>72</sup>

## Segurança

A prática atual, em que os medicamentos são aprovados com base em apenas 500 a 3.000 pacientes<sup>73</sup> em ensaios de curta duração, mesmo quando serão usados por décadas, prepara o terreno para importantes desastres farmacológicos, que são muito caros devido a taxas legais e acordos. Esses custos são mais tarde adicionados ao preço de outros medicamentos.<sup>74</sup>

Com exceção de gêmeos idênticos, as pessoas são geneticamente diferentes, por exemplo na velocidade que metabolizam um medicamento ou na suscetibilidade aos seus efeitos. Espera-se, portanto, que, para a maioria dos medicamentos, algumas pessoas reajam muito mal. Essas reações só podem ser detectadas de forma fidedigna se muitos pacientes forem estudados em ensaios randomizados. Se, por exemplo, um medicamento causar uma insuficiência hepática fatal em um paciente entre 2 mil, mesmo um ensaio com 20 mil pacientes pode não detectá-la (da mesma forma que esperaríamos observar apenas cinco casos de insuficiência hepática nos 10 mil randomizados para o medicamento novo, podemos não encontrar nenhuma). Se esse medicamento for um analgésico a ser usado, digamos, em 50 milhões de pessoas, 25 mil delas morrerão de insuficiência hepática embora não necessitem do medicamento, pois há muitos outros analgésicos.

Isso não acontecerá na prática, é claro. O medicamento seria retirado muito antes dos 25 mil casos de insuficiência hepática, porém se fosse um aumento em ataques cardíacos, poderíamos nunca ter descoberto, pois muitos terão um ataque cardíaco de qualquer maneira.

As agências de medicamentos devem exigir números muito maiores de pacientes tratados antes que tomem qualquer decisão e também devem exigir ensaios que durem vários anos, se o medicamento precisar ser tomado durante anos, pois os danos demoram até se desenvolverem, como nos casos em que o medicamento causa câncer. A desculpa-padrão de que demoraria muito inserir medicamentos novos valiosos no mercado se as exigências fossem estritas não se confirma. O período de anos entre um medicamento muito proeminente e o fato de que os medicamentos são a terceira causa mais comum de morte diz mais do que o suficiente sobre o sistema atual.

Se os estudos pós-comercialização são necessários devido a preocupações remanescentes com segurança, é essencial que sejam conduzidos e autorizados, como parte da aprovação reguladora, por investigadores independentes. As empresas têm todas as razões do mundo para cegarem-se ao conduzir estudos ruins, não os relatarem ou até mesmo não os realizarem.

### **Todos os dados clínicos devem estar publicamente disponíveis**

É um equívoco terrível que uma empresa possa ser proprietária de dados de ensaios clínicos. De acordo com a ouvidoria europeia, dados e resultados pertencem à sociedade, por razões óbvias. Os pacientes não se oferecem para ensaios e correm um risco pessoal para beneficiar os acionistas de determinada empresa. Fazem-no para contribuir para a ciência e ajudar a melhorar tratamentos de futuros pacientes. Se aceitarmos que as empresas possam reivindicar a posse dos dados experimentais, aceitamos também que seja legítimo explorar pacientes para benefício comercial. Obviamente isso não é legítimo e violaria a Declaração de Helsinque.<sup>71</sup> Portanto, deveríamos forçar as empresas a disponibilizarem todos seus dados experimentais, inclusive dados brutos tornados anônimos em programas estatísticos, o que a EMA pretende fazer para medicamentos novos (veja o Cap. 11).

Também deveríamos realizar um esforço, por exemplo, ao decidir não recomendar medicamentos ou não adquiri-los até que todos os dados tenham sido disponibilizados.

A legislação britânica possibilita ingressar com uma ação judicial sem aviso para retardar a aprovação de medicamentos pendentes da empresa, ou até mesmo retirar um medicamento introduzido no mercado se a empresa recusar-se a fornecer todos os dados. A confiscação das patentes da empresa é outra penalidade que está sob consideração. Se uma empresa abusa de uma patente ao comercializar um medicamento para uma finalidade que não tenha sido aprovada ou testada, por que deveria então continuar a se beneficiar da exclusividade?<sup>75</sup>

As agências da avaliação de tecnologias em saúde deveriam seguir a orientação da agência alemã IQWiG e recusar-se a avaliar um medicamento a menos que todos os dados de todos os ensaios sejam fornecidos sem qualquer restrição sobre confidencialidade, de modo que o público também consiga examinar os dados.

Como foi sugerido pela agência dinamarquesa de medicamentos,<sup>76</sup> deveria haver acesso público completo a todos os documentos em agências de medicamentos, inclusive dados de estudos toxicológicos.<sup>49</sup> As empresas farmacêuticas deveriam ser exigidas a submeterem toda a documentação em formatos facilmente pesquisáveis, como arquivos em pdf com reconhecimento de texto; as agências deveriam conferir se os arquivos estão completos e incluir todos os documentos listados nos índices; e os arquivos deveriam ser publicamente disponibilizados. A legislação dos EUA de 2007 assegurava que o banco de dados em [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) fosse expandido para incluir todos os ensaios de fase 2 e ensaios subsequentes e que a informação dos resultados fosse adicionada depois de o produto ser aprovado para *marketing*.<sup>77</sup> Entretanto, a restrição a medicamentos introduzidos no mercado precisa ser eliminada, pois danos desconhecidos de um medicamento poderiam levar a experimentações desnecessárias e danos adicionais de medicamentos semelhantes no futuro. Vale a pena lembrar-nos dos seis voluntários saudáveis no Reino Unido que quase morreram em um ensaio de fase 1.<sup>78</sup>

Acima de tudo, não deveria haver qualquer edição, o que exigirá mudanças em algumas legislações nacionais. Não deveríamos aceitar receber documentos de agências de medicamentos que são tão pesadamente censuradas que parecem mais documentos da inteligência militar do que estudos de medicamentos<sup>79</sup> e nos quais todos os danos foram eliminados, o que vivenciamos quando recebemos relatórios de estudo de uma pílula para emagrecer da agência dinamarquesa de medicamentos e sobre

inibidores seletivos de recaptção da serotonina (ISRSs) da agência holandesa. Um problema adicional é que a edição é arbitrária. Sidney Wolfe, diretor do Grupo de Pesquisa em Saúde do *Public Citizen*, disse: ‘Nunca consegui qualquer tipo de protocolo para o qual [funcionários da FDA] são instruídos a editar, mas em geral editam muito mais do que deveriam.’<sup>79</sup> Ele acrescentou que ‘Naturalmente, é um beco sem saída, porque se você não souber o que eles estão editando, não pode discutir que não deveria ter sido editado.’ Alastair Wood, chefe do comitê consultivo da FDA sobre segurança de inibidores de COX-2, insistia que não há razão para editar dados de ensaios clínicos. Absurdamente, sem saber qual informação está sendo retida ou as regras orientando a edição, o conceito de o quê é considerado um segredo comercial parece ser ele mesmo um segredo comercial.

Também precisamos de leis exigindo que as empresas revelem todo o conhecimento sobre seus medicamentos e dados de pesquisa,<sup>80</sup> e não apenas permitindo que as agências de medicamentos publiquem o que sabem. Atualmente, as empresas podem deixar de revelar qualquer coisa, mesmo quando sabem que seus medicamentos são prejudiciais.

### Conflitos de interesse

As agências de medicamentos deveriam ter financiamento público, pois as taxas de utilização criam concorrência entre as agências para serem as mais rápidas e também as menos críticas. Por exemplo, era um objetivo no contrato entre a agência dinamarquesa de medicamentos e o Ministério da Saúde ser mais atraente à indústria do que outras agências.<sup>81</sup> Drummond Rennie acredita que as taxas de utilização são muito corruptoras e que ‘é absurdo imaginar que a FDA possa verdadeiramente ter trabalhado para o interesse público se continuava a ser paga para não fazê-lo.’<sup>13</sup>

As divisões em agências de medicamentos que lidam com os danos que os mesmos causam deveriam ser separadas das divisões que os aprovam e deveriam ter sua própria autoridade, permitindo que removesses medicamentos do mercado. De acordo com a legislação de administração pública, uma pessoa ou um órgão nunca deve chegar a um cargo em que avalie a si mesma. Por essa razão apenas, fica claro que as duas funções precisam ser separadas. Alastair Wood, cuja nomeação como novo comissário da FDA foi removida na última hora porque enfatizou demais a segurança de

medicamentos (veja o Cap. 10), observou que ‘Quando um avião se acidenta, a investigação não é realizada pela [companhia aérea] e os controladores de tráfego aéreo. Conseguimos outras pessoas para fazê-lo.’<sup>82</sup> A agência dinamarquesa de medicamentos compreende isso e separou as duas funções,<sup>83</sup> mas a FDA não o fará.

Como nossos medicamentos nos matam, as agências de medicamentos deveriam ser avaliadas em termos de como lidam com questões de segurança. Atualmente, entretanto, a ênfase está na velocidade na qual medicamentos novos estão sendo aprovados,<sup>1,84</sup> com salários baseados em desempenho para os executivos de alto escalão, como na agência de medicamentos da Dinamarca.<sup>81</sup> Esse incentivo não é apenas perverso; também é letal.

### Rotulagem de medicamentos

Se os clientes das agências de medicamentos fossem as pessoas, e não a indústria, a embalagem de medicamentos pareceria muito diferente, um pouco desse jeito (inspirado pelo epidemiologista Jerry Avorn):<sup>67</sup>

Este medicamento novo não demonstrou ser nada melhor do que os medicamentos atualmente disponíveis e sabemos muito menos sobre seus danos, inclusive os letais, do que em relação aos medicamentos antigos. Não há qualquer evidência de que seu preço mais elevado seja acompanhado por qualquer vantagem terapêutica. Em geral, é mais seguro utilizar um medicamento antigo, pois muitos medicamentos novos são depois retirados do mercado devido a problemas de segurança.

Os pacientes deveriam ser informados sobre o que o medicamento faz, com números que possam compreender tanto os benefícios como os danos. Pesquisadores de Dartmouth mostraram que se os fatos são relatados aos pacientes, eles são muito melhores ao escolher o melhor medicamento e ao saber qual é o efeito.<sup>85</sup> Se as pessoas soubessem que o efeito de um comprimido para dormir é fazê-las adormecer 15 minutos mais rápido<sup>86</sup> e que poderia deixá-las tontas e sonolentas no dia seguinte, poderiam ter menos interesse em ingeri-lo e, se também soubessem que o efeito desapareceria em duas semanas se tomassem todas as noites, haveria poucos usuários de longa duração. Os pesquisadores de Dartmouth convenceram o Comitê Consultivo sobre Comunicação de Risco da FDA a adotarem suas sugestões. Entretanto, depois de ter pensado sobre

isso durante um ano, o Departamento de Saúde e Serviços Humanos anunciou que precisaria de pelo menos três anos a mais para tomar uma decisão.<sup>87</sup> Claro que sim. Uma iniciativa que indiscutivelmente ajuda os pacientes a escolherem de forma muito mais racional entre medicamentos distintos, ou até mesmo a dizerem não a eles, é quase como um ataque ao Estado, pois poderia levar à perda de rendimento para a indústria farmacêutica.

# COMITÊS DE ELABORAÇÃO DE LISTAS DE MEDICAMENTOS SOB PRESCRIÇÃO E DE DIRETRIZES CLÍNICAS

Médicos com vínculos financeiros com empresas farmacêuticas não deveriam atuar em comitês de medicamentos ou de diretrizes, seja em agências de medicamentos, hospitais, sociedades de especialistas ou outros.<sup>88,89</sup> Um argumento persistente apresentado por médicos com conflito e por aqueles que mantêm os vínculos é que as melhores pessoas produzirão as melhores decisões e diretrizes e que se espera que as melhores pessoas colaborem com a indústria para benefício mútuo. Esse argumento é engraçado, porque obviamente está incorreto. Conforme foi explicado no Capítulo 9, as pessoas na folha de pagamento da indústria tendem a ser irracionais em suas opiniões sobre medicamentos e tendem a preferir medicamentos caros, nada melhores do que as alternativas mais baratas. Ainda pior, quando se descobre que medicamentos extensamente usados são prejudiciais, esses *experts* sempre são os últimos a emitirem recomendações contra eles. Encontram todo tipo de desculpa para não aceitarem as novas evidências, não importa sua robustez.

Isso ficou muito claro, por exemplo, quando foi demonstrado que hormônios oferecidos a mulheres em perimenopausa são prejudiciais.<sup>90,91</sup> Documentos judiciais revelados mostram que a Wyeth tinha um programa de artigos de revisão escritos por autores-fantasma que elogiava os hormônios como bons para todo tipo de coisa e que foram publicados em periódicos de alto impacto, como *Archives of Internal Medicine*, com autores *experts* que tinham feito pouco ou nada para serem qualificados como autores.<sup>92,93</sup> Nenhum dos artigos foi editado, embora fossem altamente fraudulentos. Eis alguns exemplos de títulos:

- *Existe associação entre a terapia de reposição hormonal e câncer de mama?* (sim, causa câncer de mama)
- *O papel da terapia de reposição hormonal na prevenção de doença cardíaca pós-menopausa* (não existe nenhum, pois os hormônios causam a doença cardíaca)

- *O papel da terapia de reposição hormonal na prevenção da doença de Alzheimer* (não existe nenhum, pois os hormônios aumentam o risco de ter a doença).

A negação de danos por especialistas é abundante, inclusive em áreas não farmacológicas, por exemplo quando ficou claro que o rastreamento por mamografia tinha benefícios duvidosos, visto que leva a danos tremendos em termos de sobrediagnóstico e sobretratamento de mulheres saudáveis.<sup>94</sup>

As pessoas que nos orientam precisam ser guiadas por dados, e não por contrato. Os médicos com conflitos de interesse financeiro não são os melhores; não são nem mesmo os segundos melhores. Os melhores são aqueles metodólogos capacitados com algum conhecimento sobre a área em questão, pois podem – e estão dispostos a – encontrar falhas na documentação científica. Os segundos melhores são metodólogos capacitados. Os terceiros melhores poderiam ser aqueles especialistas na folha de pagamento da indústria que também são metodólogos capacitados.

Muitas pessoas – em especial aqueles médicos que recebem dinheiro – pensam que declarações sobre conflitos de interesse irão, por alguma mágica, fazer o problema desaparecer, porém, como Sheldon Krinsky observou, ‘não deveríamos permitir que um juiz ... tivesse equidade em uma prisão com fins lucrativos, mesmo que o juiz revelasse a intenção de lucro’.<sup>95</sup> Tampouco aceitaríamos um processo judicial em que o juiz foi pago por uma das corporações litigantes.<sup>36</sup> Os médicos são os defensores de seus pacientes e sua primeira responsabilidade é assegurar que não sejam prejudicados, conforme está expresso no juramento hipocrático: primeiramente, não cause qualquer dano. Portanto, é inaceitável que os médicos não concordem com um processo judicial em que o juiz seja pago por um dos lados, mas aceitem de bom grado serem remunerados pela indústria farmacêutica. Os médicos sofrem desse *delirium* a tal ponto que parece uma psicose coletiva. Quando dou aulas sobre isso, às vezes provooco meus colegas em uma tentativa desesperada de acordá-los:

O juiz Smith atua em um processo judicial contra a *Cosa Nostra* e, antes de começar, ele declara que:

- recebeu de Silvio Berlusconi subvenções para viagens

- está no Comitê Consultivo de *Abutres Solitários Inclementes*
- recebeu fundos de *Traficantes de Drogas Intl.*
- recebeu da Camorra subvenções educacionais irrestritas
- participa do gabinete do porta-voz de *Assassinatos Inc.*

O crime organizado não mata muitas pessoas se formos compará-lo com o que a indústria farmacêutica sabidamente faz, então por que aceitar dinheiro da indústria se você não está disposto a aceitá-lo do crime organizado? De acordo com o eticista médico Carl Elliott, ‘A revelação é um ritual vazio projetado para aliviar as consciências de acadêmicos incapazes de desmamar da folha de pagamentos da indústria.’<sup>96</sup> Os médicos estão tentando desesperadamente manter a revelação de seus conflitos porque isso permite que tenham seu bolo e o comam também.<sup>14</sup> Deveriam perguntar a si mesmos se estariam dispostos a ter seus arranjos conhecidos pelo público em geral e, em caso positivo, deveriam ficar felizes ao compartilharem a informação com seus pacientes em sua sala de espera,<sup>56</sup> em especial porque os médicos acreditam ser imunes aos favores da indústria.

De acordo com a legislação da administração pública, não se pode aceitar que especialistas em comitês consultivos em agências de medicamentos sejam consultores remunerados dos fabricantes, e isso de fato contraria o raciocínio de que a maioria desses especialistas está na folha de pagamento da indústria.<sup>1,14,38,97</sup> Também é inaceitável que aqueles que, em comitês de elaboração de listas de medicamentos sob prescrição ou de elaboração de diretrizes, recomendam quais medicamentos usem e recebam dinheiro da indústria.<sup>2</sup> Muitas vezes, essas pessoas driblam o problema ao escondê-lo. Estudamos 45 diretrizes dinamarquesas de 14 sociedades de especialistas de 2010 a 2012 e descobrimos que 43 delas (96%) tinham um ou mais autores com conflito de interesse, mas apenas uma diretriz divulgou qualquer conflito de interesse.<sup>98</sup> Em torno de metade dos autores tinha ligações com empresas farmacêuticas.

O Instituto de Medicina dos EUA publicou um relatório sobre conflitos de interesse em 2009 que solicitava a exclusão de pessoas com conflitos de interesse de painéis de elaboração de diretrizes e a proibição de financiamento de diretrizes pela indústria.<sup>99</sup> Se, em casos excepcionais, for impossível encontrar *experts* que não tenham conflitos, essas pessoas deveriam ser excluídas de deliberar, redigir ou votar recomendações

específicas. Eu defenderia a ausência de abertura de ‘caso excepcional’. Qualquer brecha econômica oferecida aos médicos sempre tende a tornar-se muito larga. Além disso, como é considerado de muito prestígio estar em comitês de diretrizes, deveria ser fácil exigir que os candidatos comessem a se livrar de seus arranjos financeiros com a indústria. Por fim, cerca de um terço dos docentes universitários dos EUA não colaboram com a indústria,<sup>100</sup> então qual é o problema? Escolha-os.

Na França, os médicos da organização sem fins lucrativos *Formindep (Formation Indépendante)* acusaram que as diretrizes publicadas pela Autoridade de Saúde francesa deveriam ser retiradas porque infringem a legislação nacional sobre conflitos de interesses e as próprias regras internas da agência.<sup>101</sup> A autoridade recusou, embora, por exemplo, os presidentes dos grupos de trabalho sobre diabetes do tipo 2 e doença de Alzheimer tivessem importantes conflitos financeiros. A *Formindep* foi à justiça e o tribunal administrativo mais alto da França deliberou que as diretrizes deveriam ser retiradas de forma imediata devido ao viés em potencial e aos conflitos de interesse não declarados entre seus autores. Considero isso uma grande vitória para o bom-senso, que enfrenta tanta resistência na atenção à saúde.

## MARKETING DE MEDICAMENTOS

Não há qualquer necessidade de *marketing* para medicamentos, pois os produtos deveriam falar por si. A publicidade de medicamentos é tão prejudicial quanto a de tabaco e deveria ser banida da mesma forma que a publicidade do tabaco. Seria uma vitória para a saúde pública se não houvesse mais qualquer anúncio para medicamentos, nenhum vendedor, nenhum ensaio de semeadura nem qualquer ‘educação’ patrocinada pela indústria. Tente imaginar que mundo seria. As pessoas seriam muito mais saudáveis e ricas.

Possivelmente nunca chegaremos lá, mas podemos progredir dentro do sistema que temos. Deveria ser um crime as empresas e os médicos participarem de ensaios de semeadura e outros estudos sem valor científico, pois é uma forma de suborno, e as sanções não deveriam ser restritas a multas, mas deveriam também envolver um período de quarentena em que os médicos e as empresas fossem proibidos de fazer pesquisas clínicas. As agências de medicamentos – e os comitês de ética em pesquisa, caso os estudos sejam submetidos a eles – atualmente não reprovam estudos como esses, mas deveriam fazê-lo.

As empresas farmacêuticas deveriam ser proibidas de financiar educação médica continuada,<sup>89</sup> pela finalidade de vender medicamentos e por ser prejudicial.<sup>1</sup> Os palestrantes deveriam declarar seus conflitos de interesse e o volume de seus honorários e de outros benefícios, de todos os eventos patrocinados pela empresa nos últimos três anos. Se fosse obrigatório listar isso no programa antecipado, haveria menos participantes e menos eventos, pois seria fácil identificar as ‘prostitutas da educação’ que estão dispostas a dizer qualquer coisa por dinheiro.

As multas por publicidade ilegal deveriam ser pesadas o suficiente para terem um efeito preventivo. Se as multas por sonegar o fisco fossem muito menores do que o lucro proveniente do logro, haveria poucos incentivos para declarações honestas. Os contribuintes dinamarqueses são multados em três vezes a quantia que sonegaram, embora a sonegação não prejudique diretamente outras pessoas, como os medicamentos. Em 1979, um projeto de lei nos EUA permitiria que os juízes multassem os réus em duas vezes a perda ou ganho resultante de seus crimes, mas o Senador Edward Kennedy suprimiu isso do projeto de lei após sofrer pressão de corporações.<sup>102</sup>

Precisamos de legislação que assegure que tanto os ganhos das empresas como dos altos executivos que são baseados em crimes sejam multados em pelo menos três vezes o ganho oriundo dos crimes. Atualmente, as empresas encaram até mesmo as grandes multas nos EUA como um custo de *marketing*. Para deter o mau comportamento, as multas precisariam ser tão grandes que as empresas se arriscariam a entrar em falência, mas isso é improvável de acontecer. As maiores empresas ganham tanto dinheiro em seu país que os governos não ousariam correr esse risco. Em 2010, as 10 maiores empresas venderam medicamentos por 303 bilhões de dólares,<sup>103</sup> o que é mais do que o produto interno bruto para todos os países do mundo, exceto os 34 mais ricos.<sup>104</sup> A legislação federal dos EUA requer que qualquer empresa considerada culpada por fraude de *marketing* possa ser automaticamente excluída do Medicare e do Medicaid, mas os procuradores do governo decidiram que essa exclusão levaria ao colapso da ‘grande demais para fracassar’ Pfizer.<sup>105</sup> A exclusão dos programas Medicare e Medicaid ocorreu apenas em um punhado de casos e raramente em um caso que envolvesse uma empresa farmacêutica importante.<sup>106</sup>

Dessa forma, a indústria farmacêutica assemelha-se a outros tipos de crime organizado, que em alguns países ou cidades adquiriram tanta influência na sociedade que se tornaram ‘grandes demais para fracassar’. Outra semelhança está relacionada ao comportamento no alto escalão. Tanto no crime organizado como nas grandes empresas farmacêuticas, a alta hierarquia prefere manter-se ignorante a respeito dos detalhes incômodos do negócio, contanto que o trabalho sujo seja feito e assegure um fluxo copioso de dinheiro.<sup>102</sup>

Para trazer os crimes à tona também fora dos EUA, precisamos de leis que protejam os delatores e assegurem que tenham uma proporção justa das multas. As multas do tamanho daquelas nos EUA garantiriam que fosse custo-efetivo investigar os crimes e levá-los ao tribunal também em outros países. O Departamento de Justiça dos EUA estimou que os processos geram mais de 15 dólares em recuperação para cada 1 dólar gasto.<sup>106</sup>

Precisamos evitar a situação em que, ao realizar acordos em acusações de crimes, as empresas farmacêuticas possam fingir que são inocentes, reivindicando que não foram condenadas por um crime.<sup>106,107</sup> Ao evitarem um veredicto, as empresas

conseguem a vantagem de que não haja precedente algum na próxima vez em que forem atacadas.

Os executivos de alto escalão deveriam ser pessoalmente responsabilizados pelos crimes, assim teriam que prestar atenção ao risco de irem para a cadeia quando pensarem em realizar ou concordar com crimes, e precisamos de sentenças de prisão como impedimentos. Foram feitas acusações de homicídio involuntário contra a Grünenthal, fabricante de talidomida, porque a empresa tinha retido dados sobre os horrorosos danos desse medicamento.<sup>39,108</sup> Essas acusações poderiam ser feitas contra aqueles que, por pesquisas ou *marketing* fraudulentos, ou retenção de dados sobre danos letais de medicamentos, causam a morte de pacientes, sejam eles empregados da indústria, de agências de medicamentos ou outra. Se alguém matar um pedestre em um cruzamento na rua por dirigir de maneira imprudente, vai para a prisão. Não há dúvida alguma disso. Compare com os executivos de alto escalão da indústria que matam muitas pessoas por meio de negligência imprudente e deliberada. A única coisa que lhes acontece é que ficam ricos. Precisamos processar os criminosos corporativos com pelo menos tanto vigor quanto os criminosos tradicionais e, se o fizermos, poderia haver mais criminosos de colarinho branco na cadeia do que outros tipos de bandidos.<sup>39</sup> A indústria já está preparada para isso, pois algumas empresas mantêm a função de ‘vice-presidente responsável por ir preso’. Isso, entretanto, não pode fornecer imunidade ao CEO, já que indiscutivelmente a ética corporativa é determinada por essa pessoa.<sup>39</sup>

Em alguns países, como os EUA, as empresas farmacêuticas podem adquirir dados de prescrição que lhes permitem espionar médicos.<sup>12</sup> Isso é altamente antiético, pois convida de maneira muito óbvia à corrupção por meio de ‘recompensas’ para prescritores em grande volume. Deve ser banido.

## MÉDICOS E SUAS ORGANIZAÇÕES

As organizações de médicos deveriam declarar que o ato de os médicos participarem de reuniões ou eventos educativos patrocinados pela indústria, aceitarem visitas de vendedores de medicamento ou aceitarem doações da indústria, inclusive viagens gratuitas e amostra grátis de medicamentos (cuja entrega deveria ser proibida por lei) vai contra os interesses dos pacientes, pois isso tem claras consequências negativas para os mesmos.<sup>2,14,29,39,67,88,109-114</sup> Algumas universidades e hospitais introduziram políticas que impedem que isso ocorra,<sup>115</sup> e durante muitos anos a Associação Médica Dinamarquesa recusou-se a oferecer ‘educação’ patrocinada pela indústria aos seus membros.

Os médicos estão desaprendendo seus maus hábitos, embora vagarosamente. Um estudo de 105 residentes em um programa de residência em medicina interna em uma universidade mostrou que 61% acreditavam que o contato com a indústria não influenciava sua própria prescrição, enquanto apenas 16% acreditavam que outros médicos eram, similarmente, não afetados.<sup>116</sup> Jerome Kassirer considera um dos maiores escândalos de nossa época o fato de os médicos não estarem nos mesmos padrões éticos dos jornalistas, advogados e outros profissionais.<sup>14</sup> Os médicos deveriam respeitar as mesmas regras aplicadas aos jornalistas. Uma jornalista que redige comunicados de imprensa para a Pfizer para suplementar sua renda não terá permissão para escrever uma história para o *New York Times* sobre medicamentos novos para tratamento de impotência.<sup>117</sup> Por que temos aceitado que essa regra não seja aplicada aos médicos de alguma maneira? A relação dos médicos com a indústria farmacêutica não respeita nem mesmo os critérios para degustação de vinhos no *Wall Street Journal*,<sup>14</sup> embora a escolha de medicamentos pelos médicos, ou de nenhum medicamento, seja muito mais importante para a saúde das pessoas do que o tipo de vinho que bebem: ‘Não aceitamos vinhos gratuitos, viagens gratuitas nem refeições gratuitas ... Provamos vinhos com cegamento, a menos que seja observado que foi de outra maneira. Acreditamos que os vinhos devem falar por si.’ O mesmo vale para os medicamentos!

Os médicos iludem-se de que suas relações financeiras com a indústria podem ser administradas, e foram construídas diversas diretrizes tolas – chamadas de éticas –, que

com frequência falam sobre alguma quantia de dinheiro abaixo da qual não haveria nenhum problema. Isso é racionalização egoísta.<sup>117</sup> As relações não podem ser administradas; deveriam ser evitadas. Naturalmente, é necessário algum tipo de contato com a indústria, por exemplo em relação à condução de ensaios importantes, mas a reação automática de que isso deve envolver o intercâmbio de benefícios financeiros é muito errada. Da mesma maneira, se um médico estiver desesperado para sentar-se no comitê consultivo de uma empresa ou para oferecer boas orientações de outras maneiras, isso pode ser feito de forma gratuita. *É preciso haver duas pessoas para dançar um tango e o que precisamos acima de qualquer outra coisa é que os médicos se mantenham limpos e digam não ao dinheiro.* Deveria ser ilegal em todos os países, como é na Dinamarca, que um médico ajude uma empresa em seu *marketing*, embora seja isso que muitos médicos fazem na verdade quando prestam consultoria para a indústria, sentam-se em um comitê consultivo ou ‘educam’, também na Dinamarca.

Temos um longo caminho a percorrer. Uma pesquisa nos EUA descobriu que impressionantes 94% de uma grande diversidade de médicos tinham interagido com a indústria farmacêutica durante o último ano.<sup>118</sup> A maioria dessas interações envolvia o recebimento de alimentação no local de trabalho (83%) e amostras de medicamentos (78%), além de 28% terem sido remunerados por consultoria, aulas ou por pacientes registrados em estudos. Provavelmente, essas interações estão subestimadas, pois o viés de deseabilidade social pode ter causado nas pessoas um sub-relato do que poderia ser encarado como negativo, e a pesquisa não era anônima.

Quando a *American Medical Association* lançou, em 2001, uma campanha para convencer os médicos a não aceitarem presentes da indústria, a campanha foi financiada pela Eli Lilly, Bayer, GlaxoSmithKline, AstraZeneca, Merck, Pfizer e Wyeth-Ayerst,<sup>14</sup> o que inclui algumas das piores empresas no planeta, cujas ações cruéis levaram à morte de milhares de pacientes.

A própria Associação continuava a aceitar presentes. Quando, em 2009, o senador norte-americano Charles Grassley solicitou informações financeiras de 33 associações e grupos profissionais que conduzem pesquisas ou promovem conscientização sobre doenças, a *American Medical Association* relatou que 16 empresas farmacêuticas, de dispositivos médico-cirúrgicos e de comunicação, doaram quase 5 milhões de dólares em 2007 para programas de ‘educação médica continuada’ e ‘conferências de

comunicação'.<sup>119</sup> Não respondeu a nenhuma consulta do BMJ a respeito de problemas. Os fabricantes forneciam mais da metade do financiamento total da Sociedade Norte-Americana da Coluna Vertebral e quase a metade do financiamento da Heart Rhythm Society e da American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Jerome Kassirer recebeu muitos exemplos notórios de prostituição acadêmica em sociedades de especialistas.<sup>14</sup>

### Subvenções não educacionais restritas

Existe uma forma difundida de 'colaboração' entre a academia e a indústria que não requer aprovação de uma autoridade. Essa 'colaboração' recebe várias denominações e aqui está um exemplo. Um artigo de 2007 pesquisando junto a chefes de departamento de medicina e psiquiatria norte-americanos relatou que 67% deles haviam recebido recursos discricionários da indústria no último ano.<sup>120</sup> É provável que isso esteja subestimado, pois o levantamento não era anônimo. As doações aos chefes de departamento e outros tomadores de decisão são às vezes denominadas de *subvenções educacionais irrestritas*, embora – como uma pessoa sagaz disse uma vez – na realidade sejam subvenções não educacionais restritas, pois sua finalidade é comprar os médicos.<sup>39</sup> Em um caso, uma subvenção como essa foi usada para pagar pela piscina de um médico.<sup>16</sup>

A indústria tem muito cuidado ao gastar o dinheiro dos acionistas e, se fornecer algum, não é uma súbita explosão de altruísmo, e sim porque espera mais em retorno do que gastou. A finalidade de recursos discricionários, que o departamento pode usar para pesquisa, educação ou o que for considerado relevante por seu chefe, é comprar a lealdade, e funciona. Os chefes de departamento sabem bem demais que, se começarem a usar genéricos baratos em vez de produtos caros do doador, a torrente de recursos secará. A indústria sabe que se alguém no departamento encontrar danos graves com um dos medicamentos da empresa, o chefe do departamento será mais tentado a proteger o medicamento do que o delator. É inacreditável que os médicos não consigam enxergar que a aceitação de dinheiro 'sem compromisso' é corrupção. Creio que todo mundo consegue. As instituições acadêmicas não deveriam aceitar apoio financeiro da indústria.<sup>39,97,121</sup>

Estamos nos movimentando na direção certa, mas lenta e timidamente demais. Em 2009, a Association of American Medical Colleges conclamou todas as escolas de medicina e hospitais de ensino a adotarem políticas proibindo que médicos, docentes ou funcionários, residentes e estudantes aceitem qualquer presente da indústria, incluindo alimentação fornecida pela indústria e refeições não relacionadas a programas de educação médica continuada acreditada.<sup>122</sup> No mesmo ano, o Instituto de Medicina dos EUA deu um passo adiante. Sugeriu que os médicos deveriam recusar todos os presentes da indústria, incluindo refeições; que a promoção de produto entre médicos por empresas farmacêuticas e de equipamentos deveria ser praticamente eliminada; que os médicos deveriam recusar-se a participar de atividades e publicações em que os conteúdos são controlados pela indústria e que profissionais com conflitos de interesse não deveriam participar na elaboração de diretrizes de prática.<sup>123</sup>

Em 2012, a American Medical Association finalmente modificou sua posição pró-indústria e anunciou que, ‘quando for possível’, as atividades do Eisenhower Medical Center (EMC) deveriam ser desenvolvidas sem apoio da indústria e sem a participação de professores planejadores de programas que tivessem interesses financeiros no assunto em questão.<sup>124</sup> A etapa seguinte será fechar a tola brecha que é uma carta branca para ‘negócio é negócio’. *Sempre* é possível evitar a influência da indústria.

Atualmente, temos uma cultura entre os médicos de que aceitar a generosidade e a ‘autoria’ de artigos falhos da indústria não é um impedimento para a carreira; de fato, parece impulsionar a carreira das pessoas, pois gera muito mais publicações e eles se transformam em palestrantes conhecidos. Precisamos reverter essa cultura para um ostracismo profissional, de modo que alguém assim não mostre mais sua cara em lugares onde seus colegas acadêmicos se reunirem.<sup>117</sup> Artigos elaborados por autores-fantasma deveriam ser encarados como fraude científica, e os autores honorários deveriam ser tratados como estudantes que assinam seu nome em artigos comprados na *Internet*.<sup>96</sup> Deveria haver multas substanciais por ocultação de autoria-fantasma, pois corrói a confiança que é tão fundamental na publicação médica. É necessário haver legislação para responsabilizar os médicos quando contribuem para o *marketing* ilegal com consequências prejudiciais aos pacientes – seja sendo ‘autores’ de artigos

elaborados por autores-fantasma, seja por outras maneiras – inclusive a possibilidade de ser desligado do conselho de medicina.

Os médicos deveriam recusar recompensas da indústria farmacêutica e as sociedades de especialistas não deveriam oferecê-las. A Sociedade de Microbiologia Clínica da Dinamarca concedeu um Prêmio Wyeth durante por muitos anos, no valor de 1.300 euros, mas decidiu parar e pagar ela mesma pela premiação por meio das taxas de afiliação. Essa é a maneira correta de agir. Todos os países deveriam ter registros da colaboração de médicos com a indústria acessíveis publicamente, detalhando as quantias financeiras e outros benefícios. Não há desinfetante igual à luz do sol e, nos EUA, o Physician Payments Sunshine Act exige que os fabricantes farmacêuticos, de equipamentos médicos, biológicos e suprimentos médicos relatem ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos os pagamentos acima de 10 dólares a médicos e hospitais de ensino.<sup>125</sup> A legislação exige relato de opções de ações, *royalties*, taxas de consultoria, honorários, educação, subvenções de pesquisa, refeições, presentes, diversão e viagens. A base de dados fornece informações sobre os médicos que recebem o pagamento, seu endereço, data do pagamento e medicamento ou dispositivo que o médico ajudou a promover. Haverá penalidades duras para os lapsos inadvertidos (até 150 mil dólares anuais por falta de relato) e para a não revelação intencional (até 1 milhão de dólares anuais).

Um dos piores tipos de prostituição acadêmica é quando os médicos contatam políticos e fingem que são *experts* independentes quando, na realidade, são mercenários. Nossas sociedades embasadas na confiança e nossos políticos não podem governar nossos países de maneira prudente quando estão sendo enganados. Compreensivelmente, ficam muito incomodadas quando descobrem casualmente que foram enganadas.<sup>126</sup>

Por fim, mas não menos importante, os médicos e suas organizações deveriam considerar com cuidado se acham eticamente aceitável receber dinheiro que foi em parte ganho por crimes que prejudicaram seus pacientes. Conforme foi observado no Capítulo 3 e em outros, muitos crimes seriam impossíveis de serem cometidos se os médicos não estivessem dispostos a participar deles.

## PACIENTES E SUAS ORGANIZAÇÕES

As organizações de pacientes têm os mesmos problemas que as organizações de médicos. Muitas vezes, são patrocinadas pela indústria e, com frequência, apoiam as metas de *marketing* da indústria em vez de cuidar dos interesses dos pacientes. As organizações de pacientes não fizeram absolutamente nada para interromper o abuso flagrante de pacientes em ensaios patrocinados pela indústria.<sup>56</sup> Muitos ensaios clínicos são antiéticos porque os pacientes não sabem que não contribuem para a ciência, mas apenas para a renda da empresa patrocinadora e porque muitos ensaios ou resultados nunca são publicados. De acordo com a Declaração de Helsinque, ‘Os autores têm o dever de disponibilizar publicamente os resultados de suas pesquisas sobre sujeitos humanos e são responsáveis pela integralidade e exatidão de seus relatórios.’<sup>71</sup> Quando você alguma vez viu uma organização de pacientes ser repreendida por não fazer isso?

Outro exemplo do total fracasso das organizações de pacientes é que, muitas vezes, reclamam ruidosamente quando órgãos nacionais decidiram que um medicamento é caro demais para ser usado em comparação com o que deve oferecer, enquanto nunca ouvi falar de qualquer organização de pacientes reclamar de que o preço era elevado demais e que a empresa farmacêutica deveria reduzi-lo. Parece ser um círculo vicioso: muito do que pagamos por medicamentos vão para *marketing*, o que inclui o apoio a grupos de pacientes e *experts* médicos, que em troca insistem que deveríamos pagar preços muito elevados por esses medicamentos, solapando organizações independentes como o National Institute for Health and Care Excellence (NICE), que oferece orientações aos nossos governos sobre quais medicamentos usar.<sup>56</sup>

As organizações de pacientes deveriam advertir seus membros a não obterem informações junto a empresas farmacêuticas ou *websites* financiados por elas. As empresas descobriram que podem driblar a lei que proíbe a propaganda direta ao consumidor ao venderem doenças em vez de medicamentos. Isso é muito lucrativo<sup>2</sup> e uma quantidade impressionante de *websites* de doenças é elaborada por empresas farmacêuticas, seja diretamente ou por meio de alguma organização de pacientes disponível.<sup>127</sup> Além disso, as organizações de pacientes apoiadas pela indústria às vezes distribuem material de publicidade das empresas farmacêuticas. A associação dinamarquesa de transtorno do *deficit* de atenção com hiperatividade (TDAH) visitava

escolas e distribuía folhetos redigidos por uma empresa farmacêutica alertando as pessoas que poderiam ter TDAH, embora esse diagnóstico já esteja imensamente sobreutilizado. O único tipo de tratamento que era discutido nos folhetos era medicamentoso, e a diretora da associação foi contratada devido a sua ‘orientação comercial’, com foco no estabelecimento de parcerias com empresas privadas.<sup>128</sup> É repugnante.

Muitas vezes, as organizações de pacientes são fundadas por empresas farmacêuticas, embora escondam isso. Entre 1996 e 1999, a National Alliance for the Mentally Ill dos EUA, ‘uma organização popular de indivíduos com transtornos cerebrais e seus familiares’, recebeu quase 12 milhões de dólares de 18 empresas farmacêuticas, lideradas pela Eli Lilly.<sup>129</sup> É muito recompensador para as empresas promover a lavagem cerebral de líderes de organizações de pacientes, pois podem ser muito mais vocais e beligerantes do que as próprias empresas. Testemunhei isso diversas vezes e está entre minhas piores experiências profissionais. Para mim, é demais escutar os líderes dessas organizações clamarem por medicamentos que eu sei que são prejudiciais e também muito caros. Com muita frequência, começam campanhas assustadoras que introduzem centenas de milhares de pacientes no uso de medicamentos dos quais não necessitam. Em 2005, a Fundação do Coração da Dinamarca anunciou que 30 mil pessoas morreriam nos próximos 10 anos se 900 mil adicionais não começassem a usar medicamentos redutores de colesterol.<sup>130</sup> Novecentos mil a mais? Existem apenas 5,4 milhões de dinamarqueses!

Tenho um boletim de 2005 com dois logos no alto, um da Oxford Health Alliance e um da Novo Nordisk. Ele diz: ‘O Diálogo de Oxford sobre Direitos do Paciente é organizado pela Novo Nordisk Dinamarca sob o âmbito do Programa de Diálogos da Oxford Health Alliance.’ Quando a indústria farmacêutica fala sobre ética e direitos do paciente, realmente está na hora de acordar e dizer: ‘Não é da sua conta. Nós, médicos, cuidamos disso.’

Grandes federações internacionais de pacientes fizeram *lobby* com sucesso na Comissão Europeia para propor a permissão da indústria para oferecer ‘informação’ direta ao consumidor acerca de medicamentos sob prescrição, o que seria imensamente prejudicial para os pacientes. Felizmente, o Parlamento Europeu há muitos anos vem se opondo a essa proposta, que de vez em quando volta ao debate.

Em 2011, estava tudo às claras. A International Alliance of Patients' Organizations (IAPO) considera-se a única organização global promovendo atenção à saúde centrada no paciente no mundo inteiro e representando pacientes de todas as nacionalidades em todas as áreas de doença, com mais de 200 membros em mais de 50 países, abrangendo uma estimativa de 365 milhões de pacientes, suas famílias e cuidadores.<sup>131</sup> As empresas de atenção à saúde interessadas em tornarem-se membros da Healthcare Industry Partners Framework da aliança são convidadas a fornecer quatro níveis de apoio financeiro: ouro (50 mil dólares por ano), prata (25 mil dólares por ano), bronze (10 mil dólares por ano) e padrão (5 mil dólares por ano). E do que se trata? Um guia financiado pela Novo Nordisk apresenta sugestões para trabalhar com diferentes parceiros, inclusive empresas farmacêuticas; esses negócios são sociedades-chave em melhorar a saúde e a qualidade de vida do paciente e uma fonte excelente de *expertise*, informação e contatos. Os benefícios de trabalhar com a indústria dos medicamentos e da atenção à saúde, de acordo com o guia, incluem o fornecimento de uma voz adicional para fazer *lobby* sobre legisladores.

Quer saber mais? Felizmente, há algumas organizações amplas de consumidores que são bem diferentes e de fato trabalham pelos pacientes. Gosto de colaborar com muitas delas, como Trans Atlantic Consumer Dialogue e uma de suas organizações-membro, Health Action International Europe.

Em 2010, a Associação de Indústrias Farmacêuticas da Dinamarca publicou dados mostrando que a indústria tinha relatado 163 casos de apoio a organizações de pacientes.<sup>132</sup> Não deveria haver apoio algum. Quando questionados sobre presentes aos médicos, metade dos pacientes era contra;<sup>117</sup> portanto, não é consistente aceitar presentes para suas próprias organizações. Deveria ser tornado ilegal que a indústria se comunicasse com os pacientes, por exemplo, por meio de anúncios, campanhas de conscientização de doenças e folhetos sobre doenças e seu tratamento.

Em geral, as organizações de pacientes acreditam que podem entrar em parcerias com a indústria para benefício mútuo, o que é muito ingênuo. Da mesma forma que os médicos, as organizações de pacientes também deveriam considerar com cuidado se acham eticamente aceitável receber dinheiro que foi em parte ganho por crimes que são prejudiciais aos pacientes.

Eis o que você pode fazer:

- Retire sua filiação se sua organização de pacientes aceitar favores da indústria.
- Pergunte ao seu médico se recebe dinheiro ou outros benefícios da indústria, se tem ações de uma empresa ou se recebe visita de vendedores de medicamentos e, em caso positivo, procure outro profissional.
- Evite usar medicamentos, a menos que seja absolutamente necessário, o que raras vezes é. Pergunte se há outras opções e se você não ficaria melhor também sem tratamento; lembre que poucos pacientes se beneficiam com os medicamentos que usam (veja o Cap. 4).
- Pergunte se existem medicamentos mais baratos do que os sugeridos pelo seu médico.
- Evite usar medicamentos novos nos primeiros sete anos em que estão no mercado porque, a menos que seja uma das muito raras ‘descobertas’ que lhe ofereça uma vantagem terapêutica documentada sobre medicamentos mais antigos, a maioria dos medicamentos inseguros são retirados nos primeiros sete anos.<sup>133</sup>
- Lembre-se constantemente de que não podemos acreditar em uma palavra sequer do que as empresas farmacêuticas nos dizem, nem em suas pesquisas, *marketing* e informação aos pacientes.

## PERIÓDICOS MÉDICOS

Em 2011, a *Emergency Medicine Australasia* anunciou que o periódico não publicaria mais anúncios porque o objetivo principal do *marketing* de medicamentos é enviesar os leitores para prescreverem determinado produto, o que é fundamentalmente contra a missão dos periódicos médicos.<sup>134</sup> Os editores acrescentaram que seu movimento era uma resposta às crescentes evidências sobre os efeitos prejudiciais da indústria farmacêutica na medicina, incluindo reclamações de que a indústria distorce achados de pesquisa e se engaja em práticas de publicação dúbias e antiéticas.

Os periódicos médicos, em geral, falham nesse ponto. Deveriam parar de anunciar medicamentos, da mesma forma que todos os periódicos pararam de anunciar cigarros, pois ambas as atividades são muito prejudiciais para a saúde pública. Muitos periódicos médicos poderiam não sobreviver sem anúncios, mas que assim seja. De qualquer maneira, existem periódicos demais e a maioria deles publica pesquisas abaixo do padrão, o que contribui apenas para a poluição da ciência. Um bioestatístico que era consultor do BMJ expressou isso no título de seu editorial:<sup>135</sup>

*The scandal of poor medical research: we need less research, better research, and research done for the right reasons [O escândalo da pesquisa médica ruim: precisamos de menos pesquisa, pesquisa de maior qualidade e pesquisa feita pelas razões certas].*

Os periódicos médicos têm conflitos de interesse importantes e deveriam publicar a quantia que recebem por venda de reimpressões, suplementos e publicidade,<sup>136,137</sup> além de conferir os manuscritos sobre medicamentos ou dispositivos particularmente com cuidado para assegurar-se de que não contribuem para *marketing* ilegal ou autoria-fantasma. Para mencionar apenas um exemplo, os editores sempre deveriam perguntar o que está por trás do ‘auxílio editorial’ em um agradecimento, pois em geral significa ‘essa pessoa escreveu o artigo’.

Conforme já foi observado, ensaios randomizados são tão importantes para todos nós que não deveriam ser ocultados por acesso pago. Os relatórios de ensaios de medicamentos não deveriam ser publicados em periódicos tradicionais por assinatura que têm anúncios de medicamento e vendem reimpressões, mas em periódicos

publicados eletronicamente de acesso livre ou na *web*, nos quais o protocolo, as emendas ao protocolo e a série de dados completa também deveriam ser postados.<sup>138</sup> Foi um grande salto para frente quando a Universidade de Harvard, em Boston, comprometeu-se, em 2008, a publicar no sistema de acesso livre. A Universidade proíbe atribuir o direito autoral exclusivo pelo trabalho de docentes a uma sociedade científica ou a uma editora comercial.<sup>139</sup> Alguns periódicos, como o BMJ e o *Lancet*, já solicitam o protocolo do ensaio, e o BMJ também pergunta aos autores se estão dispostos a compartilhar seus dados com outros pesquisadores.

Por fim, os periódicos não deveriam aceitar editores que têm conflitos de interesse com relação a empresas farmacêuticas e fabricantes de dispositivos médico-cirúrgicos. Há poucos jornais que têm tal exigência; por exemplo, *La Revue Prescrire*, que é publicada em francês e em inglês. Esse periódico visa fornecer informações não enviesadas sobre intervenções a médicos, sendo uma organização de educação continuada sem fins lucrativos comprometida com um melhor cuidado ao paciente e que não aceita publicidade nem outro apoio externo. Esse é exatamente o tipo de periódico de que precisamos para nos ajudar a decidir o que é certo e o que é errado em relação a intervenções em atenção à saúde.

## JORNALISTAS

Os longos tentáculos da indústria também alcançam os jornalistas dedicados à atenção à saúde. A indústria financia cátedras e bolsas de estudo em universidades dos EUA e oferece subvenções a jornalistas que escrevem sobre aspectos que podem impulsionar as vendas.<sup>140</sup> A Eli Lilly e a Boehringer Ingelheim copatrocinaram uma subvenção para relatar sobre incontinência urinária; a Boehringer tem uma subvenção para doença pulmonar obstrutiva crônica; a Eli Lilly e a AstraZeneca, para o câncer; a Roche, para obesidade; e a Novo Nordisk, para diabetes.<sup>111,140</sup> Às vezes, a relação não é óbvia, pois as subvenções podem ser patrocinadas por organizações que são elas mesmas fortemente financiadas pela indústria, como a Mental Health America, que não tem fins lucrativos. Seu relatório anual de 2007 mostra que quase a metade de seus fundos veio de empresas farmacêuticas, inclusive mais de milhão de dólares de cada uma das seguintes: Bristol-Myers Squibb, Lilly e Wyeth.

As organizações de pacientes patrocinadas podem ser particularmente conflituosas para a definição racional de prioridades em atenção à saúde quando fornecem pacientes para jornalistas entrevistarem para acrescentar uma ‘dimensão humana’ às histórias, o que os jornalistas amam. O principal problema dessas histórias reais de sucesso de tratamento é que representam a exceção, em vez de uma experiência mais típica, enganando o público. Como a maioria das organizações de pacientes embolsa dinheiro da indústria, provavelmente não irão fornecer pacientes que foram prejudicados por medicamentos para dar a ‘dimensão humana’.

O caminho a seguir é simples.<sup>140</sup> Os educadores dos jornalistas não deveriam aceitar financiamento do setor da saúde nem das indústrias farmacêuticas, os jornalistas não deveriam aceitar presentes, subvenções nem qualquer apoio financeiro das indústrias que cobrem, e os jornalistas deveriam rotineiramente divulgar seus próprios conflitos de interesse e os de suas fontes. Deveriam lembrar-se de que só conseguem subvenções se escreverem histórias que forem boas para a venda de medicamento. Além disso, a mídia deveria se concentrar menos em um único assassinato aqui e ali e mais em medicamentos que matam milhares de pacientes. O público sabe muito pouco sobre isso e quase nada sobre o crime organizado na indústria farmacêutica. Jornalistas, acordem!

# REFERÊNCIAS

1. Angell M. *The Truth about the Drug Companies: how they deceive us and what to do about it*. New York: Random House; 2004.
2. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. New York: Nation Books; 2005.
3. Weingart SN, Wilson RM, Gibberd RW, *et al*. Epidemiology of medical error. *BMJ*. 2000; 320: 774–7.
4. Starfi eld B. Is US health really the best in the world? *JAMA*. 2000; 284: 483–5.
5. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998; 279: 1200–5.
6. Ebbesen J, Buajordet I, Erikssen J, *et al*. Drug- related deaths in a department of internal medicine. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 2317–23.
7. Archibald K, Coleman R, Foster C. Open letter to UK Prime Minister David Cameron and Health Secretary Andrew Lansley on safety of medicines. *Lancet*. 2011; 377: 1915.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *Leading Causes of Death*. Available online at: [www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm](http://www.cdc.gov/nchs/fastats/lcod.htm) (accessed 5 February 2013).
9. Lenzer J. Anticoagulants cause the most serious adverse events, finds US analysis. *BMJ*. 2012; 344: e3989.
10. Centers for Disease Control and Prevention. *Tobacco- Related Mortality*. Available online at: [www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/fact\\_sheets/health\\_effects/tobacco\\_related\\_mortality/](http://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/fact_sheets/health_effects/tobacco_related_mortality/) (accessed 2 February 2013).
11. Iyer S, Naganathan V, McLachlan AJ, *et al*. Medication withdrawal trials in people aged 65 years and older: a systematic review. *Drugs Aging*. 2008; 25: 1021–31.
12. Petersen M. *Our Daily Meds*. New York: Sarah Crichton Books; 2008.
13. Rennie D. When evidence isn't: trials, drug companies and the FDA. *J Law Policy*. 2007 July: 991–1012.
14. Kassirer JP. *On the Take: how medicine's complicity with big business can endanger your health*. Oxford: Oxford University Press; 2005.
15. Smith R. *The Trouble with Medical Journals*. London: Royal Society of Medicine; 2006.
16. Brownlee S. *Overtreated: why too much medicine is making us sicker and poorer*. New York: Bloomsbury; 2007.
17. World Health Organization. *World Health Report 2003 – shaping the future*. 2003. Available online at: [www.who.int/whr/2003/annex\\_4\\_en.xls](http://www.who.int/whr/2003/annex_4_en.xls) (accessed 20 December 2012).
18. Reinhardt UE, Hussey PS, Anderson GF. U.S. health care spending in an international context. *Health Aff (Millwood)*. 2004; 23: 10–25.
19. Roehr B. Health care in US ranks lowest among developed countries, Commonwealth Fund study shows. *BMJ*. 2008; 337: a889.
20. Starfi eld B, Shi L, Grover A, *et al*. The effects of specialist supply on populations' health: assessing the evidence. *Health Aff (Millwood)*. 2001 March 15. DOI: 10.1377/hlthaff.w5.97.

21. World Health Organization. *The World Medicines Situation*. Available online at: <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js6160e/6.html#Js6160e.6> (accessed 6 February 2013).
22. Wealth but not health in the USA. *Lancet*. 2013; 381: 177.
23. Nolte E, McKee CM. Measuring the health of nations: updating an earlier analysis. *Health Aff (Millwood)*. 2008; 27: 58–71.
24. Avendano M, Glymour MM, Banks J, *et al*. Health disadvantage in US adults aged 50 to 74 years: a comparison of the health of rich and poor Americans with that of Europeans. *Am J Public Health*. 2009; 99: 540–8.
25. Jachuck SJ, Brierley H, Jachuck S, *et al*. The effect of hypotensive drugs on the quality of life. *J R Coll Gen Pract*. 1982; 32: 103–5.
26. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, *et al*. General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 10: CD009009.
27. Johnston ME, Gibson ES, Terry CW, *et al*. Effects of labelling on income, work and social function among hypertensive employees. *J Chronic Dis*. 1984; 37: 417–23.
28. Butt DA, Mamdani M, Austin PC, *et al*. The risk of hip fracture after initiating antihypertensive drugs in the elderly. *Arch Intern Med*. 2012; 172: 1739–44.
29. Abramson J. *Overdo\$ed America*. New York: HarperCollins; 2004.
30. Oliver M. Let's not turn elderly people into patients. *BMJ*. 2009; 338: b873.
31. Cacciotti J, Clinton P. Pharm Exec 50: growth from the bottom up. *Pharmaceutical Executive*. 2012 May 1. Available online at: [www.pharmexec.com/pharmexec/Noteworthy/Pharm-Exec-50-Growth-from-the-Bottom-Up/ArticleStandard/Article/detail/773562](http://www.pharmexec.com/pharmexec/Noteworthy/Pharm-Exec-50-Growth-from-the-Bottom-Up/ArticleStandard/Article/detail/773562) (accessed 17 July 2013).
32. Berwick DM, Hackbarth, A. Eliminating waste in US health care. *JAMA*. 2012; 307: 1513–16.
33. Liberati A, Magrini N. Information from drug companies and opinion leaders. *BMJ*. 2003; 326: 1156–7.
34. Tanne JH. US healthcare executives hit pay jackpot. *BMJ*. 2011; 343: d8330.
35. Whelton RS. *Effects of Excessive CEO Pay on U.S. Society*. Available online at: [www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf](http://www.svsu.edu/emplibrary/Whelton%20article.pdf) (accessed 6 November 2007).
36. Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis – learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *J Med Ethics*. 2004; 30: 8–24.
37. Relman A. *A Second Opinion: rescuing America's health care*. New York: Public Affairs; 2007.
38. Krinsky S. *Science in the Private Interest: has the lure of profits corrupted biomedical research?* Lanham: Rowman & Littlefield; 2003.
39. Braithwaite J. *Corporate Crime in the Pharmaceutical Industry*. London: Routledge & Kegan Paul; 1984.
40. Goozner M. *The \$800 Million Pill: the truth behind the cost of new drugs*. Berkeley: University of California Press; 2005.
41. Abraham J. *Science, Politics and the Pharmaceutical Industry*. London: UCL Press; 1995.
42. Day M. MRC says it will invent, develop, and market its own drugs. *BMJ*. 2007; 334: 1025.

43. Bloemen S, Hammerstein D. Time for the EU to lead on innovation. *Health Action International Europe and Trans Atlantic Consumer Dialogue*. 2012 April.
44. Bassand J- P, Martin J, Rydén L, *et al*. The need for resources for clinical research: The European Society of Cardiology calls for European, international collaboration. *Lancet*. 2002; 360: 1866–9.
45. Gøtzsche PC, Hansen M, Stoltenberg M, *et al*. Randomized, placebo controlled trial of withdrawal of slow-acting antirheumatic drugs and of observer bias in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol*. 1996; 25: 194–9.
46. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. *The New Republic*. 2002 Dec 16: 27–41.
47. Gøtzsche PC. Blinding during data analysis and writing of manuscripts. *Controlled Clin Trials*. 1996; 17: 285–90.
48. Borst- Eilers E. Assessing hospital technology in the Netherlands: new treatments are paid for only if they are part of an evaluation. *BMJ*. 1993; 306: 226.
49. Garattini S, Bertele V. How can we regulate medicines better? *BMJ*. 2007; 335: 803–5.
50. Liberati A, Traversa G, Moja LP, *et al*. Feasibility and challenges of independent research on drugs: the Italian Medicines Agency (AIFA) experience. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40: 69–86.
51. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *BMJ*. 2012; 344: e4348.
52. Knowler WC, Barrett- Connor E, Fowler SE, *et al*. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med*. 2002; 346: 393–403.
53. Ioannidis JP, Lau J. Completeness of safety reporting in randomized trials: an evaluation of 7 medical areas. *JAMA*. 2001; 285: 437–43.
54. Savulescu J, Chalmers I, Blunt J. Are research ethics committees behaving unethically? Some suggestions for improving performance and accountability. *BMJ*. 1996; 313: 1390–3.
55. Goldbeck- Wood S. Denmark takes a lead on research ethics. *BMJ*. 1998; 316: 1189.
56. Goldacre B. *Bad Pharma*. London: Fourth Estate; 2012.
57. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Access to data in industry- sponsored trials. *Lancet*. 2011; 378: 1995–6.
58. Lundh A, Krogsbøll LT, Gøtzsche PC. Sponsors' participation in conduct and reporting of industry trials: a descriptive study. *Trials*. 2012; 13: 146.
59. Heran BS, Wong MMY, Heran IK, *et al*. Blood pressure lowering efficacy of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; 4: CD003823.
60. *Directive 2010/84/EU of the European Parliament and of the Council*. 2010 Dec 15.
61. Gøtzsche PC, Liberati A, Luca P, *et al*. Beware of surrogate outcome measures. *Int J Technol Ass Health Care*. 1996; 12: 238–46.
62. Apolone G, Joppi R, Bertele V, *et al*. Ten years of marketing approvals of anticancer drugs in Europe: regulatory policy and guidance documents need to find a balance between different pressures. *Br J Cancer*. 2005; 93: 504–9.
63. Garattini S, Bertele V. Efficacy, safety, and cost of new anticancer drugs. *BMJ*. 2002; 325: 269–71.

64. Machin D, Stenning SP, Parmar MKB, *et al.* Thirty years of Medical Research Council randomized trials in solid tumours. *Clin Oncol.* 1997; 9: 100–14.
65. Soares HP, Kumar A, Daniels S, *et al.* Evaluation of new treatments in radiation oncology: are they better than standard treatments? *JAMA.* 2005; 293: 970–8.
66. Kumar A, Soares H, Wells R, *et al.* Are experimental treatments for cancer in children superior to established treatments? Observational study of randomised controlled trials by the Children’s Oncology Group. *BMJ.* 2005; 331: 1295–8.
67. Avorn J. *Powerful Medicines: the benefits, risks, and costs of prescription drugs.* New York: Vintage Books; 2005.
68. Rochon PA, Fortin PR, Dear KB, *et al.* Reporting of age data in clinical trials of arthritis. Deficiencies and solutions. *Arch Intern Med.* 1993; 153: 243–8.
69. Van Spall HG, Toren A, Kiss A, *et al.* Eligibility criteria of randomized controlled trials published in high-impact general medical journals: a systematic sampling review. *JAMA.* 2007; 297: 1233–40.
70. Cerreta F, Eichler HG, Rasi G. Drug policy for an aging population – the European Medicines Agency’s geriatric medicines strategy. *N Engl J Med.* 2012; 367: 1972–4.
71. World Medical Association. *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects.* 2008. Available online at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/> (accessed 17 July 2013).
72. Whitaker R. *Anatomy of an Epidemic.* New York: Random House; 2010.
73. Strom BL. How the US drug safety system should be changed. *JAMA.* 2006; 295: 2072–5.
74. Ray WA, Stein CM. Reform of drug regulation – beyond an independent drug- safety board. *N Engl J Med.* 2006; 354: 194–201.
75. Newman M. Bitter pills for drug companies. *BMJ.* 2010; 341: c5095.
76. Alsman SW. [Hidden research led to wrong recommendations about happy pills]. *Økonomisk Ugebrev.* 2004 May 3.
77. Senate Republican Policy Committee. *Legislative Notice No. 13. S. 1082 – The FDA Revitalization Act.* Available online at: [http://rpc.senate.gov/\\_files/L13S1082FDAREvitalizationAct043007KP.pdf](http://rpc.senate.gov/_files/L13S1082FDAREvitalizationAct043007KP.pdf) (accessed 30 October 2007).
78. Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, *et al.* Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti- CD 28 monoclonal antibody TGN 1412. *N Engl J Med.* 2006; 355: 1018–28.
79. Lenzer J, Brownlee S. An untold story? *BMJ.* 2008; 336: 532–4.
80. Gøtzsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials.* 2011; 12: 249.
81. Danish Medicines Agency. [Danish Medicines Agency’s Performance Contract 2007 – 2010]. Available online at: [http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/fi\\_larkiv/6653/resultatkontrakt2007\\_2010.pdf](http://www.laegemiddelstyrelsen.dk/db/fi_larkiv/6653/resultatkontrakt2007_2010.pdf) (accessed 15 August 2008).
82. Okie S. Safety in numbers – monitoring risk in approved drugs. *N Engl J Med.* 2005; 352: 1173–6.
83. Carlsen LT. [A difficult balance]. *Tænk + Test.* 2003; 32: 30–3.

84. Mundy A. *Dispensing with the Truth*. New York: St. Martin's Press; 2001.
85. Schwartz LM, Woloshin S, Welch HG. Using a drug facts box to communicate drug benefits and harms: two randomized trials. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 516–27.
86. Woloshin S, Schwartz LM, Welch HG. *Know your Chances: understanding health statistics*. Berkeley: University of California Press; 2008.
87. Woloshin S, Schwartz LM. Think inside the box. *New York Times*. 2011 July 4.
88. Chren MM, Landefeld CS. Physicians' behavior and their interactions with drug companies. A controlled study of physicians who requested additions to a hospital drug formulary. *JAMA*. 1994; 271: 684–9.
89. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L *et al*. Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA*. 2006; 295: 429–33.
90. Tougaard H, Hundevadt K. [The golden promises of the gynaecologists]. *Jyllandsposten*. 2004 Jan 18.
91. Fugh- Berman A, McDonald CP, Bell AM, *et al*. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the women's health initiative: an analysis of published articles. *PLoS Med*. 2011; 8: e1000425.
92. Singer N. Medical papers by ghostwriters pushed therapy. *New York Times*. 2009 Aug 4.
93. Rosenberg M. Pfizer's ghostwritten journal articles are still standing, still bogus. *Online Journal*. 2010 Feb 23.
94. Gøtzsche PC. *Mammography Screening: truth, lies and controversy*. London: Radcliffe Publishing; 2012.
95. Conflicts of interest in biomedical research. *Canada's Voice for Academics*. 2003; 50: Feb.
96. Elliott C. Pharma goes to the laundry: public relations and the business of medical education. *Hastings Cent Rep*. 2004; 34: 18–23.
97. Willman D. How a new policy led to seven deadly drugs. *Los Angeles Times*. 2000 Dec 20.
98. Bindslev JB, Schroll J, Gøtzsche PC, *et al*. Underreporting of conflicts of interest in clinical practice guidelines: cross-sectional study. *BMC Med Ethics*. 2013; 14: 19.
99. Steinbrook R. Controlling conflict of interest – proposals from the Institute of Medicine. *N Engl J Med*. 2009; 360: 2160–3.
100. Zinner DE, Bolcic- Jankovic D, Clarridge B, *et al*. Participation of academic scientists in relationships with industry. *Health Aff*. 2009; 28: 1814–25.
101. Lenzer J. French guidelines are pulled over potential bias among authors. *BMJ*. 2011; 342: d4007.
102. Clinard MB, Yeager PC. *Corporate Crime*. New Brunswick: Transaction Publishers; 2006.
103. Reuters. *Factbox – The 20 largest pharmaceutical companies*. 2010 Mar 26. Available online at: <http://www.reuters.com/article/2010/03/26/pharmaceutical-mergers-idUSN2612865020100326> (accessed 17 June 2012).
104. Wikipedia. List of countries by GDP (nominal). Available online at: [http://en.wikipedia.org/wiki/List\\_of\\_countries\\_by\\_GDP\\_\(nominal\)](http://en.wikipedia.org/wiki/List_of_countries_by_GDP_(nominal)) (accessed 30 June 2012).
105. Annas GJ. Corporations, profits, and public health. *Lancet*. 2010; 376: 583–4.
106. Thomas K, Schmidt MS. Glaxo agrees to pay \$3 billion in fraud settlement. *New York Times*. 2012 July 2.

107. Khan H, Thomas P. Drug giant AstraZeneca to pay \$520 million to settle fraud case. *ABC News*. 2010 April 27.
108. Brynner R, Stephens T. *Dark Remedy: the impact of thalidomide and its revival as a vital medicine*. New York: Perseus Publishing; 2001.
109. House of Commons Health Committee. *The Influence of the Pharmaceutical Industry. Fourth Report of Session 2004–05*. Available online at: [www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf](http://www.publications.parliament.uk/pa/cm200405/cmselect/cmhealth/42/42.pdf) (accessed 26 April 2005).
110. Wazana A. Physicians and the pharmaceutical industry: is a gift ever just a gift? *JAMA*. 2000; 283: 373–80.
111. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert*. Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
112. Ziegler MG, Lew P, Singer BC. The accuracy of drug information from pharmaceutical sales representatives. *JAMA*. 1995; 273: 1296–8.
113. Dana J, Loewenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA*. 2003; 290: 252–5.
114. Moynihan R, Heath I, Henry D. Selling sickness: the pharmaceutical industry and disease mongering. *BMJ*. 2002; 324: 886–91.
115. Campbell EG. Doctors and drug companies: scrutinizing influential relationships. *N Engl J Med*. 2007; 357: 1796–7.
116. Steinman MA, Shlipak MG, McPhee SJ. Of principles and pens: attitudes and practices of medicine housestaff toward pharmaceutical industry promotions. *Am J Med*. 2001; 110: 551–7.
117. Brody H. *Hooked: ethics, the medical profession, and the pharmaceutical industry*. Lanham: Rowman & Littlefield; 2008.
118. Campbell EG, Gruen RL, Mountford J, et al. A national survey of physician- industry relationships. *N Engl J Med*. 2007; 356: 1742–50.
119. Lenzer J. Many US medical associations and disease awareness groups depend heavily on funding by drug manufacturers. *BMJ*. 2011; 342: d2929.
120. Campbell EG, Weissman JS, Ehringhaus S, et al. Institutional academic industry relationships. *JAMA*. 2007; 298: 1779–86.
121. Revill J. Doctor accuses drug giant of ‘unethical’ secrecy. *Observer*. 2005 Dec 4.
122. Steinbrook R. Physician- industry relations – will fewer gifts make a difference? *N Engl J Med*. 2009; 360: 557–9.
123. Roehr B. US Institute of Medicine report calls for an end to firms’ drug and device promotion to doctors. *BMJ*. 2009; 338: 1100.
124. Steinman MA, Landefeld CS, Baron RB. Industry support of CME – are we at the tipping point? *N Engl J Med*. 2012; 366: 1069–71.
125. Norris SL, Holmer HK, Ogden LA, et al. Characteristics of physicians receiving large payments from pharmaceutical companies and the accuracy of their disclosures in publications: an observational study. *BMC Medical Ethics*. 2012; 13: 24.

126. Arnfred CE, Pedersen LN, Agger C. [Politicians feel cheated by lobby- doctors]. *Jyllandsposten*. 2011 Aug 29.
127. Thirstrup S. [Can you sell diseases]? *Rationel Farmakoterapi*. 2010 Dec.
128. Borg O. [Pill ads are distributed in school yards]. *Jyllands- Posten*. 2011 Nov 1.
129. Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ*. 2003; 326: 1208–10.
130. Rathje M. [Heart Association scares the Danes]. *TV2 News*. 2012 April 20.
131. Cassidy J. The International Alliance of Patients' Organizations. *BMJ*. 2011; 342: d3485.
132. [Danish Association of the Pharmaceutical Industry's collaboration with patient associations and others in 2010]. 2010. Available online at: [www.lifdk.dk/graphics/Lif/Inside%20Lif/2011/09/Medlemmers%20samarbejde%20med%20patientforeninger%20m.v.%202010.pdf](http://www.lifdk.dk/graphics/Lif/Inside%20Lif/2011/09/Medlemmers%20samarbejde%20med%20patientforeninger%20m.v.%202010.pdf) (accessed 28 June 2011).
133. Wolfe S. The seven- year rule for safer prescribing. *Aust Prescr*. 2012; 35: 138–9.
134. Jelinek GA, Brown AF. A stand against drug company advertising. *Emergency Medicine Australasia*. 2011; 23: 4–6.
135. Altman DG. The scandal of poor medical research: we need less research, better research, and research done for the right reasons. *BMJ*. 1994; 308: 283–4.
136. Lexchin J, Light DW. Commercial influence and the content of medical journals. *BMJ*. 2006; 332: 1444–7.
137. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, *et al*. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry- supported randomised trials on journal impact factors and revenue – cohort study. *PLoS Med*. 2010; 7: e1000354.
138. Smith R, Roberts I. Patient safety requires a new way to publish clinical trials. *PLoS Clin Trials*. 2006; 1: e6.
139. Clinical knowledge: from access to action. *Lancet*. 2008; 371: 785.
140. Schwartz L, Woloshin S, Moynihan R. Who's watching the watchdogs? *BMJ*. 2008; 337: a2535.



# Rindo por último das grandes empresas farmacêuticas

O que descrevi neste livro é tão trágico que achei que precisava de um final bem-humorado. Começarei com uma reunião tragicômica patrocinada pela indústria. Em 2011, o vice-presidente da Associação Médica da Dinamarca, Yves Sales, e eu fomos convidados a dar palestras em uma reunião organizada pela Sociedade de Reumatologia da Dinamarca. O tema era: *Colaboração com a indústria farmacêutica. É MUITO prejudicial?*

Um médico-chefe em meu hospital tinha sugerido o tema, mas deparou-se com protestos quando sugeriu o título *Colaboração com a indústria farmacêutica. É prejudicial?* Alguns dos membros da diretoria da sociedade recebiam dinheiro da indústria, embora o padrão em seu departamento fosse não ter qualquer contato com departamentos de vendas de empresas. As opiniões estavam divididas se a sociedade deveria continuar tendo reuniões patrocinadas pela indústria e sentiam necessidade de informação e provocação. A Associação de Indústrias Farmacêuticas da Dinamarca primeiro declinou de participar, mas enviou seu vice-diretor, Henrik Vestergaard. Foi-me dito que haveria pessoas da indústria na plateia, embora não aparecessem na lista de 115 participantes. Ah, sim, naturalmente. Uma sociedade chamada Jovens Reumatologistas tinha recém-realizado uma reunião com cerca de 30 reumatologistas e 60 pessoas da indústria farmacêutica. Tal pai, tal filho.

Durante um jantar pré-reunião, o coordenador do encontro pediu que eu não fosse duro demais com a indústria; eu sorri e disse que era tarde demais para modificar minha fala. Não vou a reuniões patrocinadas, a menos que tenha a chance de influenciar a cultura prevalente entre os médicos, como era o caso aqui. Em minha fala, abordei os cinco patrocinadores – Merck, Pfizer, UCB, Abbott e Roche – um por um, de baixo para cima:

A *Roche* era traficante de drogas que tinha construído sua fortuna vendendo heroína ilegalmente nos EUA; viciou milhões de pessoas em Librium e Valium, embora a

empresa negasse que causassem dependência; além disso, tinha seduzido os governos europeus para comprarem Tamiflu por bilhões de euros, o que considerei o maior roubo na história europeia.

A *Abbott* e seu mercenário, um cardiologista dinamarquês (veja o Cap. 11), bloquearam o acesso que a agência de medicamentos da Dinamarca tinha nos assegurado a ensaios inéditos de pílulas para emagrecer, sibutramina, que mais tarde foi retirado do mercado devido à toxicidade cardiovascular.

A *UCB*, na Bélgica, enviou-nos uma carta declarando que a UCB é uma empresa ética e que todos os dados são propriedade apenas da UCB, que tem o direito exclusivo de fazer o que achar desejável.<sup>1</sup> Observei que falar sobre ser uma empresa ética e, simultaneamente, ocultar dados de ensaios era besteira.<sup>2</sup> Realizamos uma metanálise de um hormônio natural, somatostatina, usado para interromper sangramento, embora o efeito seja duvidoso,<sup>1</sup> e descobrimos que o maior ensaio já feito não tinha sido publicado.

A *Pfizer* mentiu em uma audiência da Food and Drug Administration (FDA) sobre os danos cardiovasculares do celecoxibe; concordou em pagar uma multa recorde de 2,3 bilhões de dólares pela promoção de uso não autorizado de quatro medicamentos; ingressou com um *Corporate Integrity Agreement* junto ao Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos EUA, que provavelmente não funcionou, pois a Pfizer tinha ingressado com três acordos como esse anteriormente. Expliquei que a Pfizer era a maior empresa do mundo talvez por ser mais criminosa do que outras empresas.

A *Merck* tinha causado mortes desnecessárias de dezenas de milhares de pacientes com problemas reumatológicos por seu comportamento cruel; atacava seletivamente médicos que faziam perguntas críticas sobre o medicamento; ocultou o risco cardiovascular tanto em publicações como no *marketing*; e a única coisa que aconteceu a seu CEO, Raymond Gilmartin, foi tornar-se extremamente rico.

Após essa introdução, disparei mais alguns torpedos sobre fraude e crimes habituais na indústria farmacêutica com consequências devastadoras para os pacientes e terminei minha fala citando a editora do *British Medical Journal* (BMJ), Fiona Godlee: “Apenas diga não.”<sup>3</sup> Eu também disse à sociedade que se ainda não conseguiam

enxergar que havia um problema em receber dinheiro de atividades que eram em parte criminosas, então por que não conseguir patrocínio de traficantes?

Yves Sales apoiou-me na discussão, embora dissesse mais tarde que achava que minha abordagem direta poderia ter afastado algumas pessoas que estavam em dúvida. O presidente da sociedade argumentou que suas reuniões seriam muito caras sem o apoio da indústria, ao que Sales respondeu sem rodeios que não havia qualquer razão para verter lágrimas se o patrocínio da indústria fosse banido e que não era correto a sociedade não poder organizar reuniões sem tal apoio. Chamei atenção para o fato de que outros profissionais universitários são treinados sem apoio da indústria e observei que os clínicos-gerais tinham notado pouca diferença em seus custos depois que tinham banido o apoio da indústria de seu encontro anual.

Henrik Vestergaard ficou muito irritado. Falou sobre minhas afirmações ultrajantes e insultantes, o que é um discurso típico da indústria. Como podem fatos ser “afirmações”? A indústria cometeu os crimes ela mesma e, se for insultante dizer a verdade, então talvez a indústria devesse pensar em melhorar suas práticas. Vestergaard ficou muito ofendido e recusou-se a responder quando lhe perguntei se não seria do interesse da sua organização se as multas por atividades ilegais fossem tão elevadas que seriam perceptíveis. Isso forçaria as empresas a competirem em um nível ético mais elevado, o que também beneficiaria aqueles que trabalham na indústria, pois seria mais atrativo atuar nela. Vestergaard usou a tática- padrão, sugerida na história da única maçã podre, e disse que *quando o erário público não pagava pelo ensino de pós-graduação, a indústria tinha que fazê-lo*. Essa hipocrisia era demais para um reumatologista que observou que a indústria o fez porque compensava, não devido a alguma motivação humanista.

As paixões afloraram. Merete Hetland, reumatologista com muitas ligações com a indústria, afirmou que eu tinha sido contratado para brigar, que eu lançava suspeitas sobre a indústria e que conseguimos colaborar com os alemães embora fossem nazistas durante a Segunda Guerra Mundial. Papo de indústria outra vez. Contar os fatos sobre empresas não é lançar suspeitas e a indústria rejeita rotineiramente os fatos incômodos, dizendo que são coisas do passado e que melhorou muito, o que nunca aconteceu, conforme eu havia acabado de demonstrar.

Um ano depois, visitei a *homepage* da sociedade. Ainda havia reuniões patrocinadas pela empresa e ainda era possível que empresas farmacêuticas se associassem. Contanto que pagassem 10 vezes mais que um médico. Isso era um pouco deprimente e outro médico que é contra o patrocínio da indústria obteve uma mudança maior do que eu:<sup>4</sup>

A plateia ... parecia imensamente interessada – e agudamente ciente da raridade de uma ocasião em que a relação entre medicina e indústria farmacêutica foi questionada ... logo após a minha fala, uma representante de empresa farmacêutica anunciou ao organizador que sua empresa não mais apoiaria a conferência anual. Outro empacotou seus produtos e foi embora. Outros representantes de medicamentos foram observados resmungando irritados em seus celulares, o que pode ou não estar relacionado ao boicote quase completo de expositores no dia seguinte. Apenas um expositor compareceu, levando um médico amigo meu a observar que “Talvez ele tenha perdido sua palestra.”

Em 2010, o presidente da Sociedade de Medicina Pulmonar da Dinamarca convidou palestrantes para introduzirem uma discussão em mesa-redonda sobre ensaios com medicamentos na Dinamarca, com cerca de 80 expectadores. A reunião duraria 75 minutos e foi patrocinada pela GlaxoSmithKline. Havia um honorário de mil dólares por uma introdução de 5 a 10 minutos. O convite observava que “é necessário assinar um contrato antes da reunião.” Perguntei à Glaxo por que exigiam um contrato e pedi para vê-lo. Não o enviaram, mas explicaram que era exigido, conforme as diretrizes da indústria quando contratavam um médico como consultor. Mas por que assinar um contrato ao contratar uma pessoa por 10 minutos e por que 80 pessoas eram esperadas para uma reunião de uma hora sobre ensaios com medicamentos? Suspeito que o real objetivo da reunião era ajudar a Glaxo a divulgar seus produtos para asma. De fato, a pessoa da empresa que convidou era um “coordenador de *marketing*” e o título da reunião era: “Curso exclusivo, Fórum Respiratório Científico”. O convite dizia que o local da reunião ficava a aproximadamente 60 minutos de carro de Copenhagen, mas as pessoas poderiam passar a noite no hotel, pois a Glaxo pagava as despesas. Para 80 pessoas. Quanta despesa por tão pouco, a menos que a empresa estivesse comprando os médicos. Os médicos que participam de coisas assim envergonham a si mesmos.

Em 2001, médicos alemães foram convidados para irem à Baviera com um programa científico que durava 10 minutos, logo depois que chegassem.<sup>5</sup> O restante do tempo era livre. Outra opção para médicos alemães era iniciar 20 pacientes no medicamento de determinada empresa, o que lhes garantiria uma viagem de três dias a Paris com todas as despesas pagas, incluindo as partidas finais do campeonato mundial de futebol. Dessa vez os médicos não tiveram que desperdiçar 10 minutos de seu tempo precioso escutando uma palestra.

## DINHEIRO NÃO TEM CHEIRO

Não sou muito exposto a propagandas de medicamentos, mas duas vezes ao ano uma empresa me envia um envelope por equívoco. E quero dizer por equívoco, pois devo estar na lista negra de todas as empresas farmacêuticas. Por exemplo, recebi da Meda um folheto publicitário que dizia que “Cerca de 300 mil pessoas sofrem de bexiga hiperativa na Dinamarca.” No verso, havia uma referência para essa afirmativa, *Continance News n°4 - 2010*. Tanta ciência por trás de uma afirmativa de que 6% da população inteira, inclusive crianças, sofrem por urinar com frequência demais ou com urgência. A solução era cloreto de tróspio (Sanctura, talvez um santuário para hiperurinadores?), um medicamento anticolinérgico que poderia lhe custar o preço de duas cervejas ao dia, o que, entretanto, apenas pioraria seu problema de urinar.

Antes de o esperto pessoal do *marketing* apelidar isso de bexiga hiperativa, costumávamos chamá-la de incontinência de urgência. Parece muito intrusivo que a indústria não deixe nem mesmo o nome de nossa doença em paz. Não é da conta dela dar nome a doenças, porém, infelizmente, os médicos agora também a chamam de bexiga hiperativa.

A Pfizer se associou ao que chamamos de impotência há séculos. Quando descobriu que um medicamento desenvolvido para tratar hipertensão causava ereção como efeito colateral, a impotência foi rebatizada de disfunção erétil, que soa mais aceitável socialmente do que ser impotente:

- “Tenho uma disfunção fisiológica.”
- “Ah, coitado, qual é o problema?”
- “Não tenho certeza se quero lhe dizer, mas felizmente existe um medicamento que funciona.”

O amigo do pobre cara poderia pensar que ele sofre de doença da tireoide, diabetes do tipo 1, diarreia crônica com mau cheiro ou coisa pior.

Não nego que algumas pessoas se incomodam por urinarem com muita frequência ou com urgência. Mas eu sempre soube que o efeito de medicamentos anticolinérgicos é altamente duvidoso. A revisão Cochrane confirma isso. Os efeitos são estatisticamente

significativos, mas como tudo fica estatisticamente significativo, não importa quão pequenos sejam os efeitos, se houver pacientes suficientes, sempre devemos examinar os dados. O número de episódios de escape de urina por 24 horas no estudo maior era 3,2 com medicamento e 3,3 com placebo e o número de idas ao banheiro (chamada de micção na linguagem do médico) era 10 com medicamento e 11 com placebo em dois estudos.<sup>6</sup> Isso não parece um efeito de importante, não é? Em especial quando você considera que todo medicamento gera danos. Efeitos colaterais frequentes e perturbadores são boca seca, visão borrada, constipação e confusão. Esses são apenas os comuns; há muitos outros, como olhos secos, nariz seco, dor de cabeça e gases. Alguns danos podem ser graves e exigir que você telefone imediatamente para seu médico: dificuldade para urinar, erupção cutânea, urticária, prurido e dificuldade para respirar ou engolir. Essa informação sobre medicamentos pode ser encontrada na *homepage* da Biblioteca Nacional de Medicina dos EUA:

[www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo)

A propósito, como um paciente decide se algumas gotas de urina são um escape ou não? Dados os efeitos colaterais evidentes dos medicamentos, é provável que muitos pacientes com medicamento ativo tenham imaginado que estavam usando-o, sendo esperado que esse não cegamento leve a avaliações enviesadas a favor do medicamento sobre o placebo (veja o Cap. 4). Além disso, uma paciente que saiba que está com medicamento ativo poderia reprimir a urgência de ir ao banheiro e, se isso ocorrer uma vez a mais por dia do que para uma paciente tratada com placebo, corresponde à diferença observada nos ensaios. Assim, talvez não haja efeito algum desses medicamentos? Considero isso muito provável. Quando o imperador romano Vespasiano foi criticado pelo imposto que impôs sobre mictórios públicos, respondeu que o dinheiro não tem cheiro. Em nossa época, a maneira como o dinheiro é ganho pode cheirar tão forte que se aproxima de improbidade científica. A Yamanouchi, que mais tarde se transformou em Astellas, submeteu um ensaio comparativo à publicação em 2005 com o nome de um professor dinamarquês, Gunnar Lose, no artigo, embora ele nunca tivesse visto o manuscrito, os dados brutos nem o relatório clínico mais extenso do estudo, que não foi escrito até meses depois.<sup>7</sup> O artigo mostrava que o medicamento da Yamanouchi era melhor do que o da Pfizer, mas Lose não achava que a análise estatística ou o artigo eram imparciais e equilibrados e exigiu que fosse retirado.

A empresa recusou-se a retirar o artigo, recusou-se a mostrar os dados a Lose e, mais tarde, também recusou-se a mostrar a ele o relatório do estudo clínico, embora o contrato com a empresa especificasse que teria acesso ao relatório. Lose achava a análise de dados tão duvidosa que retirou sua contribuição como autor. O relatório do estudo clínico foi submetido à agência de medicamentos da Dinamarca, como é requerido por lei, mas a agência recusou-se a verificar se os dados publicados eram fidedignos e recusou-se até mesmo a compartilhar o relatório com Lose.<sup>8</sup>

Lose estava certo. O relatório do ensaio publicado não é apenas deplorável; é extremamente deplorável,<sup>9</sup> um exemplo simplório de como não se deve relatar um ensaio. Foi criticado com razão por outros pesquisadores<sup>10</sup> e, para usar apenas um exemplo, foram fornecidas porcentagens até duas casas decimais, por exemplo, 3,58%, enquanto não havia nenhum desvio-padrão ou outras medidas de incerteza nos dados. Não tenho dúvida de que era um ensaio por semeadura. Registrar 1.177 pacientes em um ensaio de micção é extrapolar demais, e o ensaio envolvia 17 países e 117 locais de estudo, isto é, apenas 10 pacientes por local. Se alguém quiser dados fidedignos, é preferível usar alguns locais grandes com investigadores capacitados.

Esses eventos mostram também que as agências de medicamentos não estabelecem prioridades. Enquanto o ensaio estava ocorrendo, Lose foi visitado por um monitor da agência que verificou se as assinaturas correspondiam às datas corretas. Mas a agência não se interessou se o público estava mal-informado sobre os méritos de um medicamento novo. De acordo com a ouvidoria europeia, os relatórios de estudos clínicos não são propriedade da empresa patrocinadora, pertencem à sociedade, isso significa que a agência não deveria ter-se recusado a fornecer o relatório a Lose. Além disso, é absurdo negar a ele o relatório de um ensaio para o qual ele mesmo tinha contribuído.

## CRIANDO DOENÇAS

Que doenças você poderia ter sem saber? Um jornal dinamarquês fez uma investigação divertida. Coletou notícias de histórias durante três meses a respeito do que os dinamarqueses sofrem e chegou à conclusão de que, em média, cada um de nós sofre de duas doenças.<sup>11</sup> De fato, é muito pior porque os jornalistas procuraram em *dinamarqueses sofrendo de*, ou seja, muitas doenças foram ignoradas. Talvez a razão pela qual nós, dinamarqueses, apareçamos como as pessoas mais felizes na Terra em votação após votação é que não sabemos que estamos terrivelmente doentes.

Os 300 mil que disseram que sofriam de bexiga hiperativa não estavam na lista de 12 milhões de doenças em dinamarqueses, então deveríamos adicionar esses 300 mil. É bom saber que podemos reduzir o sofrimento humano ao não perguntamos às pessoas se têm problemas para urinar e ao não tratá-las com medicamentos do tipo santuário.

Em 2007, a Associação das Indústrias Farmacêuticas da Dinamarca fez *lobby* junto a nossos políticos no Parlamento e tinha convencido alguns deles de que os exames periódicos de saúde seriam uma boa ideia para prevenir doenças. Quando questionado por um jornalista se não era mais uma questão de vender mais medicamentos, por exemplo, contra pressão arterial elevada ou nível alto de colesterol, o porta-voz da empresa admitiu que esse era o propósito.<sup>12</sup> Em 2011, nosso novo governo tinha exames periódicos de saúde no menu, mas solicitei um encontro com a Ministra da Saúde em que disse a ela que a revisão Cochrane que recém tínhamos concluído, com 17 ensaios, quase 250 mil participantes e quase 12 mil mortes, não encontrou qualquer efeito de exames de saúde sobre a mortalidade total, mortes por câncer ou mortes cardiovasculares.<sup>13,14</sup> Um de meus colegas contou a ela sobre um grande ensaio dinamarquês que recém havia concluído que também não encontrou efeito.<sup>15</sup> Exames de saúde levam a mais diagnósticos de doenças ou fatores de risco, o que leva a mais uso de medicamentos e mais danos. Nossa conclusão, portanto, foi muito firme: exames de saúde não deveriam ser usados. A ministra concordou e disse que era a primeira vez que o novo governo tinha quebrado uma promessa pré-eleitoral de uma maneira baseada em evidências. Nossa revisão economizará bilhões para os contribuintes e muito sofrimento também.

Eis um exemplo do tormento que um exame de saúde aparentemente inócuo poderia causar. Um escritor muito produtivo tinha perdido o apetite de forma súbita por sua vida frenética.<sup>16</sup> Os dias eram intermináveis e terríveis a ponto de ele contemplar o suicídio como única saída. Estava convencido de que tinha ficado velho e não tinha mais resistência. Após um mês, deu-se conta de que poderiam ser os comprimidos. Esses comprimidos eram betabloqueadores e seus médicos tinham se esquecido de dizer a ele que poderiam causar depressão. Parou de tomá-los e voltou a ser o mesmo de antes.

Essa história não começou com um exame de saúde, mas poderia. Com grande frequência, não ocorre aos pacientes que a piora de sua condição poderia ser causada pelos comprimidos que ingerem. Infelizmente, seus médicos podem não reconhecer que os sintomas novos são efeitos colaterais do primeiro comprimido, desse modo, podem prescrever um segundo comprimido contra os sintomas e assim por diante.

A indústria farmacêutica e seus médicos remunerados não deixam nem mesmo pessoas jovens e fortes em paz. Aplicando diretrizes clínicas europeias para doença cardiovascular em uma população norueguesa, os pesquisadores descobriram que 86% dos homens estavam em alto risco de doença cardiovascular aos 40 anos de idade.<sup>17</sup> A ironia é que os noruegueses são um dos povos mais longevos do mundo. Em outro estudo, os pesquisadores descobriram que 50% dos noruegueses, aos 24 anos de idade, tinham nível de colesterol ou pressão arterial acima do ponto de corte recomendado para o tratamento!<sup>18</sup>

A osteoporose é semelhante. Em 1994, um pequeno grupo de estudos associado à Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu a densidade mineral óssea normal como aquela de mulheres adultas jovens.<sup>19</sup> Muito tolo, pois tudo em nós se deteriora quando envelhecemos. Estaremos fora de todos os limites se nos compararmos com mulheres jovens. O grupo – de maneira completamente arbitrária – definiu a osteoporose como presente se a densidade mineral óssea estivesse 2,5 desvios-padrão abaixo daquela em uma mulher jovem, e não parou nem mesmo aí, mas definiu a osteopenia como presente se a medida estivesse entre 1,0 e 2,5 desvios-padrão abaixo. Esses critérios eram voltados para pesquisa epidemiológica, mas serviram como uma mina de ouro para a indústria farmacêutica, pois levaram metade de todas as mulheres mais velhas a serem

consideradas “anormais”. A indústria farmacêutica patrocinou a reunião em que essas definições foram criadas, então pode ter havido alguma influência.

O teste de densidade mineral óssea só consegue prever um sexto das futuras fraturas de quadril,<sup>20</sup> mas, apesar dessas observações sérias, o exame tornou-se o padrão-ouro para decidir quais pessoas tratar. Em geral, os *sites* de consumidores na *Internet* são patrocinados pela indústria e dizem que o exame é bom e prediz o risco de fratura, enquanto as organizações de avaliação de tecnologia em saúde dizem o oposto.<sup>20</sup> O efeito dos medicamentos é pequeno, mesmo para mulheres em alto risco de fraturas: se 100 mulheres que já tiveram uma fratura vertebral forem tratadas, uma fratura de quadril talvez seja prevenida.<sup>21</sup> Digo talvez porque diversos estudos sugerem que o tratamento de longa duração leva ao efeito oposto, um aumento nas fraturas de quadril,<sup>22-24</sup> o que pode ser explicado pelo fato de que o osso novo induzido pelos medicamentos não é do mesmo tipo que o osso formado naturalmente.

Além disso, as pessoas que escutam que têm os ossos frágeis podem parar de praticar exercícios, o que é uma má ideia, pois os exercícios fortalecem os ossos. Uma mulher que eu sabia que era perfeitamente saudável realizou uma tomografia óssea sem nenhuma razão e soube que tinha osso frágil. Gostava muito de praticar seu esporte, mas parou de imediato, pois temia cair e quebrar um osso. Assim, o diagnóstico perturbou sua vida e também aumentou seu risco, pois o exercício previne fraturas. É má medicina rastrear pessoas saudáveis sem saber, a partir de ensaios randomizados, se o rastreamento faz mais bem do que causa dano. Não é o caso da osteoporose; não há qualquer ensaio de rastreamento. Não digo que ninguém deveria ser tratado; só estou dizendo que pessoas demais estão sendo tratadas. A indústria deve ser muito grata pelo auxílio do grupo da OMS, pois vende seus medicamentos também para osteopenia, que é um mercado em torno de 400 milhões de mulheres.

A loucura da osteoporose-osteopenia tem sido tema de muitas piadas. Também deveríamos tratar aqueles em risco de estarem em risco (aqueles com osteopenia que podem atravessar o limite arbitrário para a osteoporose quando ficam mais velhos)?<sup>19</sup> Quando um colega meu saiu de sua casa para ir esquiar durante um feriado, observou que agora sofria de uma pré-fratura.

Outra piada, que infelizmente é levada a sério, é que as pessoas realizam conferências sobre pré-hipertensão, que começam quando sua pressão arterial diastólica sobe acima de 80 mmHg. Eis uma tragédia: a Associação Americana de Cardiologia recomenda rastrear crianças para pressão de sangue elevada, começando aos 3 anos de idade.<sup>25</sup> Mostramos em nossa revisão de exames de saúde que o rastreamento para hipertensão (em qualquer idade) não é benéfico.<sup>13,14</sup>

Também temos o pré-diabetes. Foram realizados ensaios para demonstrar que, ao tratar pessoas saudáveis com um medicamento redutor de glicose, você pode diminuir seu risco de desenvolver diabetes.<sup>26</sup> Isso é uma grande piada. Como o diagnóstico depende do nível de glicose no sangue, não era necessário realizar ensaios, pois o resultado estava dado, um tipo de evidência circular. Logo, quando o tratamento medicamentoso para, não há qualquer diferença na incidência de diabetes, então o medicamento não impede que nada aconteça. O exercício inteiro era para impulsionar as vendas de medicamentos como rosiglitazona, que foi investigado em um ensaio como esse, o ensaio DREAM.<sup>26</sup> O sonho (*dream*, em inglês) era um pesadelo, pois o medicamento mata as pessoas. Uma questão adicional é: como você encontraria pessoas saudáveis e começaria o tratamento? Isso não pode ser feito sem rastrear, e mostramos em nossa revisão de exames de saúde que o rastreamento para diabetes não funciona. Não reduz morbidade nem mortalidade.<sup>13,14</sup>

É sedutoramente fácil convencer pessoas saudáveis a tomarem medicamentos que não precisam para uma doença que não têm. O artista australiano Justine Cooper inventou uma farsa hilária,<sup>27</sup> que pode ser assistida no YouTube.<sup>28</sup> Parece um comercial de televisão e anuncia Havidol (*have it all* [tenha tudo]), com o nome químico de *avafynetyne HCl* (*have a fine time plus hydrochloric acid* [divirta-se mais ácido clorídrico]). Havidol é bom para aqueles que sofrem de transtorno disfórico de ansiedade por *deficit* de consumo de atenção social (DSACDAD). Sente-se vazio após um dia cheio de compras? Aprecia mais as coisas novas do que as antigas? A vida parece melhor quando você tem mais do que os outros? Então você pode ter o transtorno, que mais de 50% dos adultos têm. O anúncio diz que Havidol deve ser tomado indefinidamente e que os efeitos colaterais incluem pensamento extraordinário, brilho dérmico, clímax sexual retardado, comunicação entre espécies e sorriso terminal. “Fale com seu médico sobre Havidol.” Algumas pessoas acreditaram que isso

era real e replicaram em *websites* reais para transtorno de pânico e ansiedade ou para depressão.

Um vídeo ainda mais engraçado no YouTube<sup>29</sup> caracterizava Ray Moynihan como a vítima,<sup>27</sup> o jornalista que escreveu *Selling Sickness* com Alan Cassels. É sobre uma epidemia – transtorno de deficiência motivacional – anunciada primeiramente na edição de 1º de abril de 2006 do *BMJ*,<sup>30</sup> e, da mesma maneira que o Havidol, algumas pessoas acreditaram nele. Em sua forma leve, as pessoas não conseguem sair da praia ou sair da cama de manhã e, em sua forma mais severa, pode ser letal, pois a vítima pode perder a motivação para respirar. Moynihan diz que “As pessoas me chamaram de preguiçoso toda minha vida. Mas agora eu sei que eu era doente.” O medicamento é Indolebant, e seu defensor, o neurocientista Leth Argos, relata como a esposa de um paciente telefonou para ele e estava aos prantos. Ela disse que, depois de usar Indolebant, seu marido cortou a grama do jardim, consertou a calha e pagou uma conta de eletricidade – tudo em uma semana.

Permitirei que as grandes empresas farmacêuticas tenham a última palavra em meu livro, então aqui está a última gargalhada para você, oferecida por Stephen Whitehead, executivo-chefe da Associação das Indústrias Farmacêuticas Britânicas, no *BMJ* de outubro de 2012, em resposta a um artigo que criticava a indústria farmacêutica. Trago-o em sua totalidade:<sup>31</sup>

*McCartney faz diversas afirmativas absurdas sobre a indústria farmacêutica. Ela declara que as relações financeiras entre instituições de caridade e a indústria são “obscuras” e insinua que isso influencia impropriamente as atividades cotidianas do terceiro setor. Na realidade, o código de práticas da Associação das Indústrias Farmacêuticas Britânicas exige que as empresas declarem publicamente suas transações financeiras com instituições de caridade e a natureza de sua relação. Aqueles que não cumprem com suas obrigações estão sujeitos a sanções da Prescription Medicines Code of Practice Authority – o administrador a distância do código. As instituições de caridade são protetoras de sua independência e totalmente comprometidas com os pacientes que atendem – qualquer influência maligna encontra resistência feroz.*

*Em segundo lugar, representantes médicos procuram se envolver com médicos clínicos para educá-los nos tratamentos disponíveis mais recentes. Existem regras estritas sobre como isso é conduzido. Acho que é importante que os médicos tenham a possibilidade de aprender sobre medicamentos novos e inovadores e tomem suas próprias decisões sobre sua adequação aos pacientes.*

*Por fim, cooperação e parceria entre a indústria farmacêutica e a comunidade de saúde ampliada são valiosas, apesar de preconceitos negativos. Ao trabalharmos juntos, podemos melhorar desfechos em saúde, impulsionar a inovação e economizar tempo e dinheiro do NHS. Isso deveria ser, e é, conduzido dentro de diretrizes estritas que asseguram que os interesses comerciais são secundários às necessidades dos pacientes. Essa motivação para um trabalho mais próximo não foi impulsionado pela indústria farmacêutica, mas por todas as partes interessadas da atenção à saúde. No começo desse ano diversos signatários, incluindo o Departamento de Saúde e os Medical Royal Colleges, aprovaram princípios para trabalhar em parceria com o setor das ciências da vida pelo bem dos pacientes.*

*Pode estar na moda criticar a indústria farmacêutica, mas não deveríamos ser rápidos em criticar o bom trabalho feito para ajudar as pessoas a viverem vidas mais saudáveis.*

Que nível de ironia nos níveis mais elevados da indústria farmacêutica. Falar sobre códigos de prática, regras estritas e diretrizes estritas como a panaceia para uma indústria que é a pior de todas as indústrias ao, rotineiramente, infringir a lei de modo a tornar-se crime organizado que resulta nas mortes de pessoas inocentes em números enormes! Não é apenas tapeação, é a maior piada. Depois que fiz uma palestra em uma reunião da *Prescrire* em Paris em janeiro de 2013 sobre o crime onipresente na indústria farmacêutica,<sup>32</sup> tive uma conversa com Alain Braillon, que me inspirou a concluir meu livro com uma charge.

- Não gosto de Göttsche dizendo que a indústria farmacêutica parece com uma quadrilha criminosa!

- Não somos tão maus; eles matam muito mais gente do que nós!

- Por que não?



# REFERÊNCIAS

1. Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Somatostatin analogues for acute bleeding oesophageal varices. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 3: CD000193.
2. Frankfurt H. *On Bullshit.* Princeton, NJ: Princeton University Press; 2005.
3. Godlee F. Editor's choice: say no to the free lunch. *BMJ.* 2005 Apr 16.
4. Fugh- Berman A. Doctors must not be lapdogs to drug firms. *BMJ.* 2006; 333: 1027.
5. Grill M. *Kranke Geschäfte: wie die Pharmaindustrie uns manipuliert.* Hamburg: Rowohlt Verlag; 2007.
6. Nabi G, Cody JD, Ellis G, *et al.* Anticholinergic drugs versus placebo for overactive bladder syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 4: CD003781.
7. Andersen NV. [Gunnar Lose vs. Yamanouchi]. *Ugeskr Læger.* 2006; 168: 546–9.
8. Andersen NV. [Gunnar Lose considers the committee on scientific dishonesty]. *Ugeskr Læger.* 2006; 168: 719–21.
9. Chapple CR, Martinez- Garcia R, Selvaggi L, *et al.* A comparison of the efficacy and tolerability of solifenacin succinate and extended release tolterodine at treating overactive bladder syndrome: results of the STAR trial. *Eur Urol.* 2005; 48: 464–70.
10. Jonas U, Rackley RR. *Eur Urol.* 2006; 49: 187–8; author reply 188–90.
11. Rasmussen LI. [Danes suffer from 12 million diseases]. *Ugeskr Læger.* 2011; 173: 1767.
12. Andersen NV. [The drug industry increases lobbyism]. *Mandag Morgen.* 2007 Sep 3: 20–3.
13. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, *et al.* General health checks for reducing morbidity and mortality from disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 10: CD009009.
14. Krogsbøll LT, Jørgensen KJ, Grønhøj Larsen C, *et al.* General health checks in adults for reducing morbidity and mortality from disease: Cochrane systematic review and meta- analysis. *BMJ.* 2012; 345: e7191.
15. Lifestyle intervention in a general population for prevention of ischaemic heart disease. Study record. Available online at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=inter99&Search=Search> (accessed 3 June 2013).
16. Kvist J. [The possibility of suicide]. *Berlingske Tidende.* 2002 Nov 3.
17. Getz L, Sigurdsson JA, Hetlevik I, *et al.* Estimating the high risk group for cardiovascular disease in the Norwegian HUNT 2 population according to the 2003 European guidelines: modelling study. *BMJ.* 2005; 331: 551.
18. Getz L, Kirkengen AL, Hetlevik I, *et al.* Ethical dilemmas arising from implementation of the European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. A descriptive epidemiological study. *Scand J Prim Health Care.* 2004; 22: 202–8.
19. Alonso- Coello P, García- Franco AL, Guyatt G, *et al.* Drugs for pre- osteoporosis: prevention or disease mongering? *BMJ.* 2008; 336: 126–9.
20. Abramson J. *Overdo\$ed America.* New York: HarperCollins; 2004.

21. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, *et al.* Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996; 348: 1535–41.
22. Erviti J. Bisphosphonates: do they prevent or cause bone fractures? *Drug and Therapeutics Bulletin of Navarre*. 2009; 17: 65–75.
23. Erviti J, Alonso Á, Oliva B, *et al.* Oral bisphosphonates are associated with increased risk of subtrochanteric and diaphyseal fractures in elderly women: a nested case- control study. *BMJ Open*. 2013; 3: e002091.
24. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Cumulative alendronate dose and the long- term absolute risk of subtrochanteric and diaphyseal femur fractures: a register- based national cohort analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95: 5258–65.
25. Moynihan R, Cassels A. *Selling Sickness: how the world's biggest pharmaceutical companies are turning us all into patients*. New York: Nation Books; 2005.
26. Montori VM, Isley WL, Guyatt GH. Waking up from the DREAM of preventing diabetes with drugs. *BMJ*. 2007; 334: 882–4.
27. Coombes R. Having the last laugh at big pharma. *BMJ*. 2007; 334: 396–7.
28. HAVIDOL: female testimonial. Available online at: [www.youtube.com/watch?v=sQw\\_cdhXGco](http://www.youtube.com/watch?v=sQw_cdhXGco).
29. A new epidemic (motivational deficiency disorder). Available online at: [www.youtube.com/watch?v=RoppJOTRLe4](http://www.youtube.com/watch?v=RoppJOTRLe4).
30. Moynihan R. Scientists find new disease: motivational deficiency disorder. *BMJ* 2006; 332: 745.
31. Whitehead S. Fashionable to criticise the drug industry? *BMJ*. 2012; 345: e7089.
32. Gøtzsche PC. Lecture. Efficacité et effets indésirables des produits de santé: données confidentielles ou d'intérêt public? Available online at: [www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluledOr2013\\_Conf\\_Gotzsche.pdf](http://www.prescrire.org/Docu/Archive/docus/PiluledOr2013_Conf_Gotzsche.pdf) (accessed 8 Feb 2013).



# Conheça também

---

**CHAMPY, J.; GREENSPUN, H.** ▶ Reengenharia na Saúde

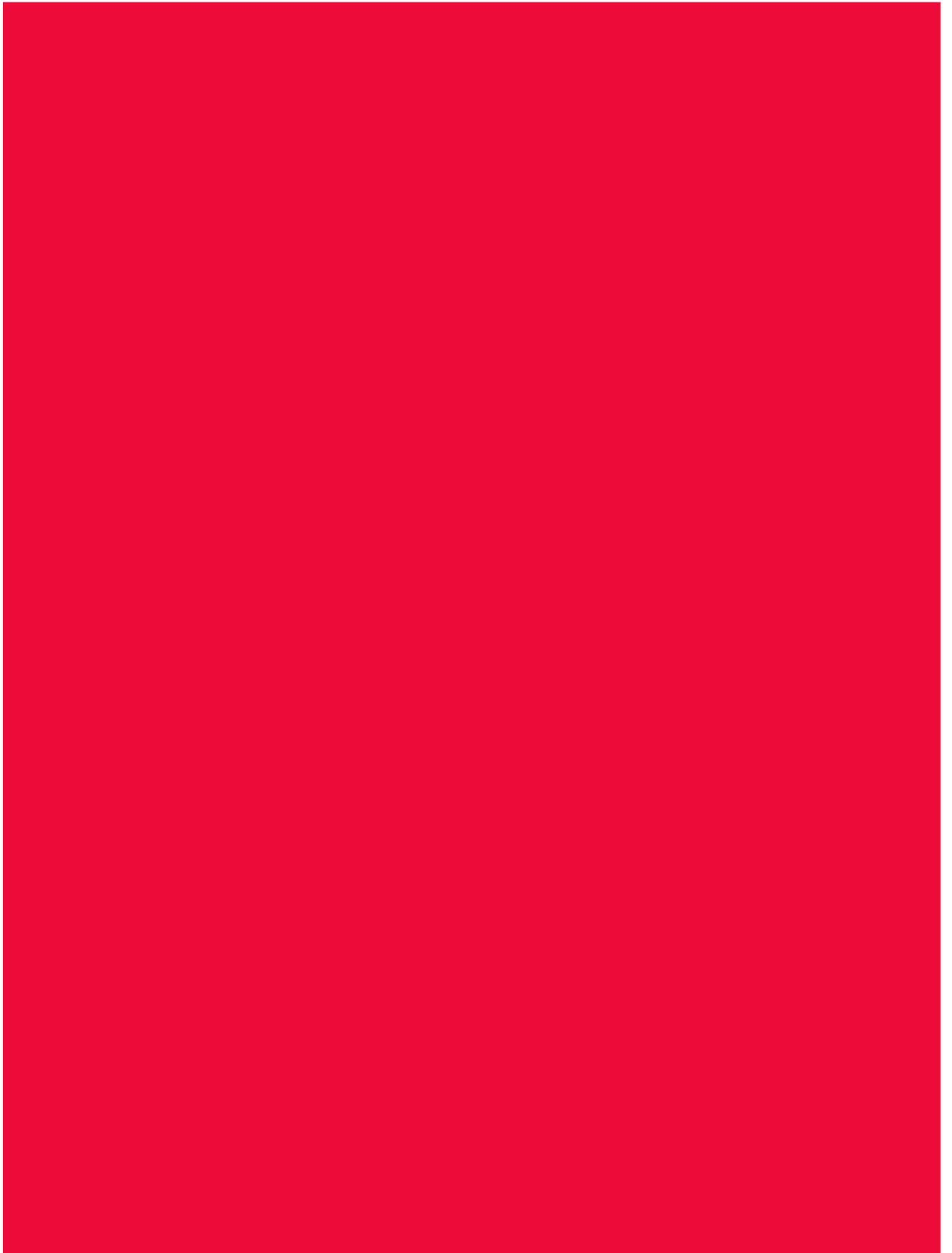
**CHRISTENSEN, C.M.; GROSSMAN, J.H.; HWANG, J.** ▶ Inovação na Gestão da Saúde

**GÉRVAS, J.; PÉREZ-FERNÁNDEZ, M.** ▶ São e Salvo

**HERZLINGER, R.** ▶ Valor para o Paciente

**MICHELLI, J.A.** ▶ Receita para a Excelência

---



# Sobre o Grupo A

---

O Grupo A está preparado para ajudar pessoas e instituições a encontrarem respostas para os desafios da educação. Estudantes, professores, médicos, engenheiros, psicólogos. Profissionais das carreiras que ainda não têm nome. Universidades, escolas, hospitais e empresas das mais diferentes áreas. O Grupo A está ao lado de cada um. E também está nas suas mãos. Nos seus conteúdos virtuais. E no lugar mais importante: nas suas mentes.

# Acesse

0800 703 3444  
sac@grupoa.com.br  
Av. Jerônimo de Ornelas, 670  
Santana  
CEP: 90040-340 • Porto Alegre / RS

grupo **a**  
> EDUCAÇÃO <