

## A Crise das Drogas III: Corrupção da ciência\*

A medicina moderna é baseada em novas medidas terapêuticas, nas quais o desenvolvimento de novos medicamentos é amplamente envolvido. Conviver com a polifarmácia é cada vez mais característica do idoso. Pessoas com idade acima de 65 anos representam apenas 13% da população, porém consomem mais de um terço do gasto com medicamentos.<sup>1</sup> O custo com prescrições de medicamentos nos Estados Unidos está aumentando em quase 20% anualmente. Três anos atrás, no Lown Forum, eu sugeri que em 2008 o gasto nacional com drogas alcançaria 243 bilhões de dólares anualmente.<sup>2</sup> Com quatro anos ainda por vir, o custo com medicamentos já está nesse nível. O aumento astronômico do custo das prescrições de medicamentos está recebendo muita atenção, uma vez que está contribuindo com o desajuste do sistema de saúde. Pouca atenção está sendo dada ao efeito corrosivo da propaganda farmacêutica na alma da medicina — atingindo a integridade da ciência que alicerça a prática clínica.

O ponto mais profundo é o efeito das forças desreguladas da propaganda na prática clínica, baseada em medidas nada desprezíveis da indústria farmacêutica. As companhias farmacêuticas determinam muito do que está sendo investigado, desenham os protocolos, patrocinam e supervisionam os estudos clínicos, analisam os dados obtidos, escrevem os artigos e determinam o que as revistas científicas devem publicar e o que deve ser mantido fora da publicação. Essas empresas têm, portanto, grande influência sobre o que os médicos devem saber sobre os medicamentos e quais os remédios que devem prescrever. A medicina e a propaganda desregulada mantêm uma relação cada vez mais desconfortável de companheiros na cama. De acordo com alguns, elas põem em risco a ética de uma

profissão que já se orgulhara de sua independência. Como um médico escreveu no *Journal of the American Medical Association* (JAMA): “A corporação mundial possui muitos de nossos representantes políticos em Washington, DC. A situação médica não é diferente: a indústria possui os médicos e dita o curso da educação, da pesquisa e, em última análise, da prática da medicina em níveis previamente inimagináveis”.<sup>3</sup>

Se os médicos estão no bolso das empresas, a questão constrangedora que confronta os pacientes é saber se as medicações que eles estão usando são realmente indicadas ou se são prescritas porque os médicos foram subornados a fazê-lo.

### Apresentação de dados

Em certas situações, a intrusão das empresas farmacêuticas parece ser questionável e inconseqüente, por exemplo, na maneira como certos achados são apresentados. Em lugar de apresentar os fatos propriamente ditos, a informação relativa é fornecida com o intuito de maximizar o efeito terapêutico de uma nova droga. O exemplo a seguir é ilustrativo. Se um homem de meia-idade, com história prévia de infarto do miocárdio, faz uso de uma “estatina” redutora do colesterol por cinco anos, ele pode esperar uma redução de 33% no risco de um novo infarto. Essa porcentagem é baseada em um número relativo, a comparação entre a estatina e o placebo, e parece ser muito mais impressionante do que seria quando os números absolutos fossem apresentados. Na verdade, o risco de um infarto do miocárdio foi 12% no grupo placebo e 8% no grupo medicado, uma redução de risco de 4 pontos percentuais. Como o estudo foi conduzido por cinco anos, a taxa anual

\*Este artigo foi originalmente publicado no The Lown Forum, a revista da Fundação Lown de Pesquisa Cardiovascular.

de redução foi menor do que 1%. Tanto o médico quanto o paciente têm maior chance de se impressionar com 30% do que com 4 pontos percentuais. Um novo medicamento tem maior chance de ser prescrito quando os benefícios são expressos em termos relativos do que em termos absolutos. As companhias farmacêuticas têm pleno conhecimento disso e usam o risco relativo de forma quase exclusiva em sua literatura promocional para médicos e em anúncios voltados aos pacientes.

Surpreendentemente, cientistas médicos seguem essa linha da indústria farmacêutica quando relatam resultados. Pesquisadores da Universidade da Califórnia, em Davis, revisaram 359 estudos clínicos randomizados publicados em cinco das maiores revistas médicas entre 1989 e 1998. Eles observaram que a maioria dos resultados dos estudos clínicos era publicada com base na redução de risco relativo. Apenas 18% dos artigos publicados apresentavam a redução do risco absoluta, ou seja, a diferença específica entre o grupo de tratamento e o grupo placebo.<sup>4</sup>

O impacto de tais relatos pode ter um efeito substancial na propaganda. Eu fiquei estupefado pela efetividade que isso pode ter quando examinados os prós e contras da droga antiplaquetária cardiovascular, clopidogrel. Esse fármaco gerou grande excitação em uma sessão científica anual do American College of Cardiology, resultando em vasta cobertura da mídia. Observou-se que clopidogrel reduzia o risco relativo de um desfecho clínico (*endpoint*) composto, combinado de doença cardiovascular, morte, incidência de infartos do miocárdio e de acidentes vasculares cerebrais, em pacientes com síndrome coronariana aguda. O investigador principal não se continha em seu entusiasmo. Clopidogrel, ele insistia, “é um dos avanços mais significativos para pacientes com síndromes coronarianas agudas desde a aspirina”.<sup>5</sup> Outros cardiologistas importantes foram igualmente efusivos, afirmando que essa “superaspirina” era um estrondo e deveria ser “imediatamente prescrita” para os 12 milhões de americanos que apresentavam doença coronariana. Bristol Myers-Squibb, a empresa que produz clopidogrel, antecipa que as vendas globais devem crescer para alcançar 5 bilhões de dólares, fazendo dessa uma das drogas mais vendi-

das no mundo. Na verdade, a droga custará a cada paciente 1.000 dólares anuais, em vez dos centavos necessários para a compra de aspirina.

Muito é omitido durante a euforia acima apresentada dos cientistas subsidiados por uma grande indústria farmacêutica. Os dados parecem ser muito menos impressionantes quando expressos em termos absolutos. Por exemplo, a mortalidade foi reduzida de 11,47% pela aspirina para 9,28% pela adição de clopidogrel, sendo portanto uma diferença absoluta de 2,19 pontos percentuais. Para cada 100 pacientes tratados, duas pessoas a mais sobreviveriam em um ano. Nessa população, 1% apresentaria uma hemorragia

grave, enquanto 15% apresentariam sangramentos pequenos. O estudo do clopidogrel foi limitado a um ano. Com medicamentos que devem ser usados por toda a vida, deveriam ser esperados dados obtidos por um período muito mais longo antes de tanto entusiasmo. Uma outra consideração problemática exige reflexão. O maior efeito do clopidogrel é a interferência na agregação plaquetária, mas essa ação é bloqueada por estatinas, que são medicamentos redutores de colesterol.<sup>6</sup> Raros seriam os médicos, se é que alguém o

faria, que abandonariam o uso de uma estatina bastante eficaz na melhora da sobrevivência em favor dessa nova droga “aspirina-like”. Ainda assim, clopidogrel já atingiu uma situação sensacional, com vendas anuais excedendo um bilhão de dólares. Isso foi possível devido ao fato de que os pesquisadores médicos se juntaram ao coro empresarial, em lugar de manter a objetividade esperada dos cientistas, fornecendo ao público os dados seletivos e não os dados completos. O aumento dos conflitos de interesses entre cientistas médicos e clínicos merece uma observação detalhada nessa medicina cada vez mais comercial.

## Conflitos de interesse

Os médicos veementemente negam acusações de que sua relação com a indústria farmacêutica comprometa sua objetividade. No entanto, existe considerável evidência de que pesquisadores ligados a empresas farmacêuticas tenham maior chance de relatar resultados favoráveis do que aqueles pesquisadores sem tais vínculos.<sup>7</sup> Alguns exemplos servem para nos alertar. O



**Bernard Lown é professor emérito de cardiologia da Harvard School of Public Health, médico do Brigham and Women's Hospital em Boston e fundador do Lown Cardiovascular Research Foundation. Atua na prática clínica no Lown Cardiovascular Center na cidade de Brookline, Massachusetts**

maior determinante no caso de revisões médicas sobre o fumo passivo ser danoso à saúde se relaciona com o fato do autor ter vínculo financeiro com os fabricantes de tabaco.<sup>8</sup> O fato de pílulas contraceptivas de terceira geração aumentarem o risco de tromboembolismo é inequivocamente relacionado às fontes de financiamento dos autores. Em estudos financiados pela indústria farmacêutica, essas drogas não apresentam tais complicações, enquanto em estudos patrocinados pelo dinheiro público é relatado que as mesmas drogas podem causar coágulos sangüíneos.<sup>9</sup>

Uma das investigações mais cuidadosas desse assunto foi relatada por investigadores canadenses no prestigiado *New England Journal of Medicine*.<sup>10</sup> O estudo teve foco nos bloqueadores de canais de cálcio (ACC), uma classe de anti-hipertensivos que inclui medicamentos populares como Adalat (nifedipina), Verapamil, Cardizem, Norvasc etc. Os pesquisadores examinaram a associação entre a posição publicada dos autores sobre a segurança dos bloqueadores de canais de cálcio e a relação financeira deles com a empresa farmacêutica. Artigos publicados em revistas médicas foram classificados como sendo a favor, neutro ou crítico em relação aos bloqueadores de canais de cálcio. Eles examinaram o fato dos autores desses artigos receberem fundos das empresas que fabricavam os bloqueadores de canais de cálcio. Os resultados mostraram uma forte associação entre a relação fiscal e a opinião do autor, sendo que 96% dos autores com vínculo financeiro com as empresas eram a favor dos bloqueadores de canais de cálcio, em contraste com 60% de autores neutros e 37% de autores críticos na mesma situação.

Os acordos financeiros entre os pesquisadores clínicos e as empresas farmacêuticas são numerosos e variados. Conforme resumido por Marcia Angell,<sup>11</sup> ex-editora da *New England Journal of Medicine*, pesquisadores podem receber bolsa de auxílio financeiro, podem trabalhar como consultores das empresas cujos produtos eles mesmos estão estudando, podem fazer parte de conselhos e dar palestras, podem entrar em acordo sobre patentes e *royalties*, podem receber participação acionária nas empresas, podem permitir serem listados como autores de artigos escritos e patrocinados pelas empresas fabricantes de medicamentos, podem promover os médicos e os

métodos em simpósios organizados pelas empresas, pelos quais recebem grandes somas em dinheiro, e se permitem receber presentes caros e viagens luxuosas a locais exóticos. Embora tais atitudes sejam vistas com maus olhos pelas escolas médicas, as regras são flexíveis e parecem ser cada vez mais relaxadas.

De forma geral, a ausência de regulamentos restritivos é devida ao fato de as próprias instituições acadêmicas irem cada vez mais para a cama com as indústrias farmacêuticas. É difícil pregar abstinência à pesquisa geral quando os papas da academia estão pesadamente engajados em atos de concupiscência com as matronas farmacêuticas. Algumas instituições

acadêmicas firmaram parcerias com empresas farmacêuticas para instalar centros de pesquisa e para programas de educação onde os estudantes e os membros da faculdade essencialmente trabalham com pesquisa da indústria. O fato de que um limite moral tenha sido ultrapassado é muito menos palpável do que os benefícios mútuos que surgem de tais parcerias. Para centros médicos sem grandes recursos financeiros, isso significa um fluxo de grandes quantidades de dinheiro. Para as empresas que fabricam as drogas e materiais,

isso significa acesso ao talento dos pesquisadores, bem como associação com uma “marca” de prestígio.<sup>11</sup>

A base para a quebra da barreira moral entre as instituições acadêmicas sem fins lucrativos e a indústria com fins lucrativos se relaciona à “transferência de tecnologia”. O termo entrou em nosso dicionário em 1980 com passagem da legislação federal da Lei Bayh-Dole. Essa lei encoraja a patente e a licença de novos produtos por instituições acadêmicas quando os resultados são obtidos por meio de pesquisa feita com patrocínio federal. O estabelecimento de uma parceria acadêmica e corporativa é considerado benéfico por três motivos. As universidades se permitem receber uma infusão de fundos para melhorar suas faculdades, expandir suas unidades de pesquisa e incrementar as descobertas científicas. A indústria pode ganhar acesso às novidades científicas e diminuir o tempo para o desenvolvimento de um produto novo. O público se beneficia pela introdução de medicamentos eficazes para diminuir o fardo da doença e prolongar a sobrevivência.

A lei Bayh-Dole foi uma linha divisória, estimulando um dilúvio de comercialização da pesquisa científica,



**Lown é autor ou co-autor de quatro livros e de 425 artigos que têm sido publicados em revistas médicas em todo o mundo. Recentemente, publicou *The Lost Art of Healing, um apelo pela compaixão, empatia, na medicina para reparar a sagrada confiança que ligavam, no passado, médicos e pacientes***

já que os cientistas, com apoio do dinheiro público, se tornaram empreendedores substanciais. Muitos acabaram com grandes participações nas empresas que fundaram. As universidades não se sentiram ambivalentes enquanto os cientistas patenteavam qualquer coisa que pudesse ser o próximo medicamento milagroso.

Os níveis em que o mundo corporativo procura exercer influência na ciência e na política de ciência estão agora em uma frente ampla – desde o patrocínio e projeto de pesquisa universitária até a criação de revistas científicas; desde a colocação de cientistas simpáticos à sua causa em comitês consultivos federais e internacionais até a geração da publicidade em massa na mídia, influenciando as maiores instituições de caridade na saúde a criarem seus próprios grupos amigáveis, não lucrativos, para *lobby*.

Empresas farmacêuticas americanas investem muito mais na promoção dos remédios do que em seu desenvolvimento. Cerca de 110 milhões de dólares são gastos diariamente para garantir que os médicos prescrevam as drogas mais recentes e mais caras. As tropas que fazem a persuasão pesada envolvem um exército de 80.000 representantes das empresas distribuindo presentes. Da mesma forma, muito da educação de pós-graduação do médico e a maioria das reuniões científicas são patrocinadas pela indústria farmacêutica, que financia 300.000 eventos por ano.

Além disso, as companhias farmacêuticas garantem ter um papel importante nas diretrizes que padronizam os cuidados para uma doença em particular. Essa é uma forma vigorosa de influenciar as práticas de prescrição dos médicos. Em uma avaliação recente, 87% dos autores de diretrizes de prática clínica (*guidelines for clinical practice*, GCP) tinham algum tipo de relação financeira com a indústria farmacêutica. 58% deles recebiam suporte financeiro para realizar pesquisas e 38% trabalhavam como funcionários ou consultores.<sup>12</sup> Mais deprimente era o fato de que 59% tinham parcerias com as empresas cujos medicamentos estavam sendo considerados nas diretrizes que eles participavam como autores. Esses conflitos de interesse não estavam declarados em lugar nenhum.

O processo do emaranhado fiscal com as companhias farmacêuticas não tem poupado as sociedades médicas que são as guardiãs juramentadas dos códigos de comportamento, normatização ética, e que se identificam como os alicerces dos valores quintessenciais da profissão médica. Dois exemplos ilustram essa tendência preocupante. Apesar de muita controvérsia sobre o efeito e segurança do agente trombolítico alteplase em pacientes com acidente vascular encefálico agudo, a American Heart Association designou a intervenção

como de classe I, ou seja, definitivamente recomendável. Seis dos nove membros do painel de especialistas que chegaram a essa decisão tinham vínculos financeiros não declarados com os fabricantes desse medicamento. Além disso, a companhia havia doado 11 milhões de dólares para a Associação, que determinou a decisão favorável.<sup>13</sup> Um segundo exemplo envolve a American Medical Association (AMA). Para uma campanha de promoção de diretrizes éticas que visavam desencorajar médicos de aceitarem presentes das empresas farmacêuticas, a AMA aceitou patrocínio de 600.000 dólares da indústria farmacêutica. Seria considerada uma perversão da justiça se um juiz aceitasse um suborno da parte contra a qual um veredicto estava a ponto de ser apresentado.

Eu declarei anteriormente que os medicamentos modernos oferecem enormes benefícios tanto na cura quanto na prevenção de doenças. Essa não é a questão. O ponto crucial para os pacientes e para a sociedade é saber se as escolhas de tratamento dos médicos são determinadas exclusivamente pelas necessidades dos pacientes que recebem seus cuidados e que os remédios são escolhidos de forma racional, baseada na melhor evidência disponível de eficácia e segurança.

Essas metas não podem ser alcançadas se os motivos para prescrição estão entortando a balança para longe dos interesses dos pacientes e a favor dos interesses da indústria farmacêutica. Continuamente ouço dos colegas que sua objetividade não é afetada pelos favores que aceitam das indústrias farmacêuticas. O lançamento de dois antiinflamatórios não-hormonais, o celecoxib (Celebra) e o rofecoxib (Vioxx), contradizem isto.

## A história dos antiinflamatórios não-hormonais

O lançamento de dois novos antiinflamatórios não-hormonais ilumina fortemente a corrosão da ciência. Tanto o celecoxib e como o rofecoxib estão sendo promovidas como estrelas de uma nova geração de antiinflamatórios denominadas inibidores da cox-2. Afirma-se que esses medicamentos são mais eficazes e menos perigosos que aqueles vendidos sem prescrição, como ibuprofeno ou naproxeno, ou outros antiinflamatórios. Após aprovação pelo *Food and Drug Administration* (FDA) em 1999, Pharmacia, empresa responsável pelo Celebra, e Merck Sharp & Dohme, responsável pelo Vioxx, gastaram um resgate de rei na promoção visando atingir diretamente os consumidores, inundando a mídia com publicidade, bombardeando médicos com cópias e brochuras colo-

ridas, com numerosas citações da literatura médica. Essa profusa campanha de publicidade empurrou as duas novas drogas para alívio da dor para o topo dos medicamentos prescritos. Em dois anos, a venda de Celebra havia subido como um foguete, atingindo surpreendentes três bilhões de dólares ao ano.<sup>14</sup>

Por que tamanha popularidade para as recém-chegadas, em um campo repleto de antiinflamatórios não-hormonais que vendem por uma fração do preço? Não há evidência de que Celebra e Vioxx sejam mais eficazes que ibuprofeno em reduzir a dor. Qual seria então o atrativo? Supostamente, as novas drogas reduziram os riscos de efeitos colaterais no trato gastrointestinal superior. Os idosos afligidos por artralgias têm maior predisposição a úlceras gástricas e sérios sangramentos quando em uso crônico de antiinflamatórios. As empresas farmacêuticas informavam que as novas drogas evitariam grande parte das 100.000 hospitalizações e 16.500 mortes causadas por úlceras sangrantes e outros problemas gastrointestinais associados ao uso prolongado de antiinflamatórios tradicionais. Os médicos, sempre preocupados com possíveis processos de erro médico, acham difícil resistir a essas novas drogas.

A alegação de maior segurança de Celebra pela Pharmacia foi rejeitada pelo FDA por falta de evidências. O FDA exigiu que as bulas contivessem os mesmos alertas usados para outros antiinflamatórios. Em 1998, Pharmacia e Pfizer iniciaram um estudo para provar ao FDA que Celebra merecia liberação dos estigmas de alertas de bula típicas dos antiinflamatórios rivais tradicionais. O estudo envolveu 8.000 pacientes, foi monitorado por cientistas da indústria farmacêutica, e recrutou acadêmicos de oito grandes universidades.<sup>15</sup>

Os achados do estudo foram desanimadores. Pacientes que receberam Celebra desenvolveram úlceras em uma frequência maior do que o dobro do esperado pelos pesquisadores. O índice de eventos gastrointestinais adversos foi estatisticamente indistinguível daquele dos pacientes que receberam as drogas de comparação. Em um estudo assim tão grande, com vastas quantidades de achados, talvez outras conclusões pudessem ter sido alcançadas.<sup>15</sup> Realmente, em uma inspeção detalhada, os pesquisadores notaram que poderiam demonstrar uma leve vantagem qualificada para o Celebra. O relato foi publicado no JAMA como um estudo de longo prazo para tratamento seguro de artrite, melhor conhecido pelo acrônimo Celecoxib Long-term Arthritis Safety

Study (CLASS).<sup>16</sup> A excitante notícia relatada foi que o Celebra causava muito menos úlceras gástricas que as medicações alternativas para alívio da dor artrítica. Dessa forma, deveria ser a medicação de escolha para os milhões de idosos com dores artríticas. Cerca de 30.000 cópias dos bons achados do CLASS foram distribuídas para a classe médica.<sup>17</sup> Uma campanha maciça de publicidade agitou a mídia e permitiu que Celebra roubasse uma fatia do mercado dos antiinflamatórios.

Muito menos divulgadas foram as críticas que contradiziam os achados relatados no JAMA. Primeiramente, de acordo com o FDA, apenas 3% a 6% dos indivíduos em uso de antiinflamatórios não-hormonais deveriam ter sintomas gástricos, e não os 30% mencionados largamente pela companhia farmacêutica. De acordo com os Centros para Controle das Doenças

(Centers for Disease Control), menos de 6.000 americanos morreram em 1997 por todos os distúrbios que levaram a sangramento gastrointestinal, um número muitas vezes menor do que aquele mencionado pelas empresas farmacêuticas. Certamente uma parte substancial dessas 6.000 mortes foi devida a outras causas que não o uso de medicamentos para alívio da

dor. Além disso, em um estudo prospectivo financiado pelos fabricantes de Celebra, envolvendo pacientes com artrite reumatóide que estavam em uso de antiinflamatório, a taxa de complicações gastrointestinais foi de apenas 1,5% ao ano.<sup>18</sup> Para pacientes sem história prévia de queixas gastrointestinais, a incidência de úlceras causadas pelos antiinflamatórios foi ainda menor, um fraco 0,4%.<sup>18</sup> Assumindo que o Celebra reduz o risco pela metade, de acordo com a afirmação das empresas, 500 pacientes deveriam ser tratados ao custo de 400.000 dólares por ano, com a finalidade de prevenir uma úlcera.<sup>17</sup>

Houve outros problemas na publicação no JAMA que aumentaram as vendas do Celebra para níveis estratosféricos. Entre os autores havia uma teia de conflitos de interesses que não foram declarados. Seis desses autores eram empregados da Pharmacia; os demais eram acadêmicos que trabalhavam como consultores pagos pela empresa.<sup>15</sup> Muito mais preocupante ainda é o fato de que os dados foram arranjados.<sup>14</sup> Os autores combinaram dois estudos separados, manipulando os dados e relatando resultados dos primeiros seis meses de um estudo que durou um ano. Eles se



**Em 1987, Lown fundou SatelLife, uma organização internacional sem fins lucrativos que utiliza satélite e internet para permitir a comunicação entre países pobres, principalmente na África**

envolveram em tais perfídias uma vez que essa era a única forma por meio da qual eles poderiam demonstrar uma discreta vantagem qualificada para Celebra. Quando os dados completos do ano inteiro do estudo foram analisados, a vantagem relatada desapareceu: o medicamento não era mais seguro que os outros antiinflamatórios. Na verdade, ele poderia até mesmo ser um pouco mais perigoso do que as alternativas mais baratas. Nenhuma menção em qualquer parte da publicação sugeria que dados desfavoráveis estavam sendo seletivamente omitidos.<sup>19</sup>

O FDA rejeitou a mudança da bula solicitada depois desse estudo publicado em artigo do JAMA. Todavia, o foco da propaganda continuou a se basear na publicação fraudulenta e, como um membro do FDA comentou, “provavelmente teve mais impacto do que nossa bula”.<sup>20</sup> Um fato não mencionado no mar de material promocional fornecido pelos novos antiinflamatórios é a perda completa da proteção gastrointestinal pelo uso de aspirina. No entanto, a aspirina é muito eficaz em reduzir o risco de infarto do miocárdio, a causa mais comum de morte entre os mesmos idosos que são atraídos a usar Celebra e Vioxx. Um editorial do *New York Times* comenta: “A saga de duas drogas caras que são promovidas pesadamente para o alívio da artralgia fica mais preocupante com cada nova revelação.”<sup>21</sup>

## Estudos clínicos

Vale a pena examinar a verdadeira natureza dos estudos clínicos, uma vez que esses são os árbitros finais sobre a entrada ou não de um medicamento no mercado. No momento, milhões de americanos estão participando deles. Mais de 40.000 estudos clínicos estavam sendo conduzidos em 2002. A indústria farmacêutica fornece cerca de 75% do financiamento desses estudos.<sup>7</sup> Estudos clínicos são experimentos caros e complexos que podem envolver milhares de seres humanos. Esses estudos são o meio primário de avaliar a eficácia e segurança de novas drogas e constituem uma ampla fração do custo total de lançamento de um novo produto, estimado por variar entre 266 milhões<sup>22</sup> até 802 milhões<sup>23</sup> de dólares. Quando publicados em revistas médicas com revisores, os achados dos estudos se transformam em um mapa científico que orienta os clínicos em suas escolhas terapêuticas.

Certamente muitos dos dados que atualmente guiam a prática clínica são baseados em estudos epidemiológicos de grandes populações com resultados que afetam decisões sobre a saúde dos pacientes. É, portanto, vital que os princípios científicos de objetividade sejam rigorosamente seguidos. Saber se um medicamento é eficaz ou perigoso, se um procedimento é necessário, se um estilo de vida pode resultar em melhor saúde do que outro são resultados destas investigações. Uma vez que muitos desses estudos não têm poder estatístico, por não terem número adequado de participantes para mostrar que um resultado pode ser considerado decididamente significativo, favorável ou desfavorável, cada vez mais, os investigadores estão combinando vários estudos semelhantes que foram publicados, à procura de respostas para uma variedade de questões clínicas importantes. Esse processo de peneirar as melhores evidências para determinar o efeito verdadeiro de uma nova droga ou intervenção é a metanálise. Tal procedimento é crucialmente dependente de obter relato de todos os dados de todos estudos clínicos.<sup>24</sup>

Uma vez que as companhias farmacêuticas fazem grandes investimentos para que suas novas drogas sejam aceitas, essas empresas tendem a moldar os resultados para favorecer seus produtos. Isso é feito de diversas formas. Uma maneira possível foi comentada acima, no caso do antiinflamatório Celebra. Tais manipulações de resultados subvertem os métodos científicos e sombreiam os verdadeiros efeitos de um novo medicamento. Para um novo produto ganhar impulso positivo, uma variedade de métodos pode ser utilizada: por exemplo, a publicação dos mesmos resultados diversas vezes, ou um desenho de estudo do medicamento contra placebo em vez de utilizar o melhor tratamento disponível como controle, ou a criação de viés no desenho do estudo por utilização inapropriada de drogas comparativas ou de doses administradas. Ainda pior é a prática de relatar resultados comparando com outros medicamentos que sabidamente não funcionam nas doses administradas, ou interromper estudos que parecem ser negativos, ou até mesmo a não-publicação de investigações que não sejam favoráveis ao produto da empresa.

Se os mesmos resultados forem publicados mais de uma vez, e caso não se possa ter certeza de que não sejam dados de um novo estudo, o processo de metanálise fica corrompido. Um medicamento ou um



**Bernard Lown formou-se na  
Johns Hopkins University  
School of Medicine**

procedimento serão considerados mais eficazes do que na verdade seriam. De acordo com Drummond Rennie, um editor do JAMA que há muito tem se preocupado com assuntos relacionados à integridade da informação médica, publicações redundantes são contra as regras de autoria para revistas médicas. Rennie afirma que isso seria claramente desonesto, pois os autores seriam modificados e os resultados seriam os mesmos, não havendo referências à publicação original da qual a nova publicação é apenas uma duplicata. Além disso, ele chama a atenção para a impossibilidade de se obter dados dos estudos clínicos publicados por pesquisadores que trabalham para a indústria farmacêutica, o que torna difícil, se não impossível, avaliar se um ou mais estudos foram realizados.

Um exemplo da necessidade de investigação do tipo Sherlock Holmes para concluir o que foram dados de uma cópia manipulada e o que foi a publicação dos dados originais é demonstrável em uma tentativa de metanálise sobre os efeitos da droga antipsicótica risperidona.<sup>25</sup> Os investigadores descreveram

o processo como sendo “vexatório”, “espantoso” e “intoleravelmente uma perda de tempo”. Eles examinaram dados de 20 grandes publicações sobre a risperidona. Esses múltiplos relatos, na verdade, eram baseados em um punhado de estudos clínicos, um dos quais relatado em seis publicações diferentes com autores diferentes em cada uma delas. Os exasperados autores da metanálise concluíram que essa prática é “profundamente enganadora, trazendo a questão da integridade da pesquisa médica... isso é uma gozação dos editores e de todo o sistema de revisão dos trabalhos”. A múltipla contagem dos mesmos dados visa a encorajar o viés para a droga.

Existe um número de outras práticas da indústria farmacêutica que são desconhecidas pelo público que, em última análise, paga a conta. Isso exige avaliação cuidadosa.

**Bernard Lown, MD.** Fundador e presidente da ProCOR, uma base de dados e de discussões sobre doença cardiovascular na internet ([www.procor.org](http://www.procor.org)).

## Referências

1. Kuttner R. No economic relief for patients. The Boston Globe; 1999. Disponível em: [http://nl.newsbank.com/nl-search/we/Archives?p\\_product=BG&p\\_theme=bg&p\\_action=search&p\\_maxdocs=200&p\\_text\\_search=0&Kuttner%20AND%201999&dispstring=Kuttner%20and%201999&p\\_perpage=10&p\\_sort=YMD\\_date:D&xcal\\_useweights=no](http://nl.newsbank.com/nl-search/we/Archives?p_product=BG&p_theme=bg&p_action=search&p_maxdocs=200&p_text_search=0&Kuttner%20AND%201999&dispstring=Kuttner%20and%201999&p_perpage=10&p_sort=YMD_date:D&xcal_useweights=no). Acessado em: 2004 (6 out).
2. Lown B. The drug crisis adds to the burden of illness. Disponível em: <http://www.procor.org/story.asp?storyid=Web67301795procor325031277&pn=1&section=S90&sitecode=procor&lang=L1&parentsec=S90>. Acessado em: 2004 (6 out).
3. Sarmiento A. The pharmaceutical industry and continuing education. JAMA. 2001;286(3):302.
4. Mayor S. Researchers claim clinical trials are reported with misleading statistics. BMJ. 2002;324(7350):1353. Disponível em: [http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/324/7350/1353/a?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&out\\_hor1=Mayor&fulltext=clinical&andorexactfulltext=and&searchid=1097082956835\\_19308&stored\\_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=324&firstpage=1353&resource=1](http://bmj.bmjournals.com/cgi/reprint/324/7350/1353/a?maxtoshow=&HITS=10&hits=10&RESULTFORMAT=&out_hor1=Mayor&fulltext=clinical&andorexactfulltext=and&searchid=1097082956835_19308&stored_search=&FIRSTINDEX=0&sortspec=relevance&volume=324&firstpage=1353&resource=1). Acessado em: 2004 (6 out).
5. Hughes S. CURE results show significant results of clopidogrel in acute coronary syndromes. Heartwire, 19/05/2001.
6. Lau WC, Waskell LA, Watkins PB, et al. Atorvastatin reduces the ability of clopidogrel to inhibit platelet aggregation: a new drug-drug interaction. Circulation. 2003;107(1):32-7.
7. Bodenheimer T. Uneasy alliance: clinical investigators and the pharmaceutical industry. N Engl J Med. 2000;342(20):1539-44.
8. Barnes DE, Bero LA. Why review articles on the health effect of passive smoking reach different conclusions. JAMA. 1998;279(19):1566-70.
9. Vanderhoucke JP, Helmerhorst FM, Rosendaal FR. Competing interests and controversy about third generation contraceptives. BMJ readers should know whose words they read. BMJ. 2000;320(7231):381-2.
10. Stelfox HT, Chua G, O'Rourke GK, Detsky AS. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. N Engl J Med. 1998;338(2):101-6.
11. Angell M. Is academic medicine for sale? N Engl J Med. 2000;342(20):1516-8.
12. Choudhry NK, Stelfox HT, Detsky AS. Relationships between authors of clinical practice guidelines and the pharmaceutical industry. JAMA. 2002;287(5):612-7.
13. Lenzner J. Alteplase for stroke: money and optimistic claims buttress the “brain attack” campaign. BMJ. 2002;324(7339):723-9.
14. Jüni P, Rutjes AW, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs? BMJ. 2002;324(7349):1287-8.
15. Goozber M. The price isn't right. The American Prospect: Sept 11; 2000. p. 25.
16. Silverstein FF, 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(10):1247-55.
17. Peterson WJ, Cryer B. CPX-1-sparing NSAIDs - is the enthusiasm justified? JAMA. 1999;282(2):1961-3.
18. Silverstein FF, Graham DY, Senior JR, et al. Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Intern Med. 1995;123(4):241-9.
19. Sha HS. Rx needed for medical journals. Nation, 28/01/2002. p. 22.
20. Okie S. Missing data on Celebrex. Full study altered picture of drug. Disponível em: <http://www.washingtonpost.com/ac2/wp-dyn/A33378-2001Aug4?language=printer>. Acessado em: 2004 (7 out)
21. Questions about arthritis drugs. [editorial]. New York Times, 06/06/2002. p. 30. Disponível em: <http://query.nytimes.com/gst/abstract.html?res=F40E14FA3D590C758CDDAF0894DA404482&incamp=archive:search>. Acessado em: 2004 (6 out).
22. Relman AS, Angell M. America's other drug problem: how the drug industry distorts medicine and politics. New Repub. 2002;227(25):27-41.
23. DiMasi JA, Hansen RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. J Health Econ. 2003;22(2):151-85.
24. Rennie D. Fair conduct and fair reporting of clinical trials. JAMA. 1999;282(18):1766-8.
25. Huston P, Moher D. Redundancy, disaggregation, and the integrity of medical research. Lancet. 1996;347(9007):1024-6.



## Informações

O artigo original, "The Drug Crisis III: Science Corrupted", foi publicado em inglês no *The Lown Forum* pela Fundação Lown de Pesquisa Cardiovascular, 2004 ([www.lowncenter.org](http://www.lowncenter.org))

Concedida autorização para tradução e publicação na revista *Diagnóstico & Tratamento* por:

Catherine Coleman – Editor in Chief,  
ProCOR  
Lown Cardiovascular Research Foundation  
21 Longwood Avenue  
Brookline MA 02446 USA  
Tel. 617-732-1318 x3332  
Fax: 617-734-5763  
E-mail: [info@procor.org](mailto:info@procor.org)  
<http://www.procor.org>

Outros artigos desta série incluem:  
A Crise das Drogas I: A Crise das Drogas Aumenta o Fardo da Doença e  
A Crise das Drogas II: A Promoção dos Medicamentos

Texto traduzido por:  
David Elliff  
E-mail: [david.elliff@bsnet.com.br](mailto:david.elliff@bsnet.com.br)

## Biografia

**BERNARD LOWN**, médico, cientista, pacifista, cidadão do mundo

- Bernard Lown é professor emérito de cardiologia da Harvard School of Public Health, médico do Brigham and Women's Hospital em Boston e fundador do Lown Cardiovascular Research Foundation. Atua na prática clínica no Lown Cardiovascular Center na cidade de Brookline, Massachusetts.
- Lown iniciou a pesquisa na morte súbita. Inventou o desfibrilador de corrente direta, o cardioversor e introduziu a lidocaína como antiarrítmico. Seus trabalhos têm mostrado o papel de fatores ambientais e psicológicos na determinação de arritmias cardíacas. Sua atividade científica atual está voltada para a definição de critérios clínicos para cirurgia e procedimentos invasivos em pacientes com doença isquêmica do coração.
- Ele é autor ou co-autor de quatro livros e de 425 artigos que têm sido publicados em revistas médicas em todo o mundo. Recentemente, publicou *The Lost Art of Healing*, um apelo pela compaixão, empatia, na medicina para reparar a sagrada confiança que ligavam, no passado, médicos e pacientes.
- Lown tem desenvolvido uma intensa atividade na cooperação médica internacional. Em 1974-75 presidiu a Associação de Médicos pela Amizade Estados Unidos-China e foi coordenador do projeto de estudos Estados Unidos-União Soviética patrocinada pelo Instituto Nacional de Saúde.
- Bernard Lown é um renomado pacifista. Em 1980, ele, em conjunto com Yevgeny Chazov, do Instituto de Cardiologia da União Soviética, fundaram a International Physicians for the Prevention of Nuclear War (IPPNW). Por esse trabalho, ambos receberam o Prêmio Nobel da Paz em 1985, em nome da IPPNW.
- Em 1987, Lown fundou SatelLife, uma organização internacional sem fins lucrativos que utiliza satélite e internet para permitir a comunicação entre países pobres, principalmente na África.
- Para discutir e alertar sobre o a importância das doenças cardiovasculares, Lown iniciou o ProCOR, um fórum eletrônico em cardiologia preventiva, que possibilita aos profissionais de saúde em todo o mundo acessar informação, a mais importante mercadoria no mundo da saúde.
- Bernard Lown formou-se na Johns Hopkins University School of Medicine.