

# **Boletim FÁrmacos: *Ética***

*Boletim eletrônico para promover  
acesso e uso apropriado de medicamentos*

<https://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/boletines-portugues/>



**SALUD  
Y FÁRMACOS**

**Volume 3, Edição 1, Fevereiro de 2025**



**Boletim FÁrmacos: Ética** é um boletim eletrônico da **organização Salud y FÁrmacos** que é publicado em português quatro vezes por ano: nos meses de: fevereiro, maio, agosto, novembro.

#### Editores

Fernando Hellman, Brasil  
Núria Homedes Beguer, EUA

#### Conselheiros de Ética

Claudio Lorenzo, Brasil  
Jan Helge Solbakk, Noruega  
Jaime Escobar, Colômbia

#### Assessor de Publicidade e Promoção

Adriane Fugh-Berman

#### Correspondentes

Rafaela Sierra, América Central  
Raquel Abrantes, Brasil

#### Webmaster

People Walking

#### Equipe de Tradutores

Antonio Menezes  
Corina Bontempo Duca de Freitas  
Fernando Hellmann

#### Editores Associados

Albín Chaves, Costa Rica  
Anahí Dresser, México  
José Humberto Duque, Colombia  
Carlos Durán, Ecuador  
Juan Erviti, Espanha

Jaime Escobar, Colombia  
Eduardo Espinoza, El Salvador  
Rogelio A. Fernández Argüelles, México  
Corina Bontempo Duca de Freitas, Brasil  
Duilio Fuentes, Perú  
Adriane Fugh-Berman, Estados Unidos  
Volnei Garrafa, Brasil  
Sergio Gonorazky, Argentina  
Alejandro Goyret, Uruguay  
Fernando Hellmann, Brasil  
Luis Eduardo Hernández Ibarra, México  
Óscar Lanza, Bolivia  
René Leyva, México  
Mariano Madurga, Espanha  
Ricardo Martínez, Argentina  
Gonzalo Moyano, Argentina  
Peter Maybarduk, Estados Unidos  
Gabriela Minaya, Perú  
Julián Pérez Peña, Cuba  
Francisco Rossi, Colombia  
Luis Carlos Saíz, Espanha  
Bruno Schlemper Junior, Brasil  
Jan Helge Solback, Noruega  
Juan Carlos Tealdi, Argentina  
Federico Tobar, Panamá  
Claudia Vacca, Colombia  
Susana Vázquez, Perú  
Emma Verástegui, México  
Claude Verges, Panamá

**Boletim FÁrmacos** solicita comunicações, notícias e artigos de pesquisa sobre qualquer tema relacionado ao acesso e uso de medicamentos; incluindo farmacovigilância; política de medicamentos; ensaios clínicos; ética em pesquisa; dispensação e farmácia; comportamento da indústria; boas práticas e práticas questionáveis no uso e promoção de medicamentos. Também publica notícias sobre congressos e workshops que serão ou já foram realizados sobre o uso adequado de medicamentos. **Boletim FÁrmacos** inclui uma seção que apresenta resumos de artigos publicados sobre estes tópicos e uma seção bibliográfica de livros.

Os materiais enviados para publicação em um dos números em português devem ser recebidos trinta dias antes da publicação. As submissões devem ser enviadas de preferência por e-mail, de preferência em formato Word ou RTF, para Fernando Hellmann (fernando.hellmann@ufsc.br). Para resenhas de livros envie uma cópia para Fernando Hellmann, Rua Heitor Luz, 97 Ap 1004. CEP 88015-500 Florianópolis, SC, Brasil. ISSN 2996-6809 DOI: 10.5281/zenodo.14771777

## Índice

Boletim Fármacos: Ética 2025; 3 (1)

### Notícias sobre la Covid

**Periódico pressionado a retratar estudo sobre danos causados pela vacina da covid-19. O fabricante da vacina exige a retratação de um estudo que descreve eventos adversos após a vacinação contra a covid-19**

Maryanne Demasi, 23 de setembro de 2024

1

### Integridade da Ciência

**1 em cada 7 artigos científicos é falso, sugere estudo que o autor chama de "extremamente não sistemático"**

Retraction Watch, 24 de setembro, 2024

2

**O que a metapesquisa nos ensinou sobre pesquisa e mudanças as práticas de pesquisa**

J. P.A. Ioannidis

3

**Primeiro artigo retratado em uma sequência de estudos que usam o nome errado de medicamentos**

Tara Skopelitis

4

### Ensaio Clínicos e Ética

**Uma Carta Ética mundial para a proteção de voluntários são em ensaios clínicos**

The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

5

**O sacrifício humano ocasional: a experimentos médicos e o preço de dizer não**

Salud y Fármacos

6

**Foi revelado que empresas biofarmacêuticas dos EUA realizaram ensaios clínicos ilegais em colaboração com militares chineses durante mais de uma década**

Leandro Fleischer

7

**África, campo de jogo para os ensaios clínicos da Pfizer**

Ariane Denoyel

8

**Cassava Sciences e os ensaios clínicos com simofilam**

Salud y Fármacos

9

### Conduta da Indústria

**As empresas farmacêuticas “devem priorizar os pacientes carentes. Ainda há grandes brechas nos esforços das empresas farmacêuticas para alcançar pessoas em países mais pobres, de acordo com nova análise.**

Cecilia Butini

11

**Manipulação dos Métodos de Uso para Evitar a Competência de Genéricos**

Salud y Fármacos

12

**Amgen. A FDA teve que recuperar um grande número de acontecimentos adversos relacionados com o Imdelltra que a Amgen não tinha reportado.**

Salud y Fármacos

13

**Gilead deve prestar contas pelo enorme dano que causaram a perenidade de suas patentes**

Salud y Fármacos

14

**Avaliação das estratégias utilizadas por fabricantes de opióides para recrutar profissionais de saúde e incentivar a prescrição excessiva: uma análise de documentos da indústria.**

Lee C, Tsui A, Xu S. et al.

15

**Novartis. O regulador antimonopólio da Grecia investiga a Novartis**

Salud y Fármacos

15

**Empresa de Colírios Novamente na Mira da FDA. A Agência alerta que o produto pode ainda conter líquido amniótico**

Kristina Fiore

16

**Sarepta pede a censura de um vídeo que critica a empresa**

Salud y Fármacos

17

---

**Conflitos de Interesses**

---

<b>Donanemab: Conflitos de interesse encontrados no comitê da FDA que aprovou o novo medicamento para Alzheimer</b>	
Jeanne Lenzer	17
<b>Os médicos raramente entendem como a influência realmente funciona. O resultado: um NHS se curvando às necessidades da Big Pharma</b>	
Margaret McCartney	18
<b>O financiamento das empresas farmacêuticas para grupos de defesa dos pacientes tem que ser transparente</b>	
Joel Lexchin	19

---

**Publicidade e Promoção**

---

<b>Conteúdo do site e financiamento de campanhas para conscientização sobre doenças reconhecidas oficialmente</b>	
Johansson M, Albarqouni L, O’Keeffe M, Jørgensen KJ, Woloshin S.	20
<b>México. Cofepris lança guia para publicidade ética para influenciadores</b>	
Missael Nava	22
<b>Uso da telemedicina para promover tratamentos</b>	
Salud y Fármacos	23
<b>A publicidade da Ozempic está em toda parte, até mesmo nas Olimpíadas. Nossos órgãos reguladores deveriam prestar mais atenção</b>	
Joel Lexchin	24

---

## Noticias sobre la Covid

**Periódico pressionado a retratar estudo sobre danos causados pela vacina da covid-19. O fabricante da vacina exige a retratação de um estudo que descreve eventos adversos após a vacinação contra a covid-19** (*Journal pressured to retract study on covid-19 vaccine harms. Vaccine manufacturer demands retraction of a study describing adverse events after covid-19 vaccination*).

Maryanne Demasi, 23 de setembro de 2024

<https://blog.maryannedemasi.com/p/breaking-journal-pressured-to-retract>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim Fármacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: Retratação científica, Ética na pesquisa, Pressão editorial, Indústria farmacêutica, Eventos adversos, Vacinas Covid-19, Integridade científica, Censura acadêmica, Covaxin.**

Um fabricante de vacinas sediado na Índia iniciou um processo por difamação contra pesquisadores que publicaram um estudo que relatou eventos adversos em pessoas após a vacinação contra a covid-19. O fabricante também processou o editor do periódico internacional que publicou o estudo e exigiu que o artigo ofensivo fosse retratado imediatamente.

### O estudo revisado por pares

O estudo que causa controvérsia é uma análise de segurança pós-comercialização (fase IV) da Covaxin [1], uma das vacinas contra a covid-19 produzidas na Índia. Os pesquisadores concluíram que os eventos adversos graves de interesse especial (serious adverse events of special interest, AESI) após a vacinação "podem não ser incomuns" e que a maioria dos AESIs em pessoas persistiu "por um período significativo".

Dos 635 participantes envolvidos, um terço relatou o desenvolvimento de AESIs, tais como distúrbios cutâneos de início precoce, distúrbios do sistema nervoso, anomalias menstruais e anomalias oculares.

1% dos participantes sofreram AESI graves, como AVC e síndrome de Guillain-Barré, mas não foi possível estabelecer uma relação causal no estudo. Os pesquisadores exigiram uma "maior sensibilização e a estudos mais amplos" para examinar cuidadosamente o potencial de danos a longo prazo da vacina. O estudo foi publicado na revista *Drug Safety* em 13 de maio de 2024 [1], após ter sido examinado por dois revisores independentes e pelo editor da revista.

### Tumulto em seguida

Poucos dias após a sua publicação, a principal organização governamental de investigação biomédica, o Conselho Indiano de Investigação Médica (Indian Council of Medical Research, ICMR [2]), que codesenvolveu o Covaxin, rapidamente se distanciou do estudo. Em 18 de maio de 2024, o ICMR escreveu à revista pedindo uma retratação do artigo e do "reconhecimento" que os pesquisadores fizeram ao ICMR por seu apoio.

A carta criticava o rigor do estudo – dizia que não havia um braço controle, que não havia valores de referência dos participantes e que a coleta de dados dos participantes através de entrevistas telefônicas gerava um "alto risco de viés". Estas limitações, porém, são bem conhecidas nos estudos pós-comercialização. Realmente, os autores fizeram um esforço grande para discutir as limitações do estudo no artigo, bem como para recomendar estudos mais amplos para elucidar os danos. O ICMR não respondeu a repetidos questionamentos da mídia.

### A ação judicial

Em julho de 2024, o fabricante da vacina, Bharat Biotech International Limited (BBIL) abriu um processo por difamação no tribunal civil de Hyderabad, na Índia, contra os 11 autores do estudo (6 são estudantes) e o chefe de redação da *Drug Safety*, Nitin Joshi.

A ação judicial alegava que o estudo tinha sido "mal concebido, com uma metodologia defeituosa" e, conseqüentemente, as conclusões tiradas sobre a segurança do Covaxin eram "pouco fiáveis e defeituosas". A BBIL acusou os autores de fazerem declarações "irresponsáveis e enganosas" com "uma intenção maliciosa" concebida para ser "difamatória", o que, por sua vez, levou a manchetes desfavoráveis na mídia que "prejudicaram irreversivelmente a reputação" da BBIL.

O processo alega que as afirmações nada elogiosas e falsas sobre o Covaxin permitiram aos concorrentes da BBIL "captar os seus clientes" e prejudicar seus negócios, "afastando potenciais clientes e parceiros comerciais". Alegou igualmente que o estudo foi realizado a mando de concorrentes da BBIL. A BBIL exigiu a retratação do estudo, salientando que os pesquisadores deveriam se abster de quaisquer outras publicações da sua investigação sobre a vacina e pediu uma indenização de 50 milhões de rúpias (\$US 600,000). A BBIL não fez nenhuma tentativa de abordar os autores e discutir alternativas antes de os processar. A BBIL não respondeu a repetidos pedidos de informação da mídia.

### Declaração jurada dos autores

Todos os autores apresentaram uma declaração sob juramento, refutando as alegações feitas contra eles. Afirmaram que não existiam "objetivos nefastos" na realização do estudo e que "este foi conduzido puramente a serviço da investigação científica".

Na declaração, os autores argumentam que o estudo não estabeleceu uma "ligação definitiva com a vacina" e que isso foi claramente afirmado no resumo do artigo do periódico. Os autores pediram à realização de mais estudos e disseram que não podiam ser responsabilizados pela forma como os jornalistas divulgaram o estudo na mídia.

Apontaram que é prática comum publicar uma "carta ao editor" do periódico para exprimir uma diferença de opinião no lugar de criticar os pesquisadores na mídia. A BBIL optou por não seguir esta via. "Isto não passa de um ato de intimidação para coagir os [autores] a retirarem o seu artigo", explicam os autores em sua declaração.

Foi apontado que o ICMR não é uma agência governamental "neutra". O ICMR codesenvolveu o Covaxin e recebeu royalties da BBIL pela venda do produto no valor de 1,7 mil milhões de rúpias (\$US 20 milhões).

A alegação da BBIL de que "sofreu qualquer perda de contratos para o fornecimento da vacina" é totalmente vaga e sem fundamentos, afirmam os autores. Em resumo, eles "seguiram rigorosamente os protocolos de pesquisa científica" e defendem a integridade dos dados, negando que sejam incorretos ou defeituosos e que, assim, não podem ser considerados difamatórios.

### O periódico cede

Em 28 de agosto de 2024, Nitin Joshi, editor-chefe da Drug Safety, escreveu aos autores para dizer que uma "revisão pós-publicação" havia sido realizada e que ele agora concordava com as críticas do artigo. Joshi, apesar de ter revisado o estudo antes da sua publicação, declarou que tencionava retratar o artigo porque "já não tem confiança nas conclusões".

Em e-mails privados, foi pedido a todos os autores que concordassem ou discordassem da decisão de retratar o artigo, mas essas razões não foram incluídas na nota pública de retratação. Em resposta, os autores imploraram a Joshi que reconsiderasse a sua decisão, uma vez que esta violava as políticas editoriais da editora (Springer), bem como as diretrizes da COPE, um conjunto de práticas globalmente adotadas para a publicação ética de artigos científicos.

"Remover/retratar o artigo da revista sem o devido processo, de forma completamente arbitrária e unilateral, sem sequer pedir qualquer explicação aos autores, sugere que a revista está agindo precipitadamente", escreveram os autores.

Sugeriram também a Joshi que o processo judicial da BBIL serviu apenas para intimidar a revista a retratar o artigo e "calar ou abafar qualquer tipo de crítica/pesquisa sobre a vacina". Os autores explicaram ainda que a retratação do estudo "prejudicaria

a credibilidade de sua pesquisa, resultando em danos irreparáveis e difamação que não podem ser compensados".

A 17 de setembro de 2024, Joshi confirmou num e-mail aos autores que a sua decisão de retratar o artigo era "final". Negou ter sido pressionado pelo processo de difamação: "Gostaria de sublinhar que a decisão de retratação é uma decisão editorial, informada por uma nova avaliação do artigo depois de terem sido levantados questionamentos. Ao fazê-lo, acreditamos que o periódico seguiu corretamente as orientações do COPE", escreveu Joshi na mensagem de e-mail.

Nem Joshi, nem a editora da revista (Springer) responderam às perguntas da mídia e presume-se que a retratação do artigo esteja iminente. O processo por difamação prossegue no tribunal civil de Hyderabad, na Índia, e os pesquisadores seniores estão financiando a sua própria defesa jurídica, assim como a defesa jurídica dos pesquisadores estudantes. Até o momento, mais de 250 cientistas, pesquisadores, especialistas em ética, médicos e pacientes assinaram uma carta aberta dirigida ao BBIL, ao ICMR e ao editor da Drug Safety, exigindo que o processo seja retirada e que o estudo siga publicado [3].

### Referências

1. Kaur U, Jaiswal A, Jaiswal A, et al. Long-term safety analysis of the BBV152 coronavirus vaccine in adolescents and adults: findings from a 1-year prospective study in north India. *Drug Saf* 2024. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40264-024-01432-6>
2. Lal N. Study on adverse effects following Covaxin stirred heated debate in India. *BMJ* 2024;385. doi: 10.1136/bmj.q1300 pmid: 38866402
3. Open letter in solidarity with researchers being prosecuted by vaccine manufacturer. September 2024.

## Integridade da Ciência

### 1 em cada 7 artigos científicos é falso, sugere estudo que o autor chama de "extremamente não sistemático"

*(1 in 7 scientific papers is fake, suggests study that author calls 'wildly nonsystematic')*

*Retraction Watch*, 24 de setembro, 2024

<https://retractionwatch.com/2024/09/24/1-in-7-scientific-papers-is-fake-suggests-study-that-author-calls-wildly-nonsystematic/>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: Retratação científica, Ética na pesquisa, Pressão editorial, Indústria farmacêutica, Eventos adversos, Vacinas Covid-19, Difamação na ciência, Integridade científica, Censura acadêmica, Covaxin**

Em 2009, um estudo agora muito citado constatou que uma média de cerca de 2% dos cientistas admitiu ter falsificado, fabricado ou modificado dados pelo menos uma vez em sua carreira. Quinze anos depois, uma nova análise tentou quantificar quanta ciência é falsa, mas o número real pode continuar sendo evasivo, dizem alguns observadores. A análise [1], publicada antes da revisão por pares na Open Science Framework em 24 de setembro, revelou que um em cada sete artigos científicos pode ser, pelo menos parcialmente, falso. O autor, James Heathers, um detetive científico há muito tempo, chegou a esse número calculando a média dos dados de 12 estudos existentes — juntos contendo uma amostra de cerca de 75.000 estudos — que estimam o volume de produção científica problemática.

"Leio há anos e continuo a ler esse número de 2% que é onipresente", disse Heathers, pesquisador afiliado em psicologia da Universidade Linnaeus em Växjö, Suécia. "O único pequeno problema é que ele está desatualizado há 20 anos", acrescentou, observando que o último conjunto de dados que foi incluído no estudo de 2009 [2] era de 2005.

Assim, Heathers tentou chegar a uma estimativa mais atualizada da literatura acadêmica que continha sinais de irregularidades. "Muita coisa mudou em 20 anos", disse ele. "Tem me irritado de maneira persistente por anos ver esse número ser citado uma e outra vez."

Os estudos anteriores se concentraram predominantemente em perguntar diretamente aos pesquisadores se eles haviam se envolvido em práticas de pesquisa desonestas, disse Heathers, "e eu acho que é uma abordagem muito ruim para conseguir fazer

isso". Mas ele observou que esse era provavelmente o único método disponível para uso quando a pesquisa foi realizada.

"Acho que é bem ingênuo perguntar às pessoas que estão falsificando pesquisas se elas irão responder honestamente ou não à pergunta de se foram desonestas anteriormente", disse Heathers.

O estudo de Heathers extrai dados de 12 análises diferentes das ciências sociais, medicina, biologia e outros campos de pesquisa. Todos esses estudos têm uma coisa em comum: os autores de cada um deles usaram várias ferramentas na internet para estimar a quantidade de falsificação que ocorre em um conjunto de artigos.

"Existe uma semelhança realmente persistente entre eles", disse Heathers. "A aproximação a grosso modo de onde chegamos é que um em cada sete trabalhos de pesquisa é falso." Heathers disse que decidiu realizar seu estudo como uma meta-análise porque seus números estão "muito espalhados". "Eles são um pouco de todos os lugares; é um trabalho extremamente não sistemático", disse ele.

Daniele Fanelli, metacientista da Universidade Heriot-Watt em Edimburgo na Escócia, autor do estudo de 2009, não está convencido da nova análise. "A pesquisa de metaciência às vezes não é metacientífica", diz ele, argumentando que o estudo rotula falsamente estudos com algum problema como sendo definitivamente falsos e agrupa incorretamente diferentes estudos que medem diferentes fenômenos.

"Os artigos são todos diferentes, estão fazendo uma confusão quando destacam todo tipo de problema diferente em todo o tipo de contexto diferente, usando todo o tipo de método diferente", diz Fanelli. "Essa não é uma maneira rigorosa de obter uma estimativa de nada." Fanelli disse que o estudo atrairá atenção negativa desnecessária da mídia: "Não é o tipo de atenção que a ciência merece ou da qual se beneficiará."

"Não acho que seja totalmente errado, mas acho que pode ser um pouco enganoso", disse Gowri Gopalakrishna, epidemiologista da Universidade de Maastricht na Holanda, coautor de um estudo de 2021 [3] que descobriu que 8% dos pesquisadores em uma pesquisa com quase 7.000 cientistas na Holanda confessaram ter falsificado ou fabricado dados pelo menos uma vez entre 2017 e 2020.

Gopalakrishna disse que a fabricação e a falsificação podem ser mais predominantes em alguns campos do que em outros, portanto, agrupá-los pode não ser bom. "Se você quiser chamar a atenção do governo e tentar agitar as coisas, juntar todos eles e dizer que o problema é grande provavelmente será útil nesse sentido, mas eu realmente acho que é importante se aprofundar", disse ela.

Heathers reconheceu essas limitações, mas argumentou que teve que realizar a análise com os dados existentes. "Se esperássemos pelos recursos necessários para poder fazer abordagens sistemáticas realmente grandes de um problema como esse em uma área específica, acho que estaríamos esperando tempo demais", disse ele. "Isso é crucialmente subfinanciado.

Heathers disse que decidiu tentar chegar a um valor para a porcentagem média de falsificação na ciência porque existem poucas estimativas disponíveis. "Mesmo que você faça uma revisão incrivelmente sistemática em um sentido muito formal, suspeito fortemente que você vai obter a mesma estimativa que eu obtive", disse ele.

#### Referências

1. Heathers, J. (2024, September 24). How much science is fake? <https://doi.org/10.17605/OSF.IO/5RF2M>
2. Fanelli D (2009) How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. *PLoS ONE* 4(5): e5738. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005738>
3. Singh Chawla D. 8% of researchers in Dutch survey have falsified or fabricated data. *Nature*. 2021 Jul 22. doi: 10.1038/d41586-021-02035-2. Epub ahead of print. PMID: 34294932

### O que a metapesquisa nos ensinou sobre pesquisa e mudanças as práticas de pesquisa

*(What meta-research has taught us about research and changes to research practices)*

J. P.A. Ioannidis,

*Journal of Economic Surveys*, 2024;1–12. <https://doi.org/10.1111/joes.12666>

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/joes.12666> (de livre acesso em inglês)

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags:** Integridade científica, Fraude acadêmica, Publicações científicas, Meta-análise, Retraction Watch, Fabricação de dados, Ciência questionável, Ética na pesquisa, Jornais predató Crise na ciência

#### Resumo

A metapesquisa tem se tornado cada vez mais popular e tem fornecido percepções interessantes sobre o que pode dar certo e o que pode dar errado nas práticas de pesquisa e nos estudos científicos. Muitas partes interessadas estão tomando medidas para tentar resolver problemas e vieses identificados por meio da metapesquisa. Porém, muitas vezes existe pouca ou nenhuma evidência de que recomendações e práticas específicas possam de

fato levar a melhorias e a uma relação favorável entre benefícios e danos.

Este comentário oferece uma visão geral eclética do que aprendemos com os esforços de metapesquisa (principalmente observacionais, mas também alguns trabalhos quase experimentais e experimentais) e quais podem ser as implicações dessas evidências para a mudança das práticas de pesquisa. As áreas discutidas incluem o estudo (e a diferenciação) de efeitos genuínos e vieses, fraude (incluindo o impacto de novas tecnologias), revisão por pares, verificações de replicação e reprodutibilidade, indicadores de transparência e a relação das práticas de pesquisa com sistemas de recompensa.

A metapesquisa ofereceu, em todas essas frentes, evidências empíricas que, às vezes, são parte até mesmo de amplos efeitos de vieses extremos. Levantamentos contínuos das práticas e dos resultados da pesquisa podem oferecer atualizações oportunas da

situação da pesquisa e de seus vieses, já que eles podem mudar significativamente com o tempo. A metapesquisa deve ser vista como parte da pesquisa, e não separada dela, em sua evolução simultânea.

### Primeiro artigo retratado em uma sequência de estudos que usam o nome errado de medicamentos

(First paper retracted in string of studies using the wrong medication name)

Tara Skopelitis

Retraction Watch, 17 de setembro de 2024

<https://retractionwatch.com/2024/09/17/first-paper-retracted-in-string-of-studies-using-the-wrong-medication-name/>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: Retratação científica, Erro de nomenclatura, Integridade na pesquisa, Segurança de medicamentos, Progesterona intramuscular, 17-OHPC, Impacto na saúde, Ética na publicação, Correção de artigos, Obstetrícia**

Um detetive científico e uma mãe que quase perdeu a filha devido a uma doença hormonal juntaram-se em janeiro para denunciar uma série de artigos que se equivocaram com o nome de um medicamento para mulheres grávidas. Recentemente, começaram a ver os frutos do seu trabalho: uma retração e três correções.

Em 2014, Tara Skopelitis, uma gerente de laboratório no Cold Spring Harbor Laboratory, recebeu injeções semanais de progesterona para evitar o nascimento prematuro de sua filha, conforme relatado pela STAT. Seis anos depois, depois que sua filha apresentou sintomas de uma condição hormonal desconhecida que ainda não foi formalmente diagnosticada, Skopelitis descobriu que ela deveria ter recebido a variante de progesterona sintética 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato, muitas vezes referida como 17-OHPC, 17P, vendida como Makena. Em um momento onde o medicamento não estava disponível, o médico encomendou o substituto errado a uma farmácia de manipulação. Skopelitis suspeita que o estado da sua filha pode ser o resultado do erro.

O confundimento está na literatura, diz Skopelitis: Muitos ensaios clínicos e artigos referem-se ao 17P como progesterona intramuscular, como se fossem intercambiáveis ou até um mesmo composto.

Mesmo que o 17P tenha sido aprovado pela FDA há algum tempo e tenha sido testado em vários ensaios clínicos, "a progesterona intramuscular nunca foi testada quanto à segurança ou recomendada para uso na prevenção do trabalho de parto prematuro", disse Skopelitis.

Skopelitis identificou 69 artigos que designam incorretamente o 17P como progesterona intramuscular. Ela contou com a ajuda de Sholto David, um detetive e cientista que ajudou a gerenciar a sua correspondência com os periódicos que publicaram os artigos. "É uma história nos faz parecer teóricos da conspiração. No início, tive dificuldade em ouvir a Tara", David disse para nós por email.

Uma retração recente leva a dupla um passo mais perto de corrigir o corpo da literatura em torno da progesterona intramuscular. O *Jornal de Medicina Materno-Fetal e Neonatal (Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine)* em junho

retratou o artigo de 2012, Amostras pareadas de progesterona micronizada intramuscular em comparação com vaginal para prevenção de parto prematuro ("Matched sample comparison of intramuscular versus vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth") [1]. Este estudo foi um caso especial, porém, já que "os autores parecem ter realmente usado progesterona intramuscular, sob a impressão de que simplesmente não tem diferença em relação à 17P", escreveu David em um e-mail para um membro do conselho editorial em fevereiro.

A progesterona intramuscular nessa dose "nunca foi testada em termos de segurança e ninguém mesmo acreditou que fosse eficaz", escreveu David. "Toda a premissa do estudo parece ter sido baseada num mal-entendido de nomenclatura".

Ele também observou que os autores compararam os seus resultados com ensaios de 17P intramuscular, mais uma prova de que eles acreditavam que os dois compostos eram intercambiáveis, disse ele.

David enviou a correspondência sem resposta para o departamento de ética da editora da revista, Taylor and Francis, em abril. Julia Gunn, gerente responsável por integridade de pesquisa, respondeu em junho que o artigo tinha sido retirado.

De acordo com o aviso de retração, quando a revista contactou os autores, estes foram informados de que Mohamed Nabih EL-Gharib, o autor principal e correspondente do estudo, indicado como pesquisador da Universidade de Tanta, no Egito, tinha morrido. O segundo autor, T. M. EL-Hawary, também pesquisador na Universidade de Tanta, "não forneceu respostas aos nossos questionamentos sobre o estudo, os dados brutos para revisão, ou provas para confirmar que o estudo estava em conformidade com as políticas do periódico", afirma o aviso.

EL-Hawary não respondeu ao nosso pedido de comentários. Ele também publica pesquisa sob o nome "Tarek Elhawary".

"Quanto a saber se o ensaio realmente aconteceu, é certamente bastante provável que tenha sido apenas inventado", disse David ao Retraction Watch em um e-mail. Na verdade, investigadores identificaram muitos ensaios clínicos fabricados na literatura obstétrica. Se o medicamento fosse usado como descrito no estudo, "as consequências seriam grandes", David nos disse.

Uma série de outros artigos que cometeram o mesmo erro de nomenclatura passaram por correções.

O artigo que parecia ser a origem do confundimento, "Prevenção do parto prematuro recorrente por 17 alfa-hidroxiprogesterona caproato", foi publicado no *New England Journal of Medicine* em 2003 [3]. O periódico emitiu uma correção em junho de 2024, após a solicitação de David e Skopelitis.

O *Jornal Americano de Obstetrícia e Ginecologia MFM (American Journal of Obstetrics and Gynecology MFM)* emitiu uma correção para um artigo de 2020 em setembro, afirmando que "a progesterona intramuscular deve ser substituída por 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona caproato (17-OHPC) no título e em todo o corpo do artigo [4]".

Também em setembro, uma correção de vários artigos [16] foi emitida pelo *Jornal Americano de Obstetrícia e Ginecologia (American Journal of Obstetrics and Gynecology, AJOG)*. Ela se aplica a sete estudos e ensaios controlados. Os autores "lamentam que tenha havido casos em que os termos progesterona e caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17-OHPC) tenham sido usados de forma intercambiável", de acordo com o aviso.

Roberto Romero, editor-chefe da AJOG, disse ao Skopelitis num email visto pelo Retraction Watch que contactou a Elsevier, e "a editora concorda que há necessidade de correções de todas as instâncias em que existem imprecisões". A Elsevier não respondeu ao nosso pedido de comentário.

"Centenas de médicos erraram de forma preguiçosa o nome de um medicamento e foi permitido que isso se espalhasse por

literatura revista por pares com sérias implicações para os cuidados dos pacientes", David nos disse. "Isso não pode ser apenas um momento de 'opa'".

#### Referências

1. EL-Gharib, M. N., & EL-Hawary, T. M. (2013). Matched sample comparison of intramuscular versus vaginal micronized progesterone for prevention of preterm birth. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 26(7), 716-719. <https://doi.org/10.3109/14767058.2012.755165>
2. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003 Jun 12;348(24):2379-85. doi: 10.1056/NEJMoa035140. Erratum in: *N Engl J Med*. 2003 Sep 25;349(13):1299. Erratum in: *N Engl J Med*. 2024 Jul 11;391(2):192. doi: 10.1056/NEJMx240004. PMID: 12802023.
3. Ward A, Greenberg V, Valcarcel B, Boelig RC, Al-Kouatly HB, Berghella V. Intramuscular progesterone in women with twins and a prior singleton spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2020 Aug;2(3):100124. doi: 10.1016/j.ajogmf.2020.100124. Epub 2020 Apr 28. Erratum in: *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2024 Oct;6(10):101479. doi: 10.1016/j.ajogmf.2024.101479. PMID: 33345870; PMCID: PMC8460070.
4. Multi-Article Corrigendum: Progesterone and 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate (17-OHPC). *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, Volume 231, Issue 3, 373 – 374

## Ensaios Clínicos e Ética

### Uma Carta Ética mundial para a proteção de voluntários sãos em ensaios clínicos

(*Una Carta Ética mundial para la protección de los voluntarios sanos en ensayos clínicos*)

The Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm)

*VolREthics*, junho 2024

[https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/07/Inserm\\_VolREthics\\_Carta\\_Etica\\_Es\\_-Juillet2024.pdf](https://www.inserm.fr/wp-content/uploads/2024/07/Inserm_VolREthics_Carta_Etica_Es_-Juillet2024.pdf)

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

**Tags: proteger os participantes de pesquisas, direitos dos voluntários de pesquisas, ética na pesquisa, transparência na pesquisa**

No início de 2022, o Instituto Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da França (*Institut national de la santé et de la recherche médicale ou Inserm*) deu início a uma iniciativa internacional para questões éticas relacionadas à participação de voluntários sãos em pesquisas biomédicas. Essa iniciativa, chamada VolREthics (Voluntários em Pesquisa e Ética), conta com o apoio de muitos sócios internacionais. Seu objetivo é promover o intercâmbio e o debate sobre várias práticas em nível internacional, para que cada país possa decidir a melhor forma de proteger seus voluntários sãos. Em junho de 2024, após uma consulta internacional envolvendo um grupo de voluntários sãos, um dos principais resultados da iniciativa VolREthics foi divulgado: a Carta Ética Mundial para a Proteção de Voluntários Sãos em Ensaios Clínicos.

Para obter mais informações sobre essa iniciativa pode consultar em <https://www.inserm.fr/en/ethics/volrethics/> (em inglês)

A carta mundial mencionada desenvolveu cada um dos direitos listados a seguir (informações completas estão disponíveis no link no cabeçalho).

Para serem protegidos contra os riscos de danos e exploração, os voluntários são tem direito a:

1. Leis e regulamentos que os protejam especificamente como participantes de pesquisas,
2. Garantia de que sua participação na pesquisa é necessária do ponto de vista ético e científico,
3. Representação adequada ao longo de todo o processo de pesquisa,
4. Transparência sobre os ensaios clínicos dos quais participam,
5. Supervisão adequada da ética da pesquisa,

6. Supervisão adequada do centro de estudo e do pesquisador,
7. Proteção contra danos físicos,
8. Atenção adequada prestada ao seu bem-estar,
9. Proteção adequada contra possíveis danos a longo prazo,
10. Proteção contra os riscos de abuso do voluntário,
11. Recrutamento por meio de práticas justas e respeitadas,
12. Informações relevantes sobre o estudo para fornecer consentimento informado genuíno,
13. Recompensa financeira justa por sua participação,
14. Compensação pós-estudo por lesões relacionadas à pesquisa,
15. Processos adequados para o relato confidencial de preocupações.

### O sacrifício humano ocasional: a experimentos médicos e o preço de dizer não

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ensaio Clínicos 2025; 3(1)

**Tags: cultura médica, aceitação de comportamentos irregulares, ética na medicina, ética na medicina, ética na pesquisa clínica, a profissão médica**

O Dr. Carl Elliot é professor de ética médica na Universidade de Minnesota, autor de vários livros, dos quais o mais recente é intitulado *“The Occasional Human Sacrifice: Medical Experimentation and the Price of Saying No”* (O sacrifício humano ocasional: experimentos médicos e o preço de dizer não) e, em 7 de maio de 2024, ele publicou um ensaio sobre o assunto no New York Times [1]. seguir, traduzimos alguns dos parágrafos mais impactantes.

O que leva um indivíduo a dizer não a práticas enganosas, exploradoras ou prejudiciais quando todo mundo acha que está tudo bem? Durante muito tempo, supus que dizer não era principalmente uma questão de coragem moral. A pergunta era: se você testemunhar uma ação errada, você vai ter coragem suficiente para falar?

Mas então comecei a conversar com pessoas com informações privilegiadas que tinham denunciado pesquisas médicas abusivas. Logo me dei conta de que não havia percebido a importância da percepção moral. Antes de decidir falar sobre uma ação errada, é preciso reconhecê-la como uma.

Não é tão simples quanto parece. Embarcar em uma carreira na medicina é como se mudar para um país estrangeiro, onde você não entende os costumes, os rituais, as maneiras ou o idioma. No início, a principal preocupação é se encaixar e evitar ofender. Isso acontece mesmo que os costumes locais pareçam retrógrados ou cruéis. Ademais, os EUA têm um governo autoritário e são governados por uma hierarquia rígida que não apenas desencoraja a discordância, mas também a castiga. Viver felizmente nesse país exige que você se convença de que qualquer desconforto que sinta decorre de sua própria ignorância e falta de experiência. Com o tempo, você se adapta e pode até rir da ignorância que você tinha quando começou.

Poucas pessoas se apegam a esse desconforto e aprendem com ele. Quando Michael Wilkins e William Bronston começaram a trabalhar como jovens médicos no início da década de 1970 na Escola Estadual de Willowbrook, em Staten Island, encontraram milhares de crianças com deficiência mental condenadas a viver nas condições mais horríveis imagináveis: crianças nuas

balançando e gemendo em pisos de concreto, em poças de sua própria urina; um fedor insuportável de doença e sujeira; uma unidade de pesquisa onde as crianças eram infectadas deliberadamente com hepatite A e B.

“Era realmente um campo de concentração americano”, me disse o Dr. Bronston. No entanto, quando ele e o Dr. Wilkins tentaram recrutar médicos e enfermeiros de Willowbrook para reformar a instituição, foram recebidos com indiferença ou com hostilidade. Parecia que ninguém mais na equipe médica conseguia ver o que eles viam. Foi somente quando o Dr. Wilkins procurou um jornalista e o mesmo mostrou ao mundo o que estava acontecendo por trás dos muros de Willowbrook que algo começou a mudar.

Quando perguntei ao Dr. Bronston como era possível para os médicos e enfermeiros trabalharem em Willowbrook sem identificá-la como uma cena de crime, ele disse que isso decorria da forma como a instituição era estruturada e organizada. “Medicamente segura, medicamente gerenciada, medicamente validada”, disse ele. Os profissionais da área médica simplesmente se adaptaram ao status quo. Disse: “Você entra no programa porque foi pra isso que você foi contratado”.

Um dos grandes mistérios do comportamento humano é como as instituições criam mundos sociais nos quais práticas impensáveis chegam a parecer normais. Isso é tão verdadeiro em centros médicos acadêmicos quanto em prisões e instalações militares. Quando somos informados sobre um terrível escândalo de pesquisa médica, presumimos que o teríamos visto como Peter Buxtun, o denunciante que viu no estudo da sífilis de Tuskegee, o viu: um abuso tão impactante que só um sociopata poderia não perceber.

Entretanto, raramente isso acontece. Buxtun levou sete anos para convencer outras pessoas a verem os abusos do jeito que eles eram. Outros denunciadores demoraram ainda mais tempo. Mesmo quando o mundo exterior condena uma prática, as instituições médicas geralmente insistem que as pessoas de fora não a entendem realmente.

Segundo Irving Janis, o psicólogo de Yale que popularizou a noção de pensamento grupal, as forças da conformidade social são especialmente poderosas em organizações que são movidas por um profundo senso de propósito moral. Se os objetivos da

organização são justos, seus membros acham que é errado colocar obstáculos no caminho.

Essa observação ajuda a explicar por que a medicina acadêmica não só defende os pesquisadores acusados de más práticas, mas também, às vezes, os recompensa. Muitos dos pesquisadores responsáveis pelos abusos mais notórios da história médica recente (o estudo sobre sífilis de Tuskegee, os estudos sobre hepatite de Willowbrook, os estudos sobre radiação de Cincinnati, os estudos sobre a prisão de Holmesburg) receberam elogios profissionais inclusive depois que os abusos foram denunciados.

A cultura da medicina é notoriamente resistente a mudanças. Na década de 1970, pensavam que a solução para a má conduta médica era a educação formal sobre ética. Hoje, praticamente todas as faculdades de medicina do país exigem treinamento em ética, mas seu impacto é questionável.

Muitos dos abusos éticos mais graves nas últimas décadas ocorreram em centros médicos com programas proeminentes de bioética, como na Universidade da Pensilvânia, na Universidade Duke, na Universidade de Columbia e na Universidade Johns Hopkins, além de na Universidade de Minnesota.

**Foi revelado que empresas biofarmacêuticas dos EUA realizaram ensaios clínicos ilegais em colaboração com militares chineses durante mais de uma década** (*Revelan que biofarmacêuticas de EE UU realizaron ensayos clínicos ilegales en colaboración con el ejército chino durante más de una década*)

Leandro Fleischer

*La Voz*, 21 de agosto de 2024

<https://voz.us/es/sociedad/240821/15701/revelan-biofarmaceuticas-eeuu-realizaron-ensayos-clinicos-ilegales-colaboracion-ejercito-chino-decada.html>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos* 2025; 3(1)

**Tags: Ensaios clínicos, Bioética, Segurança nacional, Pesquisa farmacêutica, Colaboração EUA-China, Exército chinês, Violação de direitos humanos, Integridade científica, FDA, Ética na pesquisa**

Um comitê da Câmara dos Deputados Americana (House of Representatives) enviou uma carta à FDA expressando preocupação com os riscos à segurança nacional e com supostos ensaios nos quais Pequim “obrigou pacientes-vítimas a participar”.

O Comitê Seletor da Câmara, responsável por questões relacionadas ao Partido Comunista Chinês, revelou recentemente que as empresas biofarmacêuticas dos EUA vêm realizando ensaios de medicamentos em colaboração com o exército chinês há mais de uma década.

O comitê enviou uma carta na segunda-feira ao comissário da FDA, Robert Califf, pedindo informação sobre o assunto.

John Moolenaar (R-Mich.), Raja Krishnamoorthi (D-Ill.), Neal Dunn (R-Fla.) e Anna Eshoo (D-Calif.) afirmaram que “essas atividades de pesquisa colaborativa levantam sérias preocupações de que a propriedade intelectual crítica corre o risco de ser transferida para o [ exército chinês] ou cooptada de acordo com a Lei de Segurança Nacional da República Popular da China”. Acrescentaram que também existem preocupações relacionadas à “confiabilidade dos dados de ensaios clínicos produzidos no

Poderíamos perodar alguém por concluir que a única maneira de mudar a cultura da medicina é impondo mudanças desde fora, por meio de órgãos de supervisão, legisladores ou litigantes.

Um objetivo central do treinamento médico é transformar suas sensibilidades. Os profissionais são ensinados a se endurecerem contra suas reações emocionais naturais à morte e à desfiguração; a deixarem de lado suas visões habituais de privacidade e vergonha; a verem o corpo humano como algo que deve ser examinado, estudado e onde podem ser feitos experimentos.

Um perigo dessa transformação é que eles irão ver a seus colegas e superiores fazendo coisas horríveis e terão medo de falar algo. Mas o perigo mais sutil é o de não verem mais o que eles estão fazendo como algo horrível. Simplesmente pensarão: É assim que se faz.

**Referência**

Carl Elliott. In Medicine, the Morally Unthinkable Too Easily Comes to Seem Normal. New York Times May 7, 2024.

<https://www.nytimes.com/2024/05/07/opinion/medical-ethics-dissent.html>

exterior por instituições do Exército Popular de Libertação (EPL)”.

Na carta, os membros do comitê mencionaram que centenas de ensaios clínicos foram realizados em centros médicos e hospitais na China que são afiliados ao exército do país, entre eles O Hospital Geral e a Faculdade de Medicina da EPL, a Universidade Médica da Força Aérea da EPL e o Hospital da EPL, que é operado pela Academia de Ciências Médicas Militares (AMMS, siglas em inglês) da EPL.

Vale ressaltar que o Departamento de Comércio dos EUA proibiu as empresas biofarmacêuticas de trocarem tecnologia com a AMMS devido a preocupações relacionadas à segurança nacional.

Segundo o comitê, foram realizados outros ensaios na Região Autônoma Uigur de Xinjiang, onde o governo chinês vem realizando uma violenta repressão contra a população muçulmana uigur e foram relatados casos de estupro, esterilização e até mesmo extração de órgãos de mulheres nos chamados campos de reeducação.

Os legisladores disseram na carta que as empresas não têm a capacidade de garantir que os ensaios clínicos na região sejam voluntários, portanto, as empresas biofarmacêuticas poderiam

estar lucrando com esses experimentos nos quais o Governo chinês “obrigou pacientes-vítimas a participar”.

O comitê pediu a Califf que respondesse antes de 1º de outubro se a FDA tivesse analisado formalmente alguns dos ensaios clínicos ou se está ciente da colaboração com o Exército chinês.

Em declarações ao The New York Post, um representante da FDA disse que a agência "recebeu a carta e responderá diretamente aos membros do Congresso".

### África, campo de jogo para os ensaios clínicos da Pfizer (*L'Afrique, terrain the jeu des essais cliniques de Pfizer*)

Ariane Denoyel

*L'Humanité*, 24 de abril de 2024

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)*

**Tags: vírus sincicial respiratório, VSR, vacinas de VSR, vacinas de VSR em grávidas, baixo peso ao nascer e vacinas, bronquite, padrão duplo na pesquisa**

Como podemos justificar a exposição de mulheres grávidas e de seus bebês a um risco tão grave por um benefício tão incerto? Desde que a indústria lançou sua ofensiva contra o vírus sincicial respiratório (VSR) três anos atrás, a principal causa de bronquiolite em bebês, o Dr. Peter Selley tem passado regularmente da descrença à indignação. O último episódio dessa ofensiva é preocupante. Se trata do interesse em um ensaio clínico de uma vacina da Pfizer a ser dada às mães, que conta com o apoio da Organização Mundial da Saúde (OMS) e pela Fundação Bill e Melinda Gates, que está previsto para começar no final deste ano.

Essa vacina, Abrysvo, recebeu sinal verde da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) em julho de 2023 para ser administrada durante a gravidez. O clínico geral inglês descobriu sobre o projeto africano cruzando fontes: uma menção em uma conferência, uma linha em um relatório de atividades... Falou-se em um “estudo de impacto”: essa é uma maneira de descrever um ensaio clínico com um produto que já é comercializado. O mercado global de VRS pode chegar a US\$ 10 bilhões, segundo a agência Bloomberg.

**Dúvidas sobre a relação risco-benefício.** Desde que se aposentou, o médico de família de Devon, que não tem conflito de interesses, se tornou um pesquisador médico independente. Sua crítica aos formulários de consentimento informado de um ensaio da Pfizer com o Abrysvo foi publicada no *British Medical Journal*: contrariando todo o conhecimento médico sobre gravidez, os documentos afirmavam que o feto não corria risco após vacinar a mãe. “É paradoxal que um produto administrado à mãe durante a gravidez gere, através da placenta, imunidade protetora na criança durante seu primeiro ano! Sobretudo porque a proteção é medíocre e de curta duração. O fabricante não demonstrou nenhum benefício na mortalidade ou nas internações hospitalares para todas as infecções respiratórias. A comercialização frenética deste tipo de produto pode prejudicar a aceitação de vacinas básicas que salvam vidas: isso me preocupa muito.”

**Nota de Salud y FÁrmacos:** Você pode ler a carta dos legisladores no link seguinte:

<https://selectcommitteeontheccp.house.gov/sites/evo-subsites/selectcommitteeontheccp.house.gov/files/evo-media-document/8.19.24%20FDA%20Letter%20on%20PLA%20Trials.pdf>

Peter Selley também foi o primeiro a mostrar que a gigante estadunidense Pfizer havia ocultado um risco significativo de prematuridade associado a essa nova “vacina para grávidas”. “Para tomar uma decisão informada, as gestantes devem saber que a vacina só reduz o risco real de VSR para seus filhos em 0,5%, de acordo com o artigo de Beate Kampmann, publicado no *New England Journal of Medicine* em abril de 2023”, afirma o médico de família. Mas isso as expõe a um risco dobrado de parto prematuro e de pré-eclâmpsia (hipertensão relacionada à gravidez que pode ameaçar suas vidas e as de seus bebês). Também deveríamos dizer a elas que os bebês prematuros têm uma taxa de mortalidade ao longo da vida maior do que a média e que são mais frágeis. Devemos dizer a elas que um ensaio realizado por um concorrente, a GSK, com uma vacina materna quase idêntica teve de ser interrompido no meio do caminho justamente por causa de um risco de prematuridade dobrado.

### A Bronquiolite, um problema de saúde pública

A última informação importante que tem que ser transmitida é: a amamentação exclusiva reduz pela metade o risco de o bebê contrair VSR, bem como o risco de internação devido ao VSR. Muitos estudos demonstraram isso, inclusive um publicado no *British Medical Journal-Global Health* em fevereiro de 2023. Um fator que o fabricante elimina completamente dos documentos oficiais e dos formulários de consentimento que os voluntários devem assinar para confirmar sua participação no ensaio clínico.

Os ensaios anteriores foram realizados em oito países, incluindo a África do Sul, onde os resultados mostraram que o medicamento produziu uma taxa mais alta de prematuridade e sua eficácia foi fraca. “A ética exigiria que, antes de realizar outro ensaio nesse país, a empresa realizasse uma pesquisa para determinar as causas desses riscos maiores”, continua Peter Selley. Mas essas precauções básicas não serão tomadas. Os experimentos avançarão com o apoio da Fundação Gates, que desde 2022 contribuiu com mais de US\$128 milhões para essa causa, especificamente para “avançar” a vacinação materna contra o VSR em países de baixa e média renda. Acharmos que antes de fazer isso se deveria ter garantido sua segurança”, mas a máquina já foi posta em andamento.

Fizemos perguntas à Fundação Gates, que não respondeu. A Pfizer acusou o recebimento de uma de nossas solicitações de entrevista, mas não deu mais nenhuma indicação. Porém, o risco

de prematuridade e pré-eclâmpsia está listado nas instruções do Abrysvo nos EUA, um documento escrito pelas empresas e aprovado pela FDA. A GSK, por outro lado, nos encaminhou para artigos científicos publicados. Mesmo com formação científica, compreender todos os dados sobre os benefícios esperados e os riscos incorridos não é fácil; para pessoas sem acesso à educação formal, isso se torna um verdadeiro desafio. A empresa Pfizer parece ter antecipado essa hipótese, como lemos no “protocolo” de 434 páginas (as instruções do ensaio) publicado em abril de 2023 no *New England Journal of Medicine*. Lemos, na página 42: “Se os participantes forem analfabetos, o consentimento deve ser obtido por meio da colocação de uma impressão digital e (o formulário) será assinado e datado por uma testemunha imparcial presente durante todo o processo de obtenção do consentimento, confirmando que o participante foi informado de todos os aspectos relevantes do estudo”.

Quando perguntada sobre as preocupações que isso poderia levantar, a Dra. Margaret Harris, uma representante da OMS, simplesmente garantiu que “os participantes receberão todas as informações necessárias (sobre todos os ensaios de vacinas de VSR para mulheres grávidas) para que possam tomar sua decisão”.

O professor Louis Bont, especialista em doenças infecciosas pediátricas da Universidade de Utrecht (Países Baixos) coordenador da fundação internacional RSV Resvinet (financiada pela indústria), diz que esteve envolvido em conversas informais com a Fundação Gates sobre o protocolo do estudo de impacto, que ele apoia. O “sinal” (no jargão médico) sobre a prematuridade, em sua opinião, não justifica a espera, pois ele acredita que se a maioria das mulheres grávidas fosse vacinada, vidas seriam salvas em todos os países. O professor Bont nos disse que, pessoalmente, não recebeu nenhum financiamento, mas observou que seu hospital recebeu mais de €100.000 da AstraZeneca, da Sanofi, da Pfizer e da Fundação Gates.

Essas posturas são incompreensíveis para alguns ginecologistas, como Ingrid Theunissen, de Bruxelas, que afirma ter vínculos com os laboratórios Boiron e BLife: “Durante décadas, informados pelo desastre da talidomida (nota do editor: um sedativo usado para prevenir náuseas que foi comercializado nas décadas de 1950 e 1960, que se revelou teratogênico e causou sérias malformações em dezenas de milhares de bebês), os médicos têm prescrito o mínimo possível para mulheres grávidas. Hoje estamos em uma espécie de corrida para medicá-las e vaciná-las cada vez mais. Isso me surpreende: Que evidências científicas sustentam isso?”

### Precaução científica e imperativos comerciais

Ao defender a urgência de proteger a população contra o VSR, a Pfizer já se beneficiou dos procedimentos de aprovação acelerada, diz o Dr. Selley: “As autoridades sanitárias ficaram satisfeitas com alguns estudos em animais, em ratos e coelhos, e aceitaram que não fossem realizados ensaios de Fase I, que estabeleceriam a tolerância e a presença de efeitos adversos em voluntárias grávidas saudáveis. Quanto à emergência, ela é mais perceptiva do que real e se deve principalmente a campanhas de “informação” maciças, financiadas por empresas, sobre a suposta gravidade do vírus. “Na grande maioria dos casos, ele é benigno e, quando progride para bronquiolite, conseguimos tratar as crianças com muito êxito”, confirma Peter Selley. Se o VSR é agora apresentado como uma causa crescente de mortalidade nos países pobres, é por uma espécie de efeito óptico, graças ao declínio contínuo da mortalidade infantil por todas as causas nesses países. Uma tendência que só podemos acolher com satisfação».

O professor Cyril Schweitzer, membro do conselho da Sociedade Francesa de Pediatria que trabalha no Hospital Universitário de Nancy, acredita que a bronquiolite é uma ameaça à saúde pública em todos os lugares: “Há vinte e cinco anos, todos os invernos, os bebês que sofrem de bronquiolite sobrecarregam nossa capacidade hospitalar. Todas as ferramentas de combate ao VSR são bem-vindas. Cabe a todos reunir informações para escolher entre elas. Esse ponto de vista gera a pergunta: quanto a destruição massiva de nossa capacidade hospitalar pesa nas decisões de saúde pública? Quando questionado sobre seus conflitos de interesse, o professor Schweitzer menciona várias colaborações, entre elas com a Sanofi e com a AstraZeneca, sem especificar o faturamento. Em [transparence.sante.gouv.fr](http://transparence.sante.gouv.fr), elas variam de algumas dezenas a quase €7.000, mas nem todas estão lá.

Se a Pfizer quer trabalhar mais, isso pode se dever em parte ao sucesso do Beyfortus, o anticorpo monoclonal anti-VSR comercializado pela Sanofi e pela AstraZeneca desde setembro de 2023. “Uma injeção preventiva que parece eficaz, mas que ‘Não deveríamos oferecer a todos os bebês poucos dias após o nascimento’”, diz Peter Selley. Especialmente porque ela só foi testada em bebês com idade média de dois meses e meio. Até a Agência Europeia de Medicamentos, que geralmente é muito complacente com a indústria, destacou a falta de dados de segurança do Beyfortus. Mais uma vez, é necessário ter cautela, mas os imperativos comerciais ditam sua regulamentação. A indústria e os órgãos reguladores nos acostumaram a isso, e lamento que meus colegas não reajam ou pareçam ter medo de abrir o debate.”

### Cassava Sciences e os ensaios clínicos com simufilam

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ensaios Clínicos 2025; 3(1)*

**Tags:** mentir para investidores, mentir sobre resultados de ensaios clínicos, ensaios clínicos baseados em informação fraudulenta, ensaios clínicos que devem ser interrompidos, fraude na pesquisa clínica

No fim de setembro, a Comissão de Valores Mobiliários dos Estados Unidos (*U.S. Securities and Exchange Commission SEC*) determinou que a Cassava Sciences, seu fundador e ex-diretor executivo, Remi Barbier, e sua ex-vice-presidente sênior de neurociência, Dra. Lindsay Burns, devem pagar mais de US\$40 milhões por ter mentido para os investidores sobre os resultados

de ensaios clínicos com o simufilan para tratar a doença de Alzheimer [1]. Os resultados contestados são de um ensaio de Fase II, mas a ação da SEC fez com que especialistas em neurologia e ética questionassem se a FDA deveria forçar a interrupção dos ensaios de Fase III que estão em andamento e que tem 1.900 participantes inscritos [2, 3].

A SEC também acusou o Dr. Hoau-Yan Wang, professor associado da Faculdade de Medicina da Universidade da Cidade de Nova York, consultor da Cassava e co-desenvolvedor do simufilan, de manipular os resultados do ensaio clínico [1].

Segundo a SEC, Wang recebeu informação com a qual conseguiu identificar aproximadamente um terço dos pacientes inscritos no ensaio, o que lhe permitiu manipular os dados para criar a aparência de que o fármaco havia causado melhoras espetaculares nos biomarcadores associados à doença de Alzheimer, como a tau total e a tau fosforilada, que são frequentemente usados para acompanhar pacientes com Alzheimer. Wang sabia que a Cassava divulgaria os dados manipulados ao anunciar os resultados de seu ensaio clínico de Fase 2, e a Cassava de fato publicou os dados em um comunicado à imprensa e em uma apresentação para investidores emitida em 14 de setembro de 2020. Outro processo civil da SEC alega que a Cassava e Burns enganaram os investidores com alegações de que o ensaio da Fase 2 foi conduzido em condições cegas, apesar de Wang não ter sido cegado [1].

Cassava e Barbier sabiam que o laboratório de Wang não estava qualificado para realizar os testes de biomarcadores que sugeriam que o simufilan era eficaz para o Alzheimer. Burns, que admitiu que “negligentemente não revelou por completo” que os dados haviam sido removidos de 40% dos voluntários no ensaio clínico de Fase 2 do simufilan depois de saber quem recebeu o simufilan ou o placebo [4].

O processo da SEC alega que a Cassava enganou os investidores ao anunciar que a terapia melhorou significativamente a cognição dos pacientes, porque, ao divulgar os resultados, a Cassava não divulgou que, ao contrário do subconjunto de dados selecionados a dedo por Burns, o conjunto completo de dados dos pacientes não mostrou nenhuma melhora cognitiva mensurável. Cassava e Barbier também não divulgaram o papel de Wang no ensaio clínico, apesar de seu interesse pessoal, financeiro e profissional pelo sucesso da terapia [1].

Cassava, Barbier e Burns aceitaram medidas cautelares civis contra futuras violações e concordaram em pagar multas civis de US\$40 milhões, US\$175.000 e US\$85.000, respectivamente. Barbier e Burns aceitaram ficar sujeitos a proibições do exercício da função de conselheiro e diretor por três e cinco anos, respectivamente. A ordem da SEC alega que Wang violou as disposições antifraude da lei federal e auxiliou e foi cúmplice da Cassava na violação das disposições de relatórios. Sem admitir ou negar as violações, o Dr. Wang concordou em cessar e desistir de futuras violações e pagar uma multa de US\$50.000.

Considerando que existem evidências sólidas de que os dados dos ensaios de Fase 2, nos quais os ensaios de Fase 3 se baseiam, foram manipulados, continuar a usar o mesmo produto experimental em milhares de pessoas com perda de memória não parece ético, e muitos acreditam que os ensaios em andamento com o simufilan devem ser interrompidos [2,4].

Segundo a Statnews [2], a Cassava incluiu os dados falsos sobre o simufilan nos documentos do ensaio clínico de Fase III, especificamente no folheto do pesquisador, um documento que resume os dados clínicos e não clínicos do produto em pesquisa e é usado pelos médicos para informar os possíveis participantes do estudo sobre as características do fármaco que está sendo investigado e, mais importante, sobre os possíveis benefícios e riscos do ensaio clínico.

Se as informações do folheto da Cassava para os pesquisadores não forem precisas, ou pior, se forem enganosas, as pessoas com Alzheimer, suas famílias e cuidadores teriam consentido em participar dos estudos com o simufilan sob falsas pretensões [2].

Como se esperava, a empresa diz que as informações para os pesquisadores não incluem dados falsos [2] e que existem dados que sugerem que o produto poderia ser útil [3].

O primeiro dos estudos de Fase 3 do Cassava está quase concluído, mas ainda tem medidas que a FDA pode tomar para resgatar os participantes. Se o primeiro estudo for negativo, o segundo estudo de Fase 3, que ainda está aberto e programado para continuar até 2025, deverá ser interrompido [2].

O Dr. Roger Nicoll, neurocientista da Universidade da Califórnia em São Francisco, disse que continuar os ensaios que não são apoiados por uma base científica adequada pode ter um custo: “É um desperdício de dinheiro e é manter uma falsa esperança” [3].

#### Referências

1. SEC. SEC Charges Cassava Sciences, Two Former Executives for Misleading Claims About Alzheimer’s Clinical Trial. SEC, 26 de septiembre de 2024. <https://www.sec.gov/newsroom/press-releases/2024-151>
2. Adam Feuerstein. After Cassava Alzheimer’s drug fiasco, the FDA must intervene to protect patients. The agency acknowledges it is aware of the developing situation. Statnews, Oct. 2, 2024 <https://www.statnews.com/2024/10/02/cassava-sciences-simufilan-alzheimers-disease/>
3. Teddy Rosenbluth. Officials Cast Doubt on a Dementia Drug, but Human Trials Continue. NYTimes, Oct 8, 2024 <https://www.nytimes.com/2024/10/02/health/alzheimers-simufilan-cassava-sciences.html>
4. Charles Piller. Company misled investors on possible Alzheimer’s drug, SEC charges. Agency fines Cassava \$40 million, and two of its employees lesser amounts, over research on simufilan. Science, 30 Sep 2024. <https://www.science.org/content/article/company-misled-investors-possible-alzheimer-s-drug-sec-charges>

## Conduta da Indústria

**As empresas farmacêuticas “devem priorizar os pacientes carentes. Ainda há grandes brechas nos esforços das empresas farmacêuticas para alcançar pessoas em países mais pobres, de acordo com nova análise. (Drug firms ‘must prioritise underserved patients. Big gaps remain in drugs companies’ efforts to reach those in poorer countries, according to new analysis)**

Cecilia Butini

SciDev.Net, 12 de setembro de 2024

<https://www.gavi.org/vaccineswork/drug-firms-must-prioritise-underserved-patients>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)*

**Tags: Acesso a medicamentos, Equidade em saúde, Indústria farmacêutica, Populações vulneráveis, Insulina e diabetes, Doenças não transmissíveis, Estratégias de alcance, Responsabilidade social, Medicamentos essenciais, Barreiras no acesso à saúde**

As empresas farmacêuticas devem priorizar esforços para fazer chegar aos pacientes nas zonas mais carentes do mundo medicamentos como a insulina para diabéticos, e é crucial medir a eficácia desses esforços, afirma Jayasree Iyer, Diretora Executiva da *Access to Medicine Foundation*.

"Se chegar aos pacientes (necessitados) não for um tema importante discutido no nível mais alto de uma empresa, então se está fabricando produtos apenas para ganhar dinheiro com os produtos", afirma Iyer ao SciDev.Net, quando a organização sem fins lucrativos publica uma nova análise sobre o assunto [1].

As pessoas dos países de baixa e média renda constituem 80% da população mundial, mas continuam a enfrentar desafios significativos para acessar produtos de saúde essenciais, afirma a fundação. A maioria das grandes empresas farmacêuticas mundiais têm estratégias para acompanhar a forma como os seus produtos chegam às pessoas carentes em todo o mundo. Porém, poucas destas estratégias são abrangentes e o acompanhamento feito pelas próprias empresas é muitas vezes pouco claro ou insuficiente, de acordo com a análise da fundação.

Iyer diz que as empresas precisam saber primeiro quantos pacientes elegíveis para tratamento existem em cada um dos seus mercados. "É necessário conhecer a carga de uma doença, para saber a quantas pessoas alcança – e depois chegar a elas com os seus esforços", afirma.

### Necessidade de objectivos claros

O último relatório da Access to Medicine Foundation analisa as abordagens de 20 empresas para chegar aos pacientes em países de baixa e média renda, incluindo gigantes como a GSK, a Johnson & Johnson e a Pfizer. Todas estas empresas, exceto uma – a AbbVie – afirmam ter formulado estratégias para garantir que as populações mais necessitadas de todo o mundo possam se beneficiar dos seus medicamentos.

Iyer considera surpreendente ver uma empresa não se empenhar no tema e espera que o relatório sirva de alerta para que a AbbVie, cujos principais medicamentos incluem o tratamento da artrite Humira, se junte a outras empresas no desenvolvimento de uma estratégia para chegar à população necessitada em todo o mundo.

A AbbVie não respondeu aos pedidos de comentários antes da publicação.

Mas mesmo para as empresas que estabeleceram estratégias para chegar a grupos de pacientes carentes, o relatório aponta que "não basta ter objetivos, a qualidade destes objetivos também é importante".

Para que a equidade sanitária global se torne uma realidade, todas as populações – incluindo grupos vulneráveis como crianças, mulheres grávidas e minorias que vivem em países de baixa e média renda – devem ter acesso a medicamentos e tratamentos quando precisam deles, independentemente do local onde vivem, diz o relatório.

Das 42 estratégias de alcance de pacientes que as empresas apresentaram, 13 não incluem quaisquer objetivos. Mais de um terço dos objetivos existentes não são claros e mensuráveis, diz o relatório.

"Ainda é muito inicial como tema, como tópico", diz Iyer. "Nessa indústria, as empresas estão medindo isso de forma muito diferente." Assim sendo, se não calcular o alcance dos pacientes necessitados" nunca se estará pronto para introduzir os seus produtos nos países", acrescenta.

Medir o alcance dos pacientes significa saber em que países registrar os produtos, qual a melhor forma de estabelecer preços e qual a melhor forma de habilitar o fornecimento. E não medir as necessidades existentes significa que haverá sempre uma brecha entre os esforços de produção de uma empresa e a necessidade real, explica Iyer.

### Câncer, diabetes

Atualmente, a maior lacuna é nas chamadas doenças não transmissíveis, como o câncer e a diabetes, afirma Iyer. Uma das razões possíveis é o fato de as empresas considerarem que os países de baixo e médio rendimento não dispõem da infraestrutura necessária para financiar medicamentos inovadores caros.

Mas isso não é verdade para todos os países, diz ela. E, do ponto de vista das comunidades locais, isso pode parecer que as empresas não estão fazendo um esforço.

No caso da diabetes, o mercado da insulina é dominado por três empresas: Eli Lilly, Novo Nordisk e Sanofi, que controlam 90 por cento do mercado. Apesar de as três empresas terem se comprometido a expandir o acesso a medicamentos nos países de baixa e média renda, esses esforços apenas abrangem cerca de um por cento da prevalência da diabetes em mais de 100 países de baixa e média renda analisados pela Fundação de Acesso à medicina (Access to Medicine Foundation), refere o relatório.

A Eli Lilly disse ao *SciDev.Net* que está profundamente comprometida com o acesso equitativo e a preços acessíveis aos seus medicamentos, incluindo as insulinas. Disse ainda que sua iniciativa 30×30 visa melhorar o acesso a cuidados de saúde de qualidade para 30 milhões de pessoas que vivem em comunidades com recursos limitados até 2030. A Sanofi não fez nenhum comentário imediato à *SciDev.Net* a respeito do relatório.

A Novo Nordisk disse: “À medida que a prevalência do diabetes aumenta, exploramos continuamente como apoiar um maior acesso aos cuidados para as populações vulneráveis por meio de diferentes parcerias e programas”. A empresa acrescentou que seu objetivo é atingir mais de 2 milhões de pessoas que vivem com diabetes na África Subsaariana até 2030. O programa iCARE da Novo Nordisk está ativo em 11 países da África Subsaariana e a empresa pretende expandi-lo para outras regiões, disse.

### Brechas nos dados

Segundo o relatório da fundação, somente seis das 20 empresas analisadas, incluindo AstraZeneca, MSD, Novartis e Pfizer, estabeleceram abordagens para alcançar pacientes carentes que incluem todos os países onde operam. Embora quase todas as empresas analisadas meçam o alcance dos pacientes, isso é medido principalmente em termos de volume de produtos vendidos ou doados, o que pode ter algumas desvantagens, de acordo com a fundação.

Por exemplo, medir o volume de vendas disponível informa o que as pessoas podem comprar ou estão dispostas a comprar, mas

também é preciso saber quantos pacientes são elegíveis para um determinado tratamento em um determinado país e se eles aderem ao tratamento depois que ele é prescrito, explica Iyer. Poucas empresas se concentram na adesão do paciente, acrescenta ela.

Em um exemplo notável, a AstraZeneca relatou uma estratégia para avaliar o número de pacientes que alcançou por meio de programas de saúde pulmonar e cardíaca em países de baixa e média renda. A estratégia inclui medições das interações com os pacientes, de modo que a empresa possa descobrir o que os pacientes precisam, como os produtos são usados e se os pacientes aderem ao tratamento, como mostra o relatório da fundação.

Ainda que as empresas tenham a responsabilidade de levar a sério esse tipo de relatório, elas não podem fazer isso sem dados adequados [8] sobre os pacientes e suas condições, o que geralmente depende de fatores externos, como ter os diagnósticos corretos. “Precisamos de mais informações em nível de dados e precisamos que os países e os parceiros também coloquem o alcance dos pacientes como algo central em seu trabalho”, diz Iyer.

### Referências

1. Access to Medicines Foundation Foundation’s new report reveals what pharma companies can do to ensure their products reach underserved populations, 10 de septiembre de 2024. <https://accesstomedicinefoundation.org/news/what-pharma-companies-can-do-to-ensure-their-products-reach-underserved-populations>

## Manipulação dos Métodos de Uso para Evitar a Competência de Genéricos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)

**Tags:** Livro Laranja, dificultar a comercialização de genéricos, códigos de uso, método de uso, medidas anti competitivas da indústria farmacêutica

Ed Silverman informa sobre um mecanismo utilizado pela indústria farmacêutica para evitar a concorrência dos genéricos. Segundo seu artigo [1], o que está em jogo são os códigos de uso, que são breves descrições de patentes que se referem ao uso específico de um medicamento, ou ao "método de uso" na linguagem jurídica. Quando a FDA aprova um medicamento, esses códigos são registrados no Livro Laranja, e as empresas podem adicionar novos códigos enquanto as patentes estiverem em vigor. Esse Livro é importante porque a FDA, antes de aprovar a comercialização de um genérico, deve verificar se ele não infringe nenhuma das patentes registradas nesse Livro.

O problema surge quando os produtores de medicamentos de marca abusam desta lista e incluem múltiplos códigos, alguns deles redundantes, com apenas pequenas variações de linguagem. Quanto mais códigos, mais difícil é para uma empresa de genéricos decidir comercializar uma versão mais barata.

O número de códigos de uso por produto tem aumentado. Entre 2017 e 2024, o número total de códigos de uso para todas as patentes constantes do Livro Laranja aumentou 35%, de 7.919

para 10.731, tendo o número médio de códigos de uso por medicamento aumentado de 3,17 em 2017 para 9,99 atualmente. (Alguns pesquisadores acadêmicos documentaram anteriormente que o número de códigos de uso tinha aumentado 521% entre 2001 e 2017, enquanto o número médio de códigos de uso por medicamento aumentou de 0,70 para 3,17 [2]).

Em resumo, os códigos de uso equivalem a um jogo de erguer barreiras e desviar a concorrência, pois uma empresa de marca pode listar um número infinito deles no Livro Laranja, utilizando uma linguagem imprecisa ou semelhante. Além disso, parece não haver nada que impeça as empresas de adotar essa estratégia, uma vez que a FDA não supervisiona o processo. A FDA confia no que é declarado pela indústria.

Um estudo do Escritório de prestação de contas do Governo (*Government Accountability Office*, GAO) concluiu que as empresas de genéricos "experimentam confundimentos ou atrasos desnecessários na entrada no mercado devido a códigos de uso demasiado amplos ou ambíguos" [3].

Concretamente, o GAO escreveu que "os códigos de uso no Livro Laranja nem sempre correspondem às informações que os patrocinadores das marcas registradas incluem noutros locais, como nas patentes de métodos de uso ou no rótulo de

medicamentos aprovados pela FDA" [3]. Recentemente, o Instituto de Patentes e Marcas (PTO) e a FDA começaram a trabalhar em conjunto para encontrar formas de limitar os abusos e reforçar o processo de revisão [4].

Como exemplo, Silverman cita o Cycloset, um comprimido comercializado pela Veroscience e prescrito para tratar a diabetes tipo 2, que tem 116 códigos de uso diferentes. De acordo com os especialistas, a redação da grande maioria dos códigos de uso do Cycloset é muito semelhante. A empresa afirma que todos os seus códigos de uso são declarações diferentes e únicas sobre a substância farmacológica.

O Xarelto da Johnson & Johnson tem 33 códigos de uso, que se referem a uma série de patentes.

Outro medicamento com um grande número de códigos de uso é o Imbruvica, que é prescrito para tratar certos tipos de câncer, como a leucemia linfocítica crônica. O medicamento da AbbVie tem 41 patentes activas e únicas, mas 407 códigos de uso incluídos no Livro Laranja.

O aumento dos códigos de uso não significa que as empresas estejam violando uma norma, mas representam um obstáculo para as empresas que tentam comercializar medicamentos

concorrentes. Acrescentar um conjunto de códigos de uso semelhantes a um medicamento não exige um investimento substancial em investigação, mas aumenta o leque de reivindicações que uma empresa pode fazer sobre esse medicamento; e essa estratégia é substancialmente mais barata e mais fácil do que registrar novas patentes para atingir o mesmo objetivo.

#### Fonte original

1. Ed Silverman, Michael Nolan. Inside the quiet strategy pharma giants are using to fend off generics and drive up the cost of medicines. Statnews, Sept. 18, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/09/18/pharmaceuticals-prescription-drug-patents-prices-orange-book/>

#### Referências

2. Tu SS, Sarpatwari A. A "Method of Use" to Prevent Generic and Biosimilar Market Entry. N Engl J Med. 2023 Feb 9;388(6):483-485. doi: 10.1056/NEJMp2216020. Epub 2023 Jan 25. PMID: 36734878.
3. GAO. GENERIC DRUGS Stakeholder Views on Improving FDA's Information on Patents. <https://www.gao.gov/assets/gao-23-105477.pdf>
4. White House. Executive Order on Promoting Competition in the American Economy. 9 de Julio 2021 <https://www.whitehouse.gov/briefing-room/presidential-actions/2021/07/09/executive-order-on-promoting-competition-in-the-american-economy/>

### Amgen. A FDA teve que recuperar um grande número de acontecimentos adversos relacionados com o Imdelltra que a Amgen não tinha reportado.

Salud y Fármacos

Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)

**Tags: minimizar eventos adversos, tratamento de câncer de pulmão de pequenas células, aprovação acelerada, manipulação de dados regulatórios, inspeções da FDA**

Segundo a FiercePharma no artigo [1] resumido abaixo, em maio de 2024, a FDA aprovou o Imdelltra (Amgen), um ativador de células T que tem como alvo o DLL3, e é considerado um avanço no tratamento do câncer do pulmão de pequenas células (em inglês *small cell lung cancer* SCLC). Mas para conceder a aprovação acelerada, a FDA teve de analisar um "grande número" de eventos adversos não comunicados e vários desvios de protocolo de um estudo pivotal de fase 2.

Ao inspecionar um centro de pesquisa na Coreia do Sul, a FDA detectou 61 eventos adversos que não haviam sido incluídos na solicitação da Amgen, bem como a inclusão de pacientes que não atendiam aos critérios de elegibilidade. Isso levou a FDA a realizar uma revisão minuciosa, focada nesses aspectos, e solicitou à Amgen que verificasse os relatórios de eventos adversos em todos os centros da Coreia do Sul. A Amgen revisou os dados de todos os centros onde o estudo foi realizado.

A avaliação de segurança original do ensaio DeLLLphi-301 incluiu 220 pacientes que receberam pelo menos uma dose de Imdelltra, também conhecido como tarlatamab, participando nos três braços do estudo. A FDA utilizou as bases de dados de segurança de 90 dias dos conjuntos DeLLLphi-301 e do estudo de fase 1 DeLLLphi-300 em 187 pacientes.

A maioria dos acontecimentos adversos recuperados (n=393) e não comunicados no pedido original foram a síndrome de libertação de citocinas e a neurotoxicidade, a maioria de grau 1 ou 2 ligeiro, e alguns atribuíveis ao câncer subjacente. Entre estes 393 eventos adversos [2], registaram-se 28 episódios de grau 3 e três casos graves. Pelo menos duas mortes foram atribuídas à progressão do tumor. Esses eventos adversos que não haviam sido reportados, incluindo muitos que ocorreram na Coreia do Sul, estão descritos em detalhes nos documentos de revisão do Imdelltra e constam em sua bula/ficha técnica [3].

A FDA afirmou que os acontecimentos adversos não comunicados "não afetaram de forma significativa a sua interpretação dos resultados do estudo".

#### Fonte Original

1. Angus Liu. To approve Amgen's lung cancer med Imdelltra, FDA saw past 'large number' of missing adverse events. FiercePharma, 4 de Agosto de 2024 <https://www.fiercepharma.com/pharma/approve-amgen-lung-cancer-med-imdelltra-fda-large-number-missing-adverse-events>

#### Referências

2. CDER. Application number: 761344Orig1s000 [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000OtherR.pdf)
3. FDA. Drug Approval Package Imdelltra. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/761344Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761344Orig1s000TOC.cfm)

**Gilead deve prestar contas pelo enorme dano que causaram a perenidade de suas patentes**

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)*

**Tags: acesso ao tratamento do HIV, consequências da falta de acesso ao tratamento do HIV, abuso de patente, fumarato de tenofovir disoproxil, fumarato de tenofovir alafenamida, consequências da finalidade lucrativa da Gilead, consequências da finalidade lucrativa da indústria farmacêutica**

A Statnews publicou um artigo que critica aqueles que defendem a utilização de patentes pela Gilead Sciences, alegando que estas são necessárias para manter a capacidade de inovação da indústria farmacêutica [1]. Os principais argumentos do artigo são os seguintes:

Em junho, a Gilead pagou 40 milhões de dólares para resolver o processo judicial de 2.625 pessoas que vivem com o HIV [2], e um processo semelhante, mas muito maior, está se aproximando na Califórnia [3], levando notas de opinião, empresas e conselhos editoriais a afirmar que tais processos poderiam destruir a capacidade de inovação da indústria farmacêutica [4].

O autor do artigo recorda que estes são os mesmos argumentos que foram utilizados contra o ACT-UP, mas aconteceu o contrário, mais empresas decidiram desenvolver medicamentos para o HIV/AIDS.

Os antecedentes destes casos remontam a 2001, quando a Gilead desenvolveu simultaneamente duas formas de tenofovir — o tenofovir disoproxil fumarato (TDF) e o tenofovir alafenamida fumarato (TAF) — como tratamentos para o HIV. A FDA aprovou o TDF em 2001, mas a empresa esperava que o TAF, que era igualmente eficaz em doses muito mais pequenas, fosse menos tóxico. Era esperado que o TAF fosse aprovado em 2008, mas a Gilead interrompeu o seu desenvolvimento em 2004, alegando que não era suficientemente inovador.

Os estudos toxicológicos em animais tinham demonstrado que o TDF provocava lesões nos rins e nos ossos. Assim sendo, em 2008, começaram a surgir histórias alarmantes. O TDF era utilizado em combinação com outros antivirais, e a maioria destes regimes incluía um reforço que aumentava os níveis sanguíneos de TDF, bem como a sua toxicidade e a de outros anti-retrovirais.

Em 2010, a Gilead reiniciou o programa de desenvolvimento do TAF [5], desacelerando todos os estudos e marcos relacionados com a FDA para o colocar no mercado pouco antes de as patentes do TDF expirarem em 2018. A Gilead nunca se preocupou em ajustar a dose de TDF quando este era utilizado com outros compostos susceptíveis de agravar a sua toxicidade, embora nos ensaios clínicos que compararam o TDF com o TAF, tenha reduzido a dose de TAF até 60%.

A Gilead encomendou também um estudo que utilizou modelos estatísticos para prever o número de pessoas que seriam afetadas

se continuassem a tomar esquemas baseados no TDF [6]. Utilizando dados da década anterior, estimou-se que, num período de nove anos, a toxicidade do TDF resultaria em 16 000 mortes adicionais e 150 000 lesões ósseas e renais adicionais.

A FDA aprovou o TAF em 2015 e, em três anos, 80% das pessoas que estavam tomando TDF começaram a tomar TAF.

Em 2019, por consequência de um litígio, vieram à tona e-mails e folhas de cálculo da Gilead de 2003 que mostravam a verdadeira razão por trás do atraso na introdução do TAF no mercado: esperar até que o TDF chegasse ao fim da vida útil da sua patente para em seguida passar os pacientes para o TAF [7].

Nenhum destes pormenores condenatórios aparece nos editoriais que criticam as recentes decisões legais que permitiram o avanço do caso da Califórnia, movido por 24.000 pessoas que vivem com HIV, todas elas prejudicadas por terem tomado TDF.

**Fonte original**

1. Peter Staley. Gilead must be held accountable for the harm caused by 'patent hopping' an HIV treatment. Editorial boards claim the suit could destroy the pharmaceutical industry's ability to innovate. That's utter nonsense. Statnews, Aug. 16, 2024  
<https://www.statnews.com/2024/08/16/gilead-suit-patent-hopping-hiv-treatment/>

**Referências**

2. Ed Silverman. Gilead to pay \$40 million to settle claims it delayed newer HIV treatment to boost profits. Statnews, June 5, 2024  
<https://www.statnews.com/pharmalot/2024/06/05/gilead-hiv-aids-taf-tdf-lawsuit-settlement/>
3. Zoey Becker. Appeals court allows unique argument in Gilead's legal battle over HIV meds. FiercePharma, Jan 12, 2024  
<https://www.fiercepharma.com/pharma/negligence-without-defectiveness-appeals-court-allows-unique-argument-gileads-taftdf-drugs>
4. Editorial Board. California Invents a Crazy New Tort. Golden State judges rule that Gilead can be sued for taking too long to develop an HIV drug. WSJ, 14 de enero de 2024.  
<https://www.wsj.com/articles/california-gilead-hiv-drug-lawsuit-tort-law-2143597c>
5. Gilead. Our Focus. Gilead Sciences Annual Report 2011.  
[https://s29.q4cdn.com/585078350/files/doc\\_financials/2011/ar/9176\\_Gilead\\_TEXT\\_v1\\_spreads.pdf](https://s29.q4cdn.com/585078350/files/doc_financials/2011/ar/9176_Gilead_TEXT_v1_spreads.pdf)
6. James Baumgardner et al. Modeling the Impacts of Restrictive Formularies on Patients With HIV. Am J Manag Care. 2018;24(Spec Issue No. 8):SP322-SP328  
[https://ajmc.s3.amazonaws.com/media/pdf/AJMC\\_07\\_2018\\_PharmacyBenefits\\_SpecialIssue\\_Baumgardner%20final.pdf](https://ajmc.s3.amazonaws.com/media/pdf/AJMC_07_2018_PharmacyBenefits_SpecialIssue_Baumgardner%20final.pdf)
7. Gilead. Financial Analysis of GS7340 as a Tenofovir Exclusivity Extension, septiembre 18 de 2003  
<https://int.nyt.com/data/documenttools/gilead-sept-2003/1561f0e7e503288f/full.pdf>

**Avaliaçao das estrategias utilizadas por fabricantes de opioides para recrutar profissionais de saúde e incentivar a prescriao excessiva: uma análise de documentos da industria.** (*Evaluation of the strategies opioid manufacturers used to recruit health professionals and encourage overprescribing: an analysis of industry documents*)

Lee C, Tsui A, Xu S. et al.

*BMC Public Health* 2024;24, 2153 <https://doi.org/10.1186/s12889-024-19642-z>

<https://bmcpublihealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-024-19642-z#Abs1> (de livre acesso em ingles)

Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: tica* 2025; 3(1)

**Tags:** Insys Pharmaceuticals, epidemia de opioides, promoao de opioides, recrutamento de oncologistas para prescrever opioides

**Antecedentes:** Mais de 263.000 pessoas morreram devido ao uso indevido de opioides prescritos entre 1999 e 2020. São entre 2013 e 2015, as empresas farmacêuticas gastaram mais de 39 milhoes de dolares para promover os opioides junto de mais de 67 000 prescritores. Porem, ainda há pouca informaçao sobre as diferenças nas respostas dos provedores  promoao de medicamentos. Neste estudo, investigamos e avaliamos as estrategias utilizadas pelos fabricantes de opioides para incentivar a prescriao excessiva, com um enfoque específico no campo da oncologia.

**Métodos:** Realizamos uma revisao retrospectiva de documentos da industria de opioides tornados públicos durante litígios que foram resolvidos entre 1999 e 2021. Começamos com uma pesquisa preliminar de planos de negócios em um subconjunto de coletas para identificar palavras e expressoes chave. Em seguida, utilizamos estes termos para restringir a pesquisa, que acabou por

se centrar na Insys Therapeutics e na forma como esta se dirigia aos especialistas em oncologia, bem como aos pacientes com dores devido ao câncer.

**Resultados:** Encontramos que, em geral, a Insys procurou comercializar os seus produtos junto a instituioes com menos recursos, envolvendo profissionais de saúde menos experientes com um elevado volume de pacientes, e diretamente a pacientes com câncer, com o objetivo de incentivar o aumento da prescriao e utilizaçao de opioides.

**Conclusoes:** A nossa pesquisa encontrou brechas na formaao dos profissionais que podem contribuir para que alguns profissionais sejam mais susceptíveis ao marketing farmacêutico. O desenvolvimento e a promoao de cursos de formaao contínua para profissionais da saúde isentos de conflitos de interesse, particularmente em instituioes mais pequenas, pode ser um passo no sentido de reduzir a prescriao excessiva de opioides e os danos associados  sua utilizaçao.

**Novartis. O regulador antimonopólio da Grecia investiga a Novartis**

Salud y Farmacos

*Boletim Farmacos: tica* 2025; 3(1)

**Tags:** tratamento da degeneraao macular, práticas anticompetitivas do industria, preços exorbitantes, Lucentis, Avastin, custos extraordinários para o sistema de saúde

A Novartis foi acusada de pagar a médicos e instituioes para que estes prescrevessem um tratamento caro, o Lucentis, para uma doença ocular grave, e de desvalorizar os medicamentos concorrentes. Um artigo de Ed Silverman descreve o que aconteceu e apresentamos um resumo [1].

A empresa pagou aos médicos para viajar a conferências e participar de estudos para aumentar as vendas do Lucentis, que  utilizado para tratar a degeneraao macular relacionada com a idade. O regulador afirmou ainda que a Novartis fez "doaoes" aos médicos.

A agência está também investigando as alegaoes de que a Novartis divulgou "notícias e alegaoes difamatórias" na esperança de influenciar os médicos e os consumidores a preferirem o seu tratamento em detrimento aos medicamentos concorrentes. Estas práticas, que ocorreram entre 2009 e 2017, prejudicaram o país e os pacientes.

A iniciativa das autoridades gregas reflete as preocupaoes dos reguladores antimonopólio e de vários países europeus relativamente ao lucrativo mercado dos medicamentos para tratar a degeneraao macular. Há dois meses, a agência antimonopólio italiana começou a investigar várias empresas,

incluindo a Novartis, por restringir a concorrência para uma versão biossimilar do Lucentis.

Realmente, a Novartis tem figurado de forma proeminente em tais investigaoes pelos seus esforços para aumentar as vendas do Lucentis. O medicamento concorre com um medicamento mais antigo e mais barato contra o câncer, chamado Avastin, que os médicos costumam fracionar para tratar doenças oculares, apesar de não estar aprovado para essa utilizaçao. Embora ambos medicamentos sejam da Roche, a Novartis comercializa o tratamento na maior parte da Europa.

Uma análise de 2014 concluiu que a utilizaçao do Avastin não parece aumentar o risco de morte ou de efeitos secundários graves em comparaçao com o Lucentis, que funciona praticamente da mesma forma. E em 2012, um estudo dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA concluiu que ambos os medicamentos eram igualmente eficazes.

Tanto as autoridades britânicas como as italianas autorizaram a utilizaçao de Avastin para tratar a doença ocular.

O rgo regulador antimonopólio da Itália multou a Novartis e a Roche por conspirarem para impedir que os médicos receitassem o Lucentis. E, no ano passado, as autoridades belgas multaram a Novartis em cerca de US\$28 milhoes por fazer declaraoes enganosas sobre o Avastin a médicos e hospitais. Por outro lado, na Turquia e na França, os juízes consideraram que não ficou

comprovado que a Novartis e a Roche tenham agido em conluio para impedir a concorrência.

#### Fonte Original

1. Ed Silverman. Greece's antitrust regulator probes Novartis over practices tied to a pricey eye drug. The company is accused of paying doctors to boost Lucentis sales Statnews, Sept. 3, 2024 <https://www.statnews.com/pharmalot/2024/09/03/novartis-eyes-lucentis-greece-antitrust-roche-avastin/>

### Empresa de Colírios Novamente na Mira da FDA. A Agência alerta que o produto pode ainda conter líquido amniótico (Agency sounds alarm that products still may contain amniotic fluid Eye Drop Company in FDA's Sights Once Again)

Kristina Fiore

MedPage Today, 20 de diciembre de 2024

<https://www.medpagetoday.com/ophthalmology/generalophthalmology/112002>

Traduzido por Salud y Fármacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: FDA, Colírios não aprovados, Regener-Eyes, Boas práticas de fabricação (CGMP), Segurança de medicamentos, Líquido amniótico, Publicidade enganosa, Contaminação bacteriana, Fiscalização regulatória, Produtos biológicos**

A FDA enviou outra carta -- desta vez uma advertência -- a uma empresa que já havia sido sinalizada por comercializar colírios de líquido amniótico. Numa carta enviada a Carl Harrell, MD, CEO da Planta de processamento regenerativo (Regenerative Processing Plant) em Palm Harbor, Flórida, a agência disse que os produtos Regener-Eyes Pro e Regener-Eyes Lite da empresa eram novos medicamentos não aprovados porque alegam ser um tratamento para olho seco.

A FDA também disse que as instalações violavam várias boas práticas de fabricação vigentes (current good manufacturing practices, CGMPs), incluindo a não validação das suas práticas assépticas e a não existência de monitorização ambiental adequada nas áreas assépticas.

Há dois anos, a Harrell recebeu uma carta não titulada da FDA em relação a uma versão de seu produto Regener-Eyes, que continha líquido amniótico. Depois, a agência emitiu uma comunicação de segurança sobre outros colírios -- incluindo o StimulEyes -- que também eram fabricados com líquido amniótico.

Em sua última carta de advertência, a FDA levantou a preocupação de que a empresa ainda estava produzindo colírios com líquido amniótico, embora tenha dito que parou de produzir os colírios em junho de 2021. "A FDA tem sérias preocupações de segurança sobre o uso de líquido amniótico em colírios", escreveu a agência na correspondência.

Paul Knoepfler, PhD, especialista em células-tronco da Universidade da Califórnia Davis, escreveu em seu blog que a história "reflete uma abordagem de supervisão mais generalizada, um tanto lenta e progressiva da FDA para medicamentos biológicos não aprovados". Knoepfler disse que o padrão normalmente envolve o envio de uma carta sem título pela FDA, e logo "alguns anos se passam". Em seguida, a agência envia uma carta de advertência --um passo que é possivelmente repetido -- até que, finalmente, "a empresa se ajusta às normas ou muda de produto, ou continua com um novo nome e talvez um novo local".

"Houve até casos em que as empresas receberam várias cartas de advertência ao longo de alguns anos, prolongando períodos de

riscos potenciais para os consumidores sem nenhuma ação ou resolução definitiva", escreveu Knoepfler. "Não sei se essa lentidão é viável numa área em rápida evolução como a dos produtos biológicos regenerativos."

Sandra Brown, MD, do Cabarrus Eye Center em Concord, Carolina do Norte, que é membro do conselho da Dry Eye Foundation, disse que se a empresa está de fato vendendo colírios com líquido amniótico, o que pode ser um perigo para o público. "Já que é ilegal fabricar e vender colírios com líquido amniótico, não existem controles de qualidade estabelecidos na cadeia de abastecimento do líquido amniótico nem normas de esterilização", afirmou Brown. "O líquido pode estar contaminado com bactérias ou vírus, incluindo organismos que causam doenças sexualmente transmissíveis."

Além disso, as proteínas do líquido amniótico "se decompõem e se tornam totalmente não funcionais após poucas horas de armazenamento à temperatura ambiente", disse.

A carta de aviso surge após uma inspeção da FDA realizada durante 10 dias, com início em 20 de junho de 2023. A FDA encontrou três questões principais: que os colírios eram novos medicamentos não aprovados, que estavam mal rotulados e que havia várias violações de CGMP nas instalações.

A FDA disse que o Regener-Eyes Pro e Lite eram novos medicamentos não aprovados porque a empresa listou o cloreto de sódio como um ingrediente inativo, mas anunciou que melhorava a hiperosmolaridade lacrimal, tornando-o assim um ingrediente ativo de uma perspectiva regulatória. O cloreto de sódio não é um ingrediente ativo permitido em colírios lubrificantes de venda livre, e a melhoria da hiperosmolaridade lacrimal não é uma alegação permitida para produtos de venda sem prescrição. Além disso, os produtos não estão rotulados com as advertências exigidas para os colírios lubrificantes de venda sem prescrição.

A agência também observou que os produtos estão rotulados de forma inadequada, classificando sua rotulagem como 'enganosa por várias razões', incluindo o fato de que o cloreto de sódio está listado como um ingrediente inativo, embora sua comercialização indique que o ingrediente 'é destinado a fornecer atividade farmacológica para o tratamento de uma doença ou condição'.

Os colírios também afirmam estar "em total conformidade com a FDA" quando não estão, escreveu a agência na sua carta.

Outras violações das CGMP incluíram a falta de validação dos processos de limpeza e desinfecção das áreas de fabricação, além da ausência de um programa de testes documentado para avaliar a estabilidade de seus produtos.

Numa secção intitulada "preocupações adicionais", a agência disse que os produtos Regener-Eyes Pro e Lite foram "embalados em frascos multidoses que não possuem um mecanismo de prevenção de refluxo e são rotulados como livres de conservantes", o que significa que eles não têm uma "substância para inibir o crescimento de organismos" e o "tipo de recipiente não forneceu proteção adequada e não minimizou o risco de danos por contaminação durante o uso".

"Os medicamentos oftalmológicos de dose múltipla devem conter uma ou mais substâncias adequadas que preservem o produto e minimizem o risco de danos resultantes de contaminação acidental durante a utilização", declarou a agência.

Nesta seção, o FDA também disse que seus peritos descobriram que a empresa continuou a receber remessas de líquido amniótico, e "muitos dos IDs de doadores de unidades distribuídas de líquido amniótico correspondiam de forma idêntica aos códigos de lote" dos produtos Pro e Lite feitos depois de junho de 2021, quando a empresa disse que parou de fazer colírios com líquido amniótico.

Se os colírios contivessem fluido amniótico, seria necessária uma solicitação de licença para produtos biológicos aprovada, acrescentou a agência.

O FDA teve colírios problemáticos em sua mira nos últimos anos, começando em fevereiro de 2023 quando a agência e o CDC identificaram um surto de *Pseudomonas aeruginosa* ligado às Lágrimas Artificiais EzriCare e um produto relacionado feito pela Global Pharma, com sede na Índia. Após um aviso e retirada desses produtos, vários colírios de outras empresas foram retirados devido a contaminação bacteriana ou fúngica.

A FDA também alertou os consumidores sobre uma longa lista de produtos para cuidados oculares vendidos em grandes redes varejistas, incluindo CVS, Rite Aid, Target e Walmart, e enviou uma carta de advertência à Amazon em relação a vários produtos para cuidados oculares vendidos em seu site. Brown destacou que bactérias e fungos "preferem um ambiente líquido para se proliferar". Os colírios também contêm ingredientes que podem alimentar bactérias e fungos".

Ela acrescentou que um problema fundamental é que os fabricantes "ignoram os requisitos das boas práticas de fabricação vigentes. Os relatórios de inspeção da FDA sobre fabricantes estrangeiros e dos Estados Unidos são surpreendentemente semelhantes. Os consumidores não devem presumir que um colírio fabricado nos EUA seja mais seguro".

### Sarepta pede a censura de um vídeo que critica a empresa

Salud y FÁrmacos

*Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)*

**Tags: doença de Duchenne, críticas de familiares de pacientes que receberam tratamento para doença de Duchenne, rebelião dos grupos de pacientes contra patrocinadores, distrofia muscular de Duchenne**

A Statnews informa que a Sarepta Therapeutics exigiu que um grupo de defesa dos pacientes com distrofia muscular de Duchenne (Parent Project Muscular Dystrophy, PPMD) censurasse um vídeo que continha críticas diretas à terapia genética da empresa que foi aprovada para tratar a doença [1]. Segue um resumo da notícia.

O incidente põe em questionamento se a empresa utiliza a sua relação financeira com o PPMD para influenciar as suas atividades e reforça as preocupações de alguns pais de jovens adultos com Duchenne, que receiam que a Sarepta esteja mais interessada nos benefícios financeiros que a sua terapia genética, denominada Elevidys, pode gerar do que em fornecer informações que demonstrem a sua eficácia e segurança.

O vídeo foi gravado durante uma conferência realizada no mês passado em Orlando, patrocinada pelo PPMD. A gravação mostra a mãe de um dos pacientes dizendo que o Elevidys era o "Betamax da terapia genética", uma referência mordaz a um formato de vídeo antigo que rapidamente se tornou obsoleto quando foi introduzida uma tecnologia superior. Criticou também a empresa por não ter compartilhado as provas de que dispõe sobre a eficácia do medicamento, no valor de 3,2 milhões de

dólares, e referiu que um ensaio clínico confirmatório tinha falhado, sobretudo em crianças mais velhas.

"Estão pedindo que arrisquemos tudo, mas não nos dão nada em troca", continuou a mãe, dirigindo-se ao executivo da Sarepta no palco. "Não vê que estamos todos zangados e que, em algum momento, vamos nos virar contra vocês. Nós somos as pessoas que dão milhões de dólares, mas o senhor não nos dá nada em troca, que são fatos, dados e ciência. Está apenas ficando com o dinheiro."

Na semana passada, o PPMD publicou um vídeo da sessão no seu sítio Web, juntamente com outros vídeos gravados durante a conferência. Mas os comentários da mãe e as críticas à Sarepta foram editados.

A mulher cujo testemunho foi censurado disse ao STAT que um funcionário do PPMD telefonou para ela para lhe dizer que os advogados da Sarepta ameaçaram processar o grupo se os seus comentários não fossem retirados da gravação.

A Sarepta patrocinou a conferência do PPMD e a organização espera certamente fazê-lo também no próximo ano, o que leva a crer que o PPMD não quer contrariar a empresa.

A fundadora da PPMD, Pat Furlong, disse ao STAT que a decisão de editar o vídeo foi "em resposta ao pedido da Sarepta e em consideração às nossas obrigações com a comunidade". "A Sarepta não ameaçou com uma ação legal contra o PPMD" e "o

apoio financeiro da Sarepta ao PPMD não teve nada a ver com a nossa decisão". Posteriormente, o vídeo contestado desapareceu do site do PPMD.

Os pais de outros adolescentes, que agradecem às empresas que tentam encontrar soluces para os problemas dos seus filhos, lamentaram que o debate tenha sido encerrado e que o Sarepta se sinta atacada quando  questionada.

## Conflitos de Interesses

### Donanemab: Conflitos de interesse encontrados no comitê da FDA que aprovou o novo medicamento para Alzheimer (Donanemab: Conflicts of interest found in FDA committee that approved new Alzheimer's drug)

Jeanne Lenzer

BMJ 2024;386:q2010

<https://www.bmj.com/content/386/bmj.q2010> (livre acesso em inglês)

Trechos seleccionados e traduzidos por Salud y Farmacos, publicado em *Boletín Farmacos: tica* 2025; 3(1)

**Tags:** Kisunla, comits de assessoria da FDA, conflitos de interesse entre os membros do comitê de assessoria da FDA, FDA e conflitos de interesse, medicamentos para Alzheimer

Um novo medicamento para a doença de Alzheimer está causando entusiasmo apesar do excesso de mortes, da falta de dados de segurança, da eficácia questionável e dos conflitos de interesses financeiros entre os membros "independentes" do comitê de assessoria que recomendaram a aprovao. Jeanne Lenzer e Shannon Brownlee reportam.

O Donanemab (comercializado nos EUA como Kisunla) foi desenvolvido pela Eli Lilly e aprovado pela FDA dos EUA em 2 de julho.  o mais recente de uma nova classe de tratamentos para a doença de Alzheimer que tem sido muito elogiada nos meios de comunicao social como "medicamentos inovadores" e as primeiras "terapias modificadoras da doença" para Alzheimer. Todos os medicamentos dessa classe administram anticorpos que têm como alvo a  $\beta$ -amiloide, uma proteína que se acredita causar a doença, e tem em comum benefícios e malefícios semelhantes entre eles.

Porém, a eficácia do medicamento tem sido questionada. George Perry, editor-chefe do Journal of Alzheimer's Disease, disse ao The BMJ que os novos medicamentos anti-amiloides, como o aducanumab e o lecanemab, "todos demonstram um abrandamento imperceptível da demência em meio a efeitos adversos graves, incluindo a morte".

O donanemab, tal como os dois medicamentos para a doença de Alzheimer anteriormente aprovados, enfrenta questões não são sobre a sua eficácia e o número de mortes entre os pacientes que tomam o medicamento, mas também sobre as ligaces financeiras dos membros do comitê consultivo da FDA aos fabricantes de medicamentos. O BMJ descobriu que três conselheiros que recomendaram a aprovao do donanemab receberam pagamentos diretos ou fundos de investigao do seu fabricante, a Lilly.

### Conflitos de interesses

A aprovao do donanemabe pela FDA ocorreu após a polmica aprovao do aducanumabe (Aduhelm, da Biogen e Eisai),[6] apesar de uma votao unânime contra por parte do comitê

### Fonte Original

1. Adam Feuerstein. Sarepta demanded Duchenne patient advocacy group censor video critical of the company. Statnews, July 29, 2024 <https://www.statnews.com/2024/07/29/sarepta-duchenne-parent-project-muscular-dystrophy/>

consultivo da agência (com uma absteno). Os consultores, muitos dos quais eram acadêmicos independentes, se opuseram  decisão da agência de permitir que a empresa alterasse seu desfecho primário para um substituto (reduo de amiloide), em vez do desfecho clínico, que foi medido nos estudos, mas não demonstrou um benefício claro. [7] Trs consultores renunciaram em protesto, gerando uma torrente de críticas na imprensa. [8] Uma investigao do Congresso seguiu, concluindo que o processo de aprovao da FDA estava 'repleto de irregularidades'. [9]

O segundo medicamento da classe, o lecanemab (Eisai e Biogen's Leqembi), foi objeto de revisão em 2023. Nessa altura, a FDA tinha substituído os 11 membros do seu comitê consultivo que tinham criticado o aducanumab. A agência nomeou quatro novos médicos para o comitê que iria analisar o lecanemab; todos eles, ou os seus empregadores, tinham tido ligaces financeiras de 2017 até ao final de 2023 com os fabricantes de lecanemab. Não estavam disponíveis dados públicos sobre relaces financeiras para dois consultores adicionais, um bioestatstico e um representante dos pacientes.

O novo comitê reduzido a seis membros aprovou o lecanemab por unanimidade e a FDA aprovou o medicamento em julho de 2023. Quando o donanemab foi submetido a revisão no início deste ano, a FDA ampliou o seu comitê consultivo para 11 membros, incluindo oito médicos. Usando o banco de dados público OpenPayments, os currículos dos membros, as descobrimientos em artigos publicados e o banco de dados de propriedade de patentes do Google, o BMJ descobriu que os consultores individuais receberam até \$62 000 (£47 000; €56 000) para consultoria e honorários de palestras e até \$10.5 milhões em bolsas de pesquisa entre 2017 e o final de 2023 (tabela 1).

### Referências

1. Food and Drug Administration. Complete response letter to Lilly re: donanemab. Jan 2023. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/761248Orig1s000OtherActionLtrs.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/761248Orig1s000OtherActionLtrs.pdf)
2. Food and Drug Administration. June 10, 2024 Meeting of the Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee—FDA briefing document. Jun 2024. <https://www.fda.gov/media/179166/download>

3. Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al., TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*2023;330:512-27. doi:10.1001/jama.2023.13239 pmid:37459141 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
4. Food and Drug Administration. FDA approval letter: Kisunla. Jul 2024. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/applletter/2024/761248Orig1s000ltr.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2024/761248Orig1s000ltr.pdf)
5. Alves F, Kalinowski P, Ayton S. Accelerated brain volume loss caused by anti- $\beta$ -amyloid drugs: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*2023;100:e2114-24. doi:10.1212/WNL.0000000000207156 pmid:36973044 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
6. Dyer O. Medicare's decision not to fund Aduhelm changes landscape for US pharma industry. *BMJ*2022;377:o996. doi:10.1136/bmj.o996 pmid:35440480 [FREE Full TextGoogle Scholar](#)
7. Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, et al. Revisiting FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med*2021;385:769-71. doi:10.1056/NEJMp2110468 pmid:34320282 [CrossRefPubMedGoogle Scholar](#)
8. Mahase E. Three FDA advisory panel members resign over approval of Alzheimer's drug. *BMJ*2021;373:n1503. doi:10.1136/bmj.n1503 pmid:34117086 [FREE Full TextGoogle Scholar](#)
9. The high price of Aduhelm's approval: an investigation into FDA's atypical review process and Biogen's aggressive launch plans [Congressional report]. 2022. [https://web.archive.org/web/20230106224518/https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Final%20Aduhelm%20Report\\_12.29.22.pdf](https://web.archive.org/web/20230106224518/https://democrats-energycommerce.house.gov/sites/democrats.energycommerce.house.gov/files/documents/Final%20Aduhelm%20Report_12.29.22.pdf)

### Os médicos raramente entendem como a influência realmente funciona. O resultado: um NHS se curvando às necessidades da Big Pharma (*Doctors rarely understand how influence really works. The result: an NHS bowing to the needs of big pharma*)

Margaret McCartney

*The Guardian*, 28 de agosto de 2024

<https://www.theguardian.com/commentisfree/article/2024/aug/28/uk-health-services-money-pharmaceutical-industry>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: Conflito de interesses, Transparência na saúde, Indústria farmacêutica, Influência médica, Ética na medicina, Financiamento corporativo, Regulação sanitária, Marketing farmacêutico, Independência médica, NHS**

Não deveríamos poder confiar nos médicos para nos dar conselhos independentes? No início deste ano, houve um clamor quando se soube que um médico que frequentemente aparecia na TV para falar sobre as vacinas contra a Covid havia recebido uma quantia significativa da empresa farmacêutica AstraZeneca. O pagamento era para promover uma vacina contra a gripe, não a vacina contra a Covid. A reação demonstrou o desconforto que muitas pessoas sentem quando os médicos aceitam dinheiro da indústria – e isso também é um atrativo para os teóricos da conspiração antivacina. A independência importa.

Essa é apenas uma das muitas trocas monetárias entre a indústria farmacêutica e os médicos. Dados publicados pela Associação da Indústria Farmacêutica Britânica (APBI) mostram que quase £42M foram pagas a profissionais de saúde do Reino Unido em 2023 – uma mistura de taxas de consultoria, viagens e conferências. A indústria farmacêutica claramente acha que um gasto maciço é uma boa ideia.

O dinheiro também entra no NHS, muitas vezes à meia luz. Veja o caso da triagem para fibrilação atrial (FA), um batimento cardíaco irregular que pode levar a derrames. Não existe controvérsia sobre a verificação dessa doença em pessoas com, por exemplo, palpitações ou falta de ar. Mas testar pessoas que não apresentam sintomas é bem diferente. Ele pode ajudar ou pode ser prejudicial, levando ao uso excessivo de medicamentos para controlar o ritmo cardíaco em pacientes que talvez não precisem deles. Muito corretamente, um grande ensaio está sendo realizado para descobrir isso.

Por enquanto, o Comitê Nacional de Triagem independente não recomenda a triagem para FA. Porém, minha equipe de pesquisadores analisou a cobertura da mídia sobre o rastreamento da fibrilação atrial. Descobrimos que ela quase sempre apoiava e

raramente mencionava que não se baseava em evidências. Quando analisamos as fontes dessas recomendações positivas, elas quase sempre tinham conflitos de interesses financeiros diretos ou indiretos, o que geralmente não era óbvio. Na verdade, isso significava que o NHS estava fazendo testes, financiados pela indústria farmacêutica, contra os quais seus próprios consultores independentes recomendavam.

Essa é uma proeza arquitetônica – fazer com que o NHS se curve aos desejos da indústria farmacêutica, e não ao rigor da medicina baseada em evidências. As faculdades reais de medicina – que existem para promover altos padrões na profissão – receberam cerca de £9 milhões de empresas de medicamentos e dispositivos médicos no Reino Unido entre 2015 e 2022. Grande parte desse valor é usado para “programas educacionais”. Um argumento repetido é que não importa de onde vem o dinheiro, porque as faculdades mantêm o “controle editorial”. Mas isso ainda significa que a empresa pode fornecer insumos e informações para os programas das faculdades.

E, só em 2020, quase £23M foram pagos a grupos de pacientes do Reino Unido por fontes da indústria farmacêutica, principalmente quando estavam “alinhados com seu portfólio ou pipeline”. Obviamente, muitos grupos fazem um ótimo trabalho para os pacientes. Os grupos de pacientes normalmente fazem comentários sobre as análises de novos medicamentos do Instituto Nacional de Excelência em Saúde e Cuidados (National Institute for Health and Care Excellence, Nice), e uma pesquisa realizada em 2019 descobriu que a maioria aceitou financiamento da tecnologia ou de um produto concorrente, no mesmo ano em que se reportaram ao Nice. Essa é uma “porta dos fundos” para a influência – a preocupação é que os grupos cuja sobrevivência depende do financiamento da indústria farmacêutica podem não querer criticá-la. O resultado é uma falta de independência.

Isso é preocupante porque os médicos geralmente têm pouca noção de como podem ser influenciados. Um dos meus estudos favoritos perguntou aos médicos se eles eram influenciados pelos pequenos presentes – canetas e almoços – entregues pelos

representantes de medicamentos. A maioria disse que não. Mas quando perguntamos se seus colegas eram influenciados pelos mesmos pequenos presentes? A maioria disse que sim. Obviamente, ambas as afirmações não podem ser verdadeiras.

De modo geral, no Reino Unido, o princípio da transparência tem sido usado para lidar com conflitos, o que tenho defendido repetidamente. Atualmente, temos um esquema voluntário, administrado pela APBI, que publica os pagamentos farmacêuticos feitos aos profissionais que o permitem e às organizações de saúde e organizações de pacientes. A revisão de Cumberlege examinou como os conflitos de interesses causaram danos aos pacientes por meio de malhas cirúrgicas mal testadas que resultaram em dor crônica que mudou sua vida, e recomendou um Sunshine Act para o Reino Unido, onde a publicação dos pagamentos da indústria aos profissionais seria obrigatória. Mas isso pode ser limitado no que diz respeito ao que pode ser alcançado, uma vez que os envios de transparência do NHS estavam incompletos, incorretos e difíceis de entender. E qual é a utilidade desse conhecimento para os cidadãos comuns? Como disse um paciente sobre profissionais médicos que declaram potenciais conflitos de interesse: “É muito difícil saber o quanto isso é relevante e se é realmente algo que está influenciando o julgamento deles ou não.”

O risco é que os médicos pensem que absolveram seu conflito por meio da transparência, apesar de o conflito persistir. Em vez de os profissionais assumirem a responsabilidade de não ter um conflito financeiro evitável, o trabalho é transferido para os pacientes, que talvez não tenham tempo, saúde e recursos para decidir o que fazer com essas informações – se é que sabem que elas existem. O resultado são conflitos “embutidos”, sem ímpeto para impedi-los, porque achamos que, de alguma forma, a transparência fará com que eles desapareçam magicamente.

### **O financiamento das empresas farmacêuticas para grupos de defesa dos pacientes tem que ser transparente**

*(Pharma company funding for patient advocacy groups needs to be transparent)*

Joel Lexchin,

*The Conversation*, 2 outubro 2024

<https://theconversation.com/pharma-company-funding-for-patient-advocacy-groups-needs-to-be-transparent-239197>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética* 2025; 3(1)

**Tags: Conflito de interesses, Grupos de pacientes, Transparência na saúde, Financiamento farmacêutico, Lobby da indústria, Regulação sanitária, Influência corporativa, Política de saúde, Preços de medicamentos, Ética na pesquisa**

Os grupos de pacientes deveriam desempenhar um papel central no sistema de saúde do Canadá, defendendo seus membros ao promover a visibilidade de suas condições, pressionando por diagnósticos mais rápidos e precisos e fazendo lobbying para a introdução e o financiamento de novos tratamentos e medicamentos que possam ajudar a aliviar os sintomas de seus membros e prolongar suas vidas.

Porém, tudo isso requer recursos. No passado, os grupos podiam recorrer ao governo federal para obter financiamento, mas essa opção se acabou no final da década de 1980 e início da década de 1990.

Realmente, nos EUA, as Leis Sunshine não impediram o aumento do fluxo de dinheiro para os profissionais da área médica. Na verdade, um médico sênior me disse que a publicação aberta dos pagamentos resultou em “acenos” e na competição por honorários maiores.

Mas temos boas notícias. No início deste ano, o Colégio Irlandês de Clínicos Gerais votou para eliminar gradualmente o patrocínio farmacêutico de eventos educacionais “para garantir que o atendimento ao paciente seja orientado pelas melhores práticas e evidências, em vez de ser influenciado pelo setor farmacêutico”. Isso segue o Colégio de Psiquiatras da Irlanda, que declarou: “Embora os psiquiatras tenham como objetivo melhorar a vida dos pacientes e de suas famílias, os objetivos da indústria farmacêutica são principalmente de natureza comercial. Esses objetivos nem sempre coincidem”. Nós, no Reino Unido, estamos atrasados – e precisamos nos atualizar.

O secretário de saúde, Wes Streeting, deixou claro que deseja um trabalho mais próximo com a indústria farmacêutica, dizendo que a indústria de ciências da vida é essencial para a economia do Reino Unido. É claro que a indústria farmacêutica faz um bem enorme, mas a proeza do marketing não substitui os controles e equilíbrios necessários para garantir que não desperdicemos dinheiro e prejudiquemos as pessoas. Há quase 20 anos, o comitê seletor de saúde analisou o funcionamento da indústria farmacêutica e, em um relatório contundente, afirmou que “o secretário de estado da saúde não pode servir a dois senhores. O departamento parece incapaz de priorizar os interesses dos pacientes e da saúde pública em detrimento dos interesses da indústria farmacêutica”. Isso ainda é verdade, para eles e para todos os outros. Precisamos de transparência, mas isso é somente o começo para nos desvencilharmos da influência da indústria, não o fim.

Em resposta, os grupos de pacientes procuraram a indústria farmacêutica para poder continuar funcionando. A quantidade de dinheiro que os grupos canadenses recebem das empresas farmacêuticas é amplamente desconhecida.

Nem o governo federal nem a principal associação da indústria, os Medicamentos Inovadores do Canadá (Innovative Medicines Canada, IMC), requerem que as empresas informem sobre os pagamentos a grupos e, da mesma forma, não existem regras que digam que os grupos de pacientes devem revelar quem lhes dá dinheiro ou quanto. Mesmo que os grupos sejam instituições filantrópicas registradas, esse tipo de informação granular não é coletado nos relatórios que eles têm de apresentar à Agência de Receita do Canadá (Canada Revenue Agency).

Existe uma fonte de informações parciais que não foi investigada até agora. Desde 2016, seis empresas divulgaram voluntariamente declarações anuais detalhadas sobre os grupos

aos quais dão dinheiro e o valor desses pagamentos — GlaxoSmithKline, Merck, Novartis, Roche, Sanofi e Teva.

Analisei os relatórios disponíveis dessas empresas. Como as empresas farmacêuticas têm um histórico de tentar comprar influência — um tema que pesquisei extensivamente — é importante observar o que e quem elas estão financiando. Ao todo, de 2016 a 2023, elas doaram mais de \$30 milhões em 671 pagamentos separados para 263 grupos. A cifra de \$30 milhões é um valor mínimo, pois nem todas as seis empresas prestam contas em um ano específico. Adicionalmente, há 42 empresas membras da IMC [8] que não registram nenhum relatório. (A Teva não pertence à IMC).

A quantia mediana que um grupo de pacientes recebeu foi de \$26.000, mas esse número esconde os extremos. A Black Health Alliance recebeu um único pagamento de \$250 em 2023 da Novartis, enquanto a World Federation of Hemophilia (Federação Mundial de Hemofilia), com sede em Montreal, recebeu mais de \$4,5 milhões da Roche e da Sanofi entre 2020 e 2023. Quatorze grupos foram responsáveis por quase metade de todos os pagamentos que os grupos receberam. Embora a Novartis tenha informado somente em três anos (2021-23), ela deu a maior quantia de dinheiro, mais de \$7,5 milhões.

### Conflitos de Interesses

O recebimento de dinheiro cria um conflito de interesses (COI), sendo que um COI é definido pelo Instituto de Medicina dos EUA [11] ( atualmente a Academia Nacional de Medicina) como “um conjunto de circunstâncias que cria um risco de onde.. o julgamento ou as ações relativas a um interesse primário sejam indevidamente influenciados por um interesse secundário”. Nesse caso, isso significaria que o grupo de pacientes estava cuidando dos interesses da empresa farmacêutica que lhe deu dinheiro em vez dos interesses de seus membros pacientes.

Porém, o fato de os grupos terem recebido dinheiro das empresas farmacêuticas não equivale necessariamente às posições e ações que eles tomaram. Existe uma ampla gama de posições tomadas por grupos de pacientes que receberam financiamento da indústria e, quando suas posições se alinham com as de seus patrocinadores, essas associações não estabelecem causa e efeito. A Organização Canadense de Transtornos Raros, que recebeu pouco menos de \$450.000 entre 2018 e 2023 de uma combinação de GlaxoSmithKline, Novartis, Roche e Sanofi , criticou publicamente a legislação que potencialmente cria os primeiros passos para um plano de assistência farmacêutica universal, com cobertura de primeiro dólar [1].

Vinte e oito grupos de pacientes, incluindo a Save Your Skin Foundation e o Myeloma Canada, fizeram lobbying junto ao Conselho de Revisão de Preços de Medicamentos Patenteados (Patented Medicine Prices Review Board) para tentar impedir que o conselho instituisse reformas na forma como regulamentava os preços dos medicamentos. A Save Your Skin Foundation recebeu pouco mais de \$750.000 em dinheiro das empresas farmacêuticas e a Myeloma Canada recebeu \$831.000.

Alguns grupos que recebem financiamento de empresas farmacêuticas não estão necessariamente alinhados com os interesses de seus financiadores. O presidente da Canadian Spondylitis Association (CSA) retirou sua organização de um

projeto de grupo de foco organizado pela Janssen e pela AbbVie porque se recusou a assinar um relatório que afirmava que os pacientes se opunham fortemente à troca do medicamento Humira, vendido pela AbbVie, por um biossimilar mais barato.

A Arthritis Consumer Experts (ACE) costumava receber subvenções da Janssen e da AbbVie até que também se manifestou a favor da mudança para biossimilares . (A CSA recebeu mais de \$100.000 da Merck e da Novartis, enquanto a ACE recebeu \$267.000 da Merck e da Novartis, assim como da Teva).

### Como a indústria farmacêutica compra influência

As empresas farmacêuticas têm um histórico de oferecer financiamento e outros recursos que comprovadamente influenciam os profissionais de saúde [2], o que ampliou o alcance dos interesses das empresas farmacêuticas em praticamente todos os aspectos da assistência médica [3]. O financiamento de grupos de pacientes pode ser outra estratégia para ampliar ainda mais o alcance desses interesses, que nem sempre estão alinhados com os dos pacientes e nem do público.

Como primeiro passo para tentar determinar com quais interesses os grupos de pacientes se alinham, precisamos de mais transparência sobre a fonte de sua receita. O código da Federação Europeia das Indústrias e Associações Farmacêuticas (EFPIA) requer que as empresas membros divulguem em seus sites uma lista das organizações de pacientes às quais fornecem apoio financeiro, o valor do pagamento e uma descrição da natureza do apoio ou dos serviços prestados.

Porém, um estudo sobre pagamentos da indústria nos países nórdicos concluiu que o código da EFPIA não garante a transparência e a conformidade [4]. A EFPIA permite que as associações nacionais da indústria tenham liberdade para determinar como seu código será implementado e quanto de supervisão é requerido, o que leva a práticas de transparência díspares. A EFPIA não criou um modelo de publicação para padronizar os relatórios. Finalmente, o código da EPFIA não se aplica a empresas que não são membros.

### Códigos da indústria não são a resposta.

Antes da eleição de Ontário em 2019, o governo estava finalizando as regulamentações para o Projeto de Lei 160, que requeria que todos os fabricantes de medicamentos e dispositivos publicassem pagamentos a grupos de pacientes. O [processo legislativo foi interrompido](https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Final-CORD-Pharmacare-Bill-C64-Submission-May-22-2024.pdf) quando o governo mudou após as eleições. O governo federal deveria assumir o mandato sobre essa questão e aprovar uma legislação semelhante para tornar a divulgação obrigatória a nível nacional.

### Referências

1. Canadian ORganization for Rare Disorders. CORD’s Submission to the House of Commons Standing Committee of Health regarding their study on Bill C-64, An Act Respecting Pharmacare Rare Disease in Bill C-64: Similarities, Deviations, and Learnings May 22, 2024 <https://web.archive.org/web/20240525152231/https://www.raredisorders.ca/content/uploads/Final-CORD-Pharmacare-Bill-C64-Submission-May-22-2024.pdf>
2. Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Doust J, Othman N, et al. (2010) Information from Pharmaceutical Companies and the Quality, Quantity, and Cost of Physicians’ Prescribing: A

Systematic Review. PLoS Med 7(10): e1000352. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000352>

3. Joel Lexchin (Author), Brian Goldman (Foreword) Doctors in Denial: Why Big Pharma and the Canadian medical profession are too close for comfort Paperback – April 28 2017 <https://www.amazon.ca/Doctors-Denial-Canadian-medical-profession/dp/1459412443>

4. Pashley D, Ozieranski P, Mulinari S. Disclosure of Pharmaceutical Industry Funding of Patient Organisations in Nordic Countries: Can Industry Self-Regulation Deliver on its Transparency Promise? International Journal of Health Services. 2022;52(3):347-362. doi:10.1177/00207314221083871

## Publicidade e Promoção

### Conteúdo do site e financiamento de campanhas para conscientização sobre doenças reconhecidas oficialmente

*(Website Content and Funding of Officially Recognized Disease Awareness Campaigns)*

*Johansson M, Albarqouni L, O’Keeffe M, Jørgensen KJ, Woloshin S.*

*JAMA. 2024;332(7):589–592. doi:10.1001/jama.2024.12267*

*Parágrafos selecionados e traduzidos por Salud y FÁrmacos, publicado em Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)*

**Tags: campanhas de conscientização sobre doenças, informações compartilhadas em relatórios de doenças, educação sobre doenças inclui promoção de tratamento, tornar o atendimento médico mais caro**

As campanhas de conscientização sobre doenças são elaboradas por grupos de interesse para destacar a existência, a detecção e o tratamento de doenças. Seu objetivo é influenciar o conhecimento público e pode ser um recurso valioso de informações relacionadas à saúde. Campanhas como o 'Mês de Conscientização sobre o Câncer de Mama' e o 'Novembro' (para a saúde masculina) alcançam um grande público, enquanto aquelas que se concentram em doenças mais raras são menos conhecidas. Muitas dessas campanhas são reconhecidas e promovidas oficialmente pelo governo, por instituições de saúde pública e de pesquisa, e esse respaldo é frequentemente destacado nas campanhas. Diversas campanhas recebem apoio de entidades com interesses financeiros, embora a frequência desse apoio seja desconhecida. Este estudo avaliou o conteúdo e o financiamento de sites de campanhas de conscientização sobre doenças que foram reconhecidos por importantes instituições não comerciais. Incluímos campanhas sobre doenças não transmissíveis e excluímos aquelas mencionadas apenas em artigos de notícias ou comunicados de imprensa. As campanhas reconhecidas por mais de uma organização foram contabilizadas apenas uma vez.

Três autores (M.J., L.A., M.O.) analisaram de forma independente todas as páginas dos sites das campanhas (ou seja, a página inicial, os kits de ferramentas para redes sociais relacionadas e os links para testemunhos de profissionais e de pacientes), excluindo o conteúdo dos sites que não eram da campanha.

Foi identificado um total de 107 campanhas únicas, das quais 12 foram reconhecidas por mais de uma organização (OMS = 20; Cochrane = 17; governo dos EUA = 82). Dos 107 sites das campanhas, 89% (n = 95) enfatizavam a frequência da condição, 77% (n = 82) listavam os sintomas, 69% (n = 74) incentivavam a consulta médica e 57% (n = 61) forneciam perguntas ou roteiros para a consulta.

Dos 107 sites de campanhas, 63% (n = 67) incentivavam a realização de exames. Os sites recomendaram um tratamento 165 vezes (alguns mencionaram mais de uma vez), variando desde 10% dos sites que incentivavam o uso de dispositivos até 63% que promoviam intervenções não farmacológicas nem cirúrgicas. Os benefícios dos exames diagnósticos foram mencionados em 81% dos sites (54/67), enquanto os riscos foram mencionados em apenas 6% (4/67). A incidência de menções aos benefícios do tratamento variou de 39% dos sites (13/33) para cirurgias até 82% dos sites (9/11) para dispositivos. A menção dos riscos ocorreu com menor frequência, variando de 7% dos sites (5/67) para outras intervenções não farmacológicas nem cirúrgicas até 34% dos sites (21/62) para medicamentos (Tabela e Figura). Poucos sites quantificaram os benefícios ou os riscos.

Apenas 2% dos sites das campanhas (n = 2) mencionaram a possibilidade de sobrediagnóstico; ambas as campanhas promoviam o Mês do Câncer de Mama e foram apoiadas pelo governo dos EUA e pela Cochrane. Essas também foram as únicas campanhas que mencionaram a possibilidade de sobretratamento.

Evidências de participação comercial foram encontradas em 73% dos sites das campanhas (78/107), enquanto apenas 37% (29/78) tornaram essa informação claramente visível (Tabela).

Os sites de campanhas de conscientização sobre doenças frequentemente incentivaram exames e tratamentos em vez de apenas descrevê-los, destacavam mais os benefícios do que os riscos e raramente mencionavam problemas potenciais, como sobrediagnóstico ou sobretratamento. Quase três quartos dos sites das campanhas revelaram a participação comercial, mas geralmente essa informação estava em subpáginas e raramente especificava sua natureza, o que dificulta a avaliação de sua influência.

**Nota de Salud y FÁrmacos:** Para ler o artigo completo e ver os quadros e gráficos, consulte o artigo original.

México. **Cofepris lança guia para publicidade ética para influenciadores**  
(*Cofepris lanza guía para publicidad ética por influencers*)

Missael Nava

*Meganoticias. Cultura*, 6 de setembro de 2024

<https://www.meganoticias.mx/cdmx/noticia/cofepris-lanza-guia-para-publicidad-etica-por-influencers/548929>

Traduzido por Salud y FÁrmacos, publicado em *Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)*

**Tags: Conflito de interesses, Publicidade por influência, Influenciadores digitais, Ética na publicidade, Cofepris, Transparência na publicidade, Responsabilidade social, Marketing digital, Regulação sanitária, Produtos de saúde, Publicidade enganosa**

Os *influencers* ou influenciadores são pessoas com muitos seguidores nas redes sociais e exercem uma influência significativa em indústrias específicas, como beleza, moda, condicionamento físico, viagens e alimentação. Reconhecidos por sua autenticidade e autoridade para impactar seu público-alvo, sua influência tem sido uma preocupação para a Comissão Federal para a Proteção contra Riscos Sanitários (Cofepris) [1]. Isso ocorre porque alguns influenciadores podem recomendar produtos a seus seguidores que podem ser prejudiciais à saúde.

O Conselho Consultivo de Publicidade, liderado pela Cofepris, lançou uma nova ferramenta para melhorar a publicidade por influência. Essa ferramenta é chamada de Guia de Papéis e Responsabilidades da Publicidade por Influência (GRRUPI) e foi criada para orientar influenciadores, criadores de conteúdo, agências de publicidade e comunicadores na promoção ética e responsável de produtos e serviços.

A publicidade por influência refere-se à promoção de um produto ou serviço por uma pessoa nas redes sociais, por meio de vídeos, anúncios, transmissões ao vivo ou outros formatos. Essa forma de publicidade é extremamente popular e eficaz, mas também implica uma grande responsabilidade. Os consumidores confiam nas recomendações dos influenciadores, tornando essencial que essas recomendações sejam honestas e verdadeiras.

Segundo a agência de publicidade Infinity, em 2020 havia 443.030 *influenciadores* no México, o equivalente a 0,33% da população do país naquele ano.

Principais responsabilidades dos *influenciadores* na publicidade, de acordo com o GRRUPI:

**Não enganar o público:** Os influenciadores não devem atribuir aos produtos qualidades que não possuem, como propriedades curativas ou preventivas. As informações divulgadas devem ser precisas e baseadas em evidências científicas.

**Mostrar as advertências necessárias:** O conteúdo publicitário deve incluir avisos sobre a utilização do produto e o aviso de publicidade ou o número da autorização. Se esta informação não for incluída, o público pode apresentar queixas e os infratores serão listados como publicidade irregular.

Transparência e veracidade: Os criadores de conteúdos e os anunciantes devem:

1. Evitar sugerir que os produtos podem mudar o comportamento ou aparência das pessoas sem comprovação.
2. Não promover produtos com propriedades falsas.
3. Recomendar o uso do produto apenas como indica o fabricante.
4. Identificar claramente a quem está dirigida a campanha publicitária.
5. Indicar precauções e condições de uso do produto.
6. Sinalizar conteúdos patrocinados em parceria com marcas.
7. Conhecer a qualidade e a origem dos produtos que promovem.
8. Incluir mensagens que incentivem a higiene e a saúde.
9. Não divulgar tratamentos médicos sem comprovação científica certificada pela Cofepris.

As orientações incluem uma série de perguntas que devem ser respondidas com "sim" ou "não" para avaliar se a publicidade representa um risco para a saúde. Estas perguntas destinam-se a quem aceita parcerias publicitárias em áreas como a saúde, a alimentação, os suplementos, as bebidas alcoólicas e o tabaco.

O consumo de influenciadores acarreta riscos significativos. A falta de credibilidade e a saturação de conteúdo são preocupações constantes dos consumidores. Um estudo indica que 46% dos millennials deixariam de seguir um influenciador se percebessem uma falta de sinceridade, sublinhando a importância da autenticidade neste tipo de marketing. Além disso, 70% dos inquiridos acreditam que os influenciadores irão desempenhar um papel crucial na formação de crenças e opiniões no futuro, levantando questões sobre a responsabilidade ética destes criadores de conteúdos nas suas recomendações.

#### Referências

1. <https://www.gob.mx/cofepris/articulos/consejo-consultivo-de-publicidad-lanza-grrupi-guia-para-influencers-en-difusion-responsable-de-salud?idiom=es>

## Uso da telemedicina para promover tratamentos

Salud y FÁrmacos

Boletim FÁrmacos: Ética 2025; 3(1)

**Tags: estratégias de promoção de medicamentos, empresas farmacêuticas e telemedicina, medicalização através da telemedicina, telemedicina e tratamento da enxaqueca, PfizerforAll, cove, AbbVie, Amgen, Eli Lilly, Populus, UpScriptHealth, Ubrelyv**

A Pfizer é a mais recente empresa a começar a combinar a comercialização de terapias inibidoras do CGRP (antagonista do recetor do peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) com consultas virtuais, conforme relatado pela Statnews [1] no artigo resumido abaixo.

O artigo relata a experiência de uma paciente, Katey Frederking, com enxaquecas frequentes que não conseguia encontrar alívio. A falta de acesso a um neurologista levou-a a procurar na Internet, onde encontrou a Cove, uma empresa de tele saúde centrada no tratamento das enxaquecas. A Cove ajudou-a a obter uma receita de triptanos. Quando isso não foi suficiente, Cove recomendou o inibidor de CGRP.

Nos últimos anos, as principais empresas farmacêuticas, incluindo Amgen, AbbVie e Eli Lilly, desenvolveram planos para promover os serviços de saúde virtuais, ao mesmo tempo em que promoviam seus medicamentos inibidores de CGRP para enxaqueca. A Pfizer recentemente adotou essa estratégia e lançou um portal direto ao consumidor chamado PfizerForAll. O portal inclui recursos para pessoas que sofrem de enxaqueca e, em uma abordagem inovadora, oferece aos pacientes a possibilidade de 'falar com um médico imediatamente' por meio da telemedicina e obter seus medicamentos em uma farmácia online.

Para a Pfizer, o novo portal do paciente, que também fornece recursos relacionados com a covid-19, a gripe e certas vacinas, é a mais recente iniciativa após anos de experimentação de diferentes estratégias de marketing online para a enxaqueca. Em 2020, a Biohaven lançou o Nurtec como o "primeiro e único" inibidor de CGRP oferecido pela Cove, parte da empresa de tele saúde Thirty Madison. A Pfizer adquiriu a Biohaven e os direitos dos seus dois inibidores de CGRP em 2022, e atualmente o site da Pfizer liga os pacientes a outra empresa de tele saúde chamada Populus. Entretanto, a nova plataforma PfizerForAll encaminhará os utilizadores para visitas virtuais com a UpScriptHealth, que assinou acordos com dezenas de empresas farmacêuticas.

Os concorrentes da Pfizer direcionaram os pacientes para alguns dos mesmos portais de tele saúde. A AbbVie os encaminha para o UpScriptHealth; seus anúncios com Serena Williams sugerem que os pacientes 'conversem com um médico online e perguntem se o Ubrelyv é adequado para você'. O Cove, provedor de tele saúde para enxaqueca, está vinculado tanto ao site da Amgen para o medicamento injetável anti-CGRP Aimovig quanto ao portal para pacientes da Eli Lilly, LillyDirect, que oferece a possibilidade de obter as prescrições de seu medicamento para enxaqueca, o Emgality.

As empresas de tele saúde diretas ao consumidor e os seus referenciadores farmacêuticos argumentam que os fornecedores em linha a que estão ligados não têm qualquer incentivo

financeiro para prescrever medicamentos específicos. A UpScriptHealth recebe taxas mensais fixas dos seus clientes farmacêuticos; não há incentivos para o volume de prescrições, disse Ax. "Se houver uma prescrição, pode ou não ser um produto da Pfizer, mas essa é uma decisão independente tomada pelo médico que atende o paciente", disse Aamir Malik, diretor comercial da Pfizer nos EUA.

Mas as plataformas de tele saúde utilizadas pelas empresas farmacêuticas são frequentemente concebidas para responder a pedidos específicos de medicamentos.

Em 2022, o cofundador da Populus, Jeffrey Erb, disse à STAT que, nos seus programas de tele saúde, mais de 90% dos pacientes elegíveis recebem uma receita para a marca do medicamento em cujo marketing clicaram. "Estamos impulsionando as prescrições", disse ele na época. "Como é que se pode ficar chateado com isso?"

Assim sendo, existem desvantagens na gestão da enxaqueca em linha. Os elementos de um exame neurológico típico são impossíveis através da Internet; e é importante garantir que não existe um problema mais grave que esteja causando a dor de cabeça. Um prestador de serviços de tele saúde também tem de dispor da infraestrutura necessária para encaminhar um doente para exames imagiológicos de acompanhamento, fisioterapia e, as vezes, terapia cognitivo-comportamental, de modo a proporcionar um espectro completo de cuidados para a enxaqueca.

Os inibidores do CGRP, que podem custar até 125 dólares por comprimido nos EUA, podem responder a necessidades importantes dos pacientes com doença vascular, especialmente para aqueles que não respondem aos triptanos. Porém, não foi demonstrado que as novas classes de medicamentos sejam significativamente mais eficazes do que os triptanos, que estão disponíveis maioritariamente como genéricos muito mais baratos.

A Neura Health, empresa de tele saúde focada em neurologia, não apoia parcerias formais com fabricantes de produtos farmacêuticos por esse motivo, disse a diretora executiva. "Parte da razão pela qual, francamente, estabelecemos a empresa é porque não achamos que esse seja o modelo correto", disse ela. "Deve haver uma distância muito importante para garantir que os pacientes consigam realmente o que é melhor para eles."

Para Frederking, que também é imunodeprimida, em 2021, receber cuidados para as enxaquecas através do Cove foi muito útil, mas em última instância não foi a opção adequada. Em 2023, continuava a sofrer de cerca de 15 dores de cabeça por mês. Por isso, deixou de usar o Cove e pôs-se numa lista de espera de quatro meses para consultar um especialista local, que lhe diagnosticou três tipos diferentes de dores de cabeça. "Acabou por ser um caso bastante complexo que necessitava de atenção presencial", disse, e de dois medicamentos diferentes inibidores do CGRP, topiramato e injeções regulares de Botox. Atualmente, só tem enxaquecas algumas poucas vezes por mês.

<https://www.statnews.com/2024/08/27/migraine-medication-direct-to-consumer-pharma-telehealth-portal-pfizer-for-all/>

### Fonte Original

1. Katie Palmer. To help migraine patients — and sell more medicines — major drugmakers turn to telehealth. Statnews, Aug. 27, 2024

### A publicidade da Ozempic está em toda parte, at mesmo nas Olimpadas. Nossos rgos reguladores deveriam prestar mais atenção (*Ozempic advertising is everywhere, even the Olympics. Our regulatory bodies should pay better attention*)

Joel Lexchin

Toronto Star, 24 de agosto de 2024

[https://www.thestar.com/opinion/contributors/ozempic-advertising-is-everywhere-even-the-olympics-our-regulatory-bodies-should-pay-better-attention/article\\_9b258d8c-5e44-11ef-9c25-eb0cec703993.html](https://www.thestar.com/opinion/contributors/ozempic-advertising-is-everywhere-even-the-olympics-our-regulatory-bodies-should-pay-better-attention/article_9b258d8c-5e44-11ef-9c25-eb0cec703993.html) Lo puedes obtener del enlace

Traduzido por Salud y Farmacos, publicado em *Boletim Farmacos: tica 2025; 3(1)*

### Tags: estrategias de promoção de medicamentos, empresas farmacêuticas

Você acabou de "perguntar"?

Isso pode depender do quanto você assistiu  cobertura das Olimpíadas. Anúncios do Ozempic, o medicamento usado para o tratamento de diabetes tipo 2 e, mais recentemente, para perda de peso, estavam em toda a cobertura da Confederação Canadense de Televisão (CBC).

Esses anúncios eram a versão canadense da publicidade direta ao consumidor (direct-to-consumer advertising, DTCA) de medicamentos de prescrição. Se você  um dos muitos canadenses que assistem  TV americana, já viu inúmeros anúncios de medicamentos de prescrição. Os anúncios nos EUA podem informar o nome do medicamento e para que ele  usado, enquanto os anúncios canadenses só podem mencionar um ou outro. Entretanto, essa limitação não impede que esses anúncios de "lembrete" insinuem amplamente a indicação do medicamento. No caso dos anúncios do Ozempic, todas as pessoas que apareciam nos anúncios estavam acima do peso, enviando uma mensagem clara ao público de que o medicamento  usado para redução de peso. Anúncios desse tipo sempre terminam com a mensagem "pergunte ao seu médico se o medicamento X  adequado para você".

Os anúncios olímpicos não foram a primeira vez que o público foi exposto  publicidade do Ozempic e não será a última. No verão de 2023, o Rogers Centre e os bondes de Toronto foram cobertos de anúncios. Uma representante da Novo Nordisk, a empresa que vende o Ozempic, insistiu que a publicidade da empresa " submetida a rigorosas revisoes internas e externas, incluindo a avaliação de conformidade com o Código Canadense de Padrões de Publicidade e a pr-autorização dos Padrões de Publicidade".

Existem vários motivos pelos quais isso não  tranquilizador. A primeira  que a Novo Nordisk nem sempre segue as regras. A empresa foi suspensa da Associação da Indústria Farmacêutica Britânica em 2023 por violar o código de promoção da associação ao realizar uma campanha promocional disfarçada de curso gratuito de controle de peso para outro de seus medicamentos. Além disso, a pr-autorização da Advertising Standards, a organização de autorregulamentação de publicidade sem fins lucrativos encarregada de garantir que a publicidade no Canadá seja verdadeira, justa e precisa,  um nível baixo. Tudo o que a Ad Standards precisa fazer  atestar que seguiu as regras da Health Canada quando se trata de comerciais de medicamentos.

Não existe registro de que a Health Canada monitore a autodeclaração.

O que isso significa para as pessoas que assistem a esses anúncios  que não há garantia de que as informaoes que estão recebendo sejam imparciais e completas.

Aqueles que são a favor dos anúncios de medicamentos argumentam que eles ajudam a levar os pacientes a consultar o seu médico com problemas não diagnosticados anteriormente. Embora isso às vezes aconteça, a Associação Médica Canadense [6] apoia a proibição dessa prática. As prescrioes emitidas em decorrência dos comerciais de medicamentos são muitas vezes desnecessárias, de qualidade inferior, inadequadas e, às vezes, prejudiciais. Em um estudo em que pacientes simulados pediram uma prescrição de um antidepressivo pelo nome, quando a terapia não medicamentosa era o tratamento de primeira linha, 59% conseguiram uma prescrição para esse medicamento [1]. Dados dos EUA constataram que a exposição a comerciais de medicamentos estava associada  prescrição inadequada para pessoas com baixo risco de eventos cardíacos que não se beneficiariam das estatinas [2].

O Canadá  o único país com legislação que proíbe a publicidade a medicamentos e que permite a publicidade de lembretes de marca [3]. Anúncios de lembretes, como os do Ozempic, têm sido uma característica do mercado canadense desde 1999. Apesar das inúmeras reclamaoes sobre esse tipo de publicidade, a Health Canada nunca tomou medidas rápidas e eficazes contra as empresas responsáveis.

Em 2020, as empresas nos EUA estavam gastando mais de \$6,5 bilhões por ano em anúncios de medicamentos [4], incluindo mais de \$1 bilhão para medicamentos para diabetes e perda de peso, como o Ozempic, em 2023 [5]. Os valores canadenses são difíceis de obter, mas em 2006 a estimativa era de que \$22 milhões de CAD eram gastos em comerciais de medicamentos e, muito provavelmente, esse valor  significativamente maior agora [6].

As empresas estão dispostas a gastar essas grandes somas por causa do retorno sobre o investimento. Um Comitê de Comércio da Câmara dos Deputados dos EUA de 2008 descobriu que para cada \$1.000 gastos nos EUA em anúncios de medicamentos de prescrição, 24 novos pacientes seguiram a mensagem no final de um anúncio direto ao consumidor e consultaram o médico para perguntar se o medicamento anunciado era adequado para eles [7]. Nem todos os médicos prescrevem o que os pacientes

solicitam, mas muitos se sentem pressionados a fazê-lo [8], mesmo que não se sintam à vontade com a escolha do medicamento [9].

Em alguns casos, a obesidade está associada a sérios problemas de saúde, mas não deve ser tratada em decorrência de se ver anúncios na TV ou nos carros. Em vez de os anúncios de medicamentos terminarem com a mensagem de que os pacientes devem perguntar ao médico se o medicamento é adequado para eles, os anúncios devem terminar dizendo aos pacientes que perguntem ao médico se o anúncio é adequado para eles.

#### Referências

1. Kravitz RL, Epstein RM, Feldman MD, et al. Influence of Patients' Requests for Direct-to-Consumer Advertised Antidepressants: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2005;293(16):1995–2002. doi:10.1001/jama.293.16.1995
2. Chang HY, Murimi I, Daubresse M, Qato DM, Emery SL, Alexander GC. Effect of Direct-to-Consumer Advertising on Statin Use in the United States. *Med Care*. 2017 Aug;55(8):759-764. doi: 10.1097/MLR.0000000000000752. PMID: 28598891; PMCID: PMC5642991.
3. Mintzes, B. Direct-to-consumer advertising of prescription drugs in Canada. Enero 2006. [https://publications.gc.ca/collection\\_2007/hcc-ccs/H174-3-2006E.pdf](https://publications.gc.ca/collection_2007/hcc-ccs/H174-3-2006E.pdf)
4. The Time Is Now For Federal Reform Of Direct-To-Consumer Advertising Of Prescription Drugs”, *Health Affairs Forefront*, May 1, 2024. DOI: 10.1377/forefront.20240429.906816
5. Annika Kim Constantino, Ashley Capoot. Healthy Returns: Weight loss, diabetes drug ad spending tops \$1 billion. *CNBC*. 3 de abril de 2024. <https://www.cnn.com/2024/04/03/weight-loss-diabetes-drug-ad-spending-tops-1-billion.html>
6. Mintzes B, Morgan S, Wright JM (2009) Twelve Years' Experience with Direct-to-Consumer Advertising of Prescription Drugs in Canada: A Cautionary Tale. *PLoS ONE* 4(5): e5699. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005699>
7. Reenita Das. Are Direct-To-Consumer Ads For Drugs Doing More Harm than Good? *Forbes*, 14 de mayo de 2019. <https://www.forbes.com/sites/reenitadas/2019/05/14/direct-to-consumer-drug-ads-are-they-doing-more-harm-than-good/>
8. FDA. Patient and Physician Attitudes and Behaviors Associated With DTC Promotion of Prescription Drugs – Summary of FDA Survey Research Results, 3 de Agosto de 2018. <https://web.archive.org/web/20201226200219/https://www.fda.gov/about-fda/center-drug-evaluation-and-research-cder/patient-and-physician-attitudes-and-behaviors-associated-dtc-promotion-prescription-drugs-summary>
9. Barbara Mintzes, Morris L. Barer, Richard L. Kravitz, Ken Bassett, Joel Lexchin, Arminée Kazanjian, Robert G. Evans, Richard Pan, Stephen A. Marion. How does direct-to-consumer advertising (DTCA) affect prescribing? A survey in primary care environments with and without legal DTCA *CMAJ* Sep 2003, 169 (5) 405-412;