

Ensaio clínico e indústria farmacêutica

Clinical trials and the pharmaceutical industry

Los ensayos clínicos y la industria farmacéutica

Suely Rozenfeld ¹

¹ Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

Correspondência

S. Rozenfeld
Departamento de Epidemiologia e Métodos Quantitativos em Saúde, Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rua Leopoldo Bulhões 1480, 8º andar, Rio de Janeiro, RJ 21041-210, Brasil.
rozenfel@ensp.fiocruz.br

A autorização para comercializar medicamentos é condicionada à apresentação dos resultados dos ensaios clínicos, atestando que o produto cumpre as exigências estabelecidas em normas nacionais e internacionais, e pode ser usado para beneficiar a saúde humana. Quem deve apresentar as provas? O fabricante. Quem autoriza o uso? As agências reguladoras nacionais.

O ensaio clínico é a abordagem epidemiológica capaz de fornecer as melhores evidências de segurança e efetividade de um medicamento. Data do século XVIII o primeiro registro de ensaio controlado, ocorrido num navio cuja tripulação vinha sendo devastada pelo escorbuto. Foi conduzido em 1747, por James Lind, que comparou diferentes dietas em 12 marujos doentes. Os melhores efeitos foram produzidos com a inclusão de cítricos, resultando anos depois na rotina de se levar limão em viagens marítimas longas ¹.

As virtudes dos ensaios clínicos decorrem do fato de eles compararem tratamentos distintos, ou tratamentos *vs.* placebo, justa homenagem à cura espontânea! Decorrem, ainda, da distribuição aleatória dos sujeitos entre os grupos de tratamento, garantia de que características não relacionadas ao medicamento em teste não influenciarão os resultados. Nem a favor nem contra. Tais virtudes permitem observar, de forma menos “contaminada”, o efeito do novo trata-

mento e seu papel diante de outras possibilidades terapêuticas.

A indústria farmacêutica tem sido denominada *Big Pharma*, possivelmente pelo seu poderio econômico. As vendas mundiais alcançaram a cifra de US\$400 bilhões em 2002 ². Embora os fabricantes sejam obrigados a apresentar aos órgãos de regulação os resultados das pesquisas, boa parte dos ensaios clínicos é executada com recursos públicos e das universidades dos países-sede das indústrias. Para as dez maiores companhias, os gastos com pesquisa e desenvolvimento corresponderam a 11% e a 14% das vendas, em 1990 e em 2000, respectivamente ². Percentuais esses superados por gastos administrativos e com propaganda.

A relação entre os polos do binômio “ensaio clínico-indústria farmacêutica” embute evidente contradição. De um lado, os fármacos como tecnologia empregada na cura de doenças e no alívio de sintomas e, de outro, sua produção preponderantemente efetuada por corporações com forte inserção no mercado econômico, sujeita às suas leis e impulsionada pela necessidade de auferir lucro.

A contradição produz efeitos devastadores, que tem se tornado progressivamente mais visíveis para os profissionais de saúde e para os cidadãos, e desaguado em vigorosa contestação. Há movimento nas editoriais de publicações respei-

tadas da área biomédica para vencer a resistência dos fabricantes em tornar públicos os resultados das pesquisas. Soma-se a isso o questionamento do papel avassalador da medicina e dos medicamentos sobre os gastos, a saúde e a vida. E cresce a observação crítica das estratégias empregadas para difundir novidades terapêuticas nas quais, de fato, elas não existem.

Entre os 78 fármacos aprovados pelo U.S. Food and Drug Administration (FDA), em 2002, apenas 17 continham novas substâncias ativas, dos quais sete representavam aprimoramento em relação a produtos já comercializados. Os demais eram variações de fármacos antigos ou que não representavam avanço terapêutico algum². Tais resultados são obtidos às custas de pressão sobre as agências reguladoras e do desenvolvimento de incontáveis estudos experimentais, a maioria com produtos comercializados, para encontrar outros usos e expandir mercados. Ao declínio do número de novidades terapêuticas se contrapõem a ampliação do conceito de doença e a das indicações terapêuticas dos fármacos.

Uma das mais conceituadas publicações científicas da área biomédica, o *British Medical Journal*, lançou a campanha *Too Much Medicine: Too Little Care* que revela as preocupações atuais de pesquisadores e de ativistas sociais³. As alterações dos limites da normalidade alargaram o conceito de doença e geraram perturbadora inflação de diagnósticos. Isso ocorreu com a hipertensão arterial, o diabetes, a osteoporose, o nível de colesterol. Pequenas modificações nos parâmetros diagnósticos expandiram a proporção da população considerada doente ou “portadora” de fator de risco. E, conseqüentemente, o número de potenciais candidatos a tratamento farmacológico.

Duas ilustrações justificam as preocupações. Uma vem do campo dos recursos diagnósticos e a outra da saúde mental. A angiografia pulmonar com tomografia computadorizada, nova tecnologia para o diagnóstico de embolia pulmonar, está associada ao aumento de 80% na detecção de embolia pulmonar, muitas das quais, não necessitariam ser encontradas³. No caso da saúde mental, embora haja controvérsias sobre as definições de déficit de atenção e de transtorno bipolar, pode haver verdadeira epidemia de falsos positivos com base nos novos critérios diagnósticos propostos pela American Psychiatric Association (APA). Há indícios de que a decisão sobre o que separa o normal do patológico encubra conflitos de interesse: mais de metade dos membros do painel da APA responsável pelas definições psiquiátricas tem ligações financeiras com a indústria farmacêutica⁴. O impacto pode ser medido em milhões de pessoas sendo

tratadas sem necessidade ou sendo vítimas de efeitos adversos.

Não por acaso as revistas científicas exigem dos autores declaração sobre conflitos de interesse. É preciso conhecer quem define as novas fronteiras da doença, e se a definição separa doentes de não doentes, ou agrega aos doentes os portadores de fatores de risco. É preciso conhecer o curso natural da doença para os diversos estratos populacionais e quais deles se beneficiarão com a administração de medicamentos. É preciso saber se os benefícios compensam os riscos quanto a efeitos adversos, gastos adicionais e mudança de *status* social e psicológico.

As preocupações sobre a falta de transparência dos resultados das pesquisas realizadas sob o patrocínio da indústria farmacêutica não se limitam à esfera profissional. Um artigo do *The New York Times*⁵ relata os esforços de pesquisadores renomados, para que sejam revelados os resultados dos ensaios clínicos, de forma a permitir que os reais benefícios e danos dos fármacos sejam conhecidos.

Um dos pontos de partida para a ação ocorreu durante a revisão da *Cochrane Collaboration* sobre o antigripal Tamiflu (oseltamivir), da Roche, e da constatação de que a revisão anterior, que concluía ser o medicamento efetivo na redução do risco de complicações da doença como a pneumonia, ter se baseado em dados incompletos e em estudos não publicados em revistas médicas. A solicitação de acesso ao conjunto dos estudos foi inicialmente condicionada à assinatura de acordo de confidencialidade, exigência não aceita pelos pesquisadores. Em dezembro de 2009, a equipe da *Cochrane Collaboration* concluiu não haver comprovação de que o produto reduziria complicações da gripe – doença auto-limitada que cursa habitualmente com cura espontânea. No mesmo ano, as compras do produto pelos governos nacionais para a eventualidade de surtos de influenza já eram responsáveis por 60% dos US\$ 3 bilhões apurados com as vendas do produto. Ainda hoje não se pode afirmar que a questão Tamiflu esteja solucionada⁵.

Ao longo do tempo, episódios similares envolveram grande esforço para tornar transparentes aspectos decisivos do papel dos medicamentos na prevenção e na cura das doenças. O resultado inevitável foi o de abalar convicções e reduzir as expectativas da sociedade sobre o benefício irrestrito dos medicamentos. Observação das distorções nos resultados dos estudos publicados e exibição exagerada de resultados favoráveis a novos produtos, com ocultação dos desfavoráveis, foram estudadas por pesquisadores independentes e estão bem documentados. Rememorando episódios: contestação judicial às

denúncias de sub-registro de ataques cardíacos nas pesquisas sobre o Vioxx (rofecoxib); divulgação de dados distorcidos sobre a associação entre o antidepressivo Paxil (paroxetina) e o risco de suicídio entre jovens; não divulgação de dados de segurança sobre o hipoglicemiante Avandia (rosiglitazona); postergação da retirada do mercado de produtos sem eficácia e danosos como a sibutramina para redução do peso corporal; postergação da decisão de restringir as indicações terapêuticas àquelas com comprovação científica, como na terapia de reposição hormonal na menopausa.

Na pauta da melhoria na qualidade da atenção aos pacientes várias medidas são sugeridas³. Entre elas, manter certo ceticismo sobre as mudanças nos limiares de doença; reduzir a solicitação automática de testes pedindo apenas aqueles que auxiliarão o diagnóstico; realizar *screenings* de modo seletivo e fundamentado; considerar resultados anormais dentro do contexto do quadro clínico completo, repeti-los e reconsiderá-los frente aos tratamentos. Assim, clínicos e pacientes atuarão para conter a inflação de diagnósticos.

Deve-se valorizar o medicamento com evidências científicas robustas de eficácia e segurança, indicado e prescrito por profissional bem formado e informado, dentro das indicações terapêuticas autorizadas, apenas no período necessário. O produto indicado para aliviar o sofrimento e reduzir a dor deve ser empregado parcimoniosamente e com critérios claros, quando outras medidas forem ineficazes.

Na assistência individual aos pacientes, conduta expectante, intervenção mínima, aconselhamento e medidas não farmacológicas, devem prevalecer sobre a aceitação acrítica dos ditames dos fabricantes. A indústria farmacêutica tem menos a ver com saúde do que com negócios, investimentos, mercado de ações e ganhos individuais. Por isso, deve haver cobrança por transparência e por tornar públicos os resultados dos ensaios clínicos.

A versão em inglês deste texto está disponível *online* no Portal SciELO (<http://www.scielo.br/csp>).

The English version of this text is available online in the SciELO (<http://www.scielo.br/csp>).

La versión en Inglés de este texto está disponible en línea en el SciELO (<http://www.scielo.br/csp>).

-
1. Jadad AR. Randomized controlled trials: a user's guide. London: BMJ Books; 1998.
 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. Glasziou P, Moynihan R, Richards T, Godlee F. Too much medicine; too little care. *BMJ* 2013; 346:f4247.
 4. Godlee F. Who should define disease? *BMJ* 2011; 342:d2974.
 5. Thomas K. Breaking the seal on drug research. *The New York Times* 2013; 29 jun.

Recebido em 29/Ago/2013

Aprovado em 09/Set/2013