

A aceleração da autorização de comercialização de novos produtos farmacêuticos e a captura das atividades de farmacovigilância pelas empresas farmacêuticas

Erika Mattos da Veiga
Tamoios/RJ, 16 de fevereiro de 2022

1. Farmacovigilância como ferramenta manipulativa utilizada por empresas farmacêuticas

A farmacovigilância é um campo científico baseado na observação, com foco na interação entre um medicamento e o paciente, com o objetivo de comprovar a possível relação causal entre um evento adverso¹ e o produto. Seu objetivo é identificar e alertar rapidamente as reações adversas que expõem os pacientes ao risco, com o objetivo final de evitar que esses efeitos sejam replicados.

O glossário da "Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância ISDB/UE"² menciona múltiplas abordagens adotadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na definição do campo da farmacovigilância:

*"A OMS define farmacovigilância como '... as actividades envolvidas na detecção, avaliação, compreensão e prevenção de efeitos adversos ou quaisquer outros problemas relacionados com o medicamento [...]» ou como «análise e **gestão dos riscos dos medicamentos**». A farmacovigilância é um conceito amplo, que abrange toda a fase clínica do desenvolvimento de medicamentos e a vigilância de segurança pós-comercialização de medicamentos, incluindo **gerenciamento de risco** e prevenção de erros de medicamentos, comunicação de informações sobre medicamentos, promoção do uso racional de medicamentos e preparação para crises." (grifo nosso)*

Tal multiplicidade de abordagens e definições adotadas pela OMS no trato das atividades de Farmacovigilância permite instrumentalizar, no cenário internacional, o conceito de farmacovigilância e suas ferramentas técnicas, especialmente quando as atividades de

¹ O glossário da Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância da ISDB/EU fornece as seguintes definições de reação adversa e evento adverso, com base nas definições da OMS:

"ADR/AR = Reação adversa/reação adversa a medicamentos

A OMS define reações adversas a medicamentos (RAM) como "uma resposta a um medicamento nocivo e não intencional, que ocorre em doses normalmente usadas no homem para a profilaxia, diagnóstico ou terapia de doenças, ou para a modificação da função fisiológica". A relação causal entre a intervenção medicamentosa e o evento é, no mínimo, uma possibilidade razoável. (...) Também deve ser considerado que uma RAM pode ser o resultado de envenenamento intencional ou acidental, abuso de drogas ou erros na administração ou conformidade."

"EA/ADE = Evento adverso/evento adverso a medicamento

A OMS define evento adverso (EA) como "qualquer ocorrência médica indesejável que possa se apresentar durante o tratamento com um produto farmacêutico, mas que não tenha necessariamente uma relação causal com esse tratamento". Com relação à farmacovigilância, AE e ADR têm sua relevância."

ISDB. ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância, Berlim, Janeiro de 2005. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

² ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

farmacovigilância são conduzidas em termos de "sistemas de gerenciamento de risco" liderados pelos detentores de autorizações de comercialização.

Dada a complexidade e o período de tempo necessário para estabelecer a possível relação causal entre um evento adverso e um produto farmacêutico, as empresas vêm no campo da farmacovigilância a oportunidade perfeita de adiar decisões regulatórias rigorosas (como modificações nos folhetos informativos do paciente ou a retirada do medicamento), fornecendo atualizações incompletas sobre o perfil de segurança de um determinado medicamento por meio de sistemas de gerenciamento de risco tendenciosos e relatórios periódicos de atualização de segurança (RPS).

Os titulares de autorizações de comercialização, ao realizarem atividades de farmacovigilância relacionadas a sistemas de gerenciamento de riscos, priorizam o gerenciamento da reputação do produto (ativo da empresa) em detrimento dos riscos conhecidos ou potenciais para os pacientes:

"A concepção de gerenciamento de risco permite que as empresas farmacêuticas adotem uma abordagem de 'gerenciamento de risco' orientada para o produto, projetada principalmente para proteger o produto (seus medicamentos), mas não para proteger os pacientes dos efeitos adversos dos medicamentos."³

Sobre os efeitos colaterais dos sistemas de gerenciamento de risco, o International Society of Drug Bulletins (ISDB) e o Medicines in Europe Forum (MIEF)⁴ mencionam os exemplos notórios de Acomplia e Chantix, nos quais os sistemas de gerenciamento de risco foram ferramentas empregadas para "gerenciar" balanços de risco-benefício desfavoráveis em detrimento da saúde pública:

"(...) [Sistemas de Gestão de Riscos] Os RMS são demasiadas vezes utilizados para tranquilizar o público quando os medicamentos inadequadamente avaliados recebem uma autorização de introdução prematura no mercado. Os exemplos de rimonabanto (anteriormente comercializado como Acomplia) e vareniclina (Chantix) ilustram este ponto.

(...)

Rimonabant (anteriormente comercializado como Acomplia) foi licenciado para o tratamento da obesidade. Mas um de seus efeitos é aumentar o número de suicídios. A resposta das agências europeias limitou-se inicialmente à criação de um "sistema de gestão de riscos", cujos pormenores não foram tornados públicos. Demorou cerca de 2 anos após a concessão da sua autorização de introdução no mercado para que o rimonabanto fosse retirado do mercado! A Food and Drug Administration dos EUA se recusou a aprovar este medicamento desde o início. Da mesma forma, a vareniclina (Chantix) tem um equilíbrio risco-benefício desfavorável na cessação tabágica (perturbações psiquiátricas, incluindo aumento

³ HAI Europe, MIEF & ISDB, **Nova legislação europeia de farmacovigilância: acertar. - Resposta à consulta pública da Comissão Europeia sobre propostas legislativas de farmacovigilância.** 2008.

Disponível em: <https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁴ ISDB & MIEF.

Disponível em:

https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

do risco de suicídio, etc.), mas por enquanto a única medida tem sido operar um sistema de gestão de risco."

Além disso, as atividades de farmacovigilância podem ser utilizadas pelas empresas farmacêuticas como ensaios clínicos disfarçados, principalmente quando aceleram as aprovações de comercialização, bem como atividades de vigilância pós-comercialização empregando sofisticadas ferramentas de mineração de dados, permitindo a avaliação de um grande volume de evidências do mundo real relacionadas a novos medicamentos em várias jurisdições e muitas camadas distintas da população.

Em suma, apesar de seu papel vital nas políticas de monitoramento e controle regulatório em saúde, infelizmente as atividades de farmacovigilância têm sido prejudicadas e distorcidas pelas empresas farmacêuticas que utilizam o campo como uma oportunidade para manipular a opinião pública através do conceito de "sistemas de gerenciamento de risco", realizar ensaios clínicos disfarçados que não estão sujeitos ao devido escrutínio ético e regulatório das autoridades competentes, bem como comprometer e postergar a adoção das medidas de segurança exigidas relacionadas aos sinais de farmacovigilância e reações adversas comprovadas ou prováveis.

2. A erosão gradual do papel das atividades de Farmacovigilância no marco regulatório

A implementação, o desenvolvimento e o fortalecimento de sistemas de farmacovigilância têm suas raízes em desastres de saúde pública, conforme descrito pela HAI Europe, MIEF & ISDB⁵:

"A necessidade de monitoramento contínuo dos efeitos adversos surgiu no início da década de 1960, particularmente após o caso da talidomida, que causou vários milhares de casos de atrofia de um ou vários membros em bebês nascidos de mulheres que haviam tomado esse medicamento durante a gravidez. Vários desastres de saúde pública subsequentes serviram para nos lembrar que uma farmacovigilância eficaz é crucial para a proteção dos cidadãos: o caso do dietilestilbestrol (DES) na década de 1970 (câncer da vagina e anomalias do útero em mulheres expostas a essa droga no útero), o do triazolam na década de 1980 (amnésia anterógrada); e, mais recentemente, nos anos 2000, os de cerivastatina (distúrbios musculares graves), rofecoxib (eventos cardíacos fatais), os chamados inibidores 'seletivos' da recaptção da serotonina (ISRSs) (aumento do risco de suicídio), olanzapina (diabetes e distúrbios metabólicos), rosiglitazona (distúrbios cardíacos fatais)."

Apesar dos desastres históricos causados pelos efeitos adversos dos medicamentos e dos obstáculos intrínsecos à comprovação da relação causal entre um evento adverso e um determinado produto farmacêutico, várias tendências recentes na regulação em saúde tendem a desregular as atividades de farmacovigilância, expondo mais pessoas a efeitos adversos esperados e não esperados de medicamentos que, por vezes, nem sequer são

⁵ HAI Europe, MIEF & ISDB, **Nova legislação europeia de farmacovigilância: acertar. - Resposta à consulta pública da Comissão Europeia sobre propostas legislativas de farmacovigilância.** 2008. Disponível em: <https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

comprovadamente eficazes⁶. De acordo com a Declaração de Berlim da ISDB/UE sobre Farmacovigilância⁷:

"(...) Novos medicamentos estão sendo aprovados para comercialização mais rapidamente e sem estudos de segurança adequados de longo prazo, o marketing supranacional está disponibilizando medicamentos para muito mais pessoas em um estágio inicial, e a remoção das restrições de disponibilidade está levando a que alguns medicamentos sejam usados mais amplamente pelos pacientes para automedicação."

A progressiva desregulamentação do campo da Farmacovigilância, bem como o crescente controle de suas atividades pelas próprias empresas que deveriam ser monitoradas e aplicadas pelas decisões de farmacovigilância, tem levado as autoridades a frequentes ações questionáveis e comportamentos omissos. De acordo com a HAI Europe, MiEF & ISDB⁸:

"Nos últimos anos, vários problemas importantes de farmacovigilância colocaram em xeque não apenas a eficácia dos sistemas de farmacovigilância, mas também o compromisso das autoridades em proteger os cidadãos, implementando as medidas necessárias, como a retirada rápida de medicamentos expondo os pacientes a riscos muito altos em relação aos benefícios esperados."

A simplificação dos procedimentos administrativos e a racionalização do sistema europeu de farmacovigilância, por exemplo, foram uma desculpa dada pela Direção-Geral das Empresas da Comissão Europeia⁹, em 2007, para transferir o controlo efectivo das actividades de farmacovigilância para o sector privado, apesar de todos os conflitos de interesses intrínsecos decorrentes de tal cenário regulamentar:

"Uma série de desastres de saúde pública (da talidomida na década de 1960 ao rofecoxibe (Vioxx) no início deste século) serviu para nos lembrar que uma farmacovigilância eficaz é crucial para a proteção dos cidadãos. Lamentavelmente, as alterações legislativas propostas pela Comissão Europeia, publicadas em 5 de Dezembro de 2007, representam uma séria ameaça para a saúde pública.

A pretexto de simplificar os procedimentos administrativos e "racionalizar o sistema", as propostas da Comissão minam o sistema europeu de

⁶ "O critério de que um produto deve ser de eficácia terapêutica comprovada para obter autorização foi introduzido após o caso da talidomida nos EUA (emendas Kefauver-Harris em 1962) e na Europa em 1965. Somente a eficácia terapêutica comprovada pode justificar a exposição de toda a população aos riscos de efeitos adversos quando um novo medicamento é autorizado. É essencial ter uma avaliação que forneça evidências convincentes da eficácia do medicamento, a fim de ponderar os riscos de efeitos adversos (conhecidos, suspeitos e esperados), a fim de responder à pergunta: que efeitos adversos estamos preparados para aceitar dada a eficácia comprovada do medicamento? (...)"

HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em: <https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁷ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁸ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em: <https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁹ Em 15 de Março de 2006, a Comissão Europeia lançou uma consulta pública sobre o sistema de farmacovigilância em vigor na União Europeia.

farmacovigilância e representam um grande retrocesso na avaliação dos medicamentos."¹⁰

De facto, de acordo com a Direção-Geral das Empresas da Comissão Europeia, o objetivo da adoção de sistemas de gestão de riscos e estudos pós-autorização como estratégia de farmacovigilância é proporcionar oportunidades favoráveis aos negócios para as empresas farmacêuticas, uma vez que *"a autorização antecipada do produto proporciona um retorno mais rápido do investimento e, ao reduzir o custo de capital, o custo total do desenvolvimento do produto é reduzido"*¹¹. Sobre o devido equilíbrio entre os direitos e interesses das empresas e dos pacientes, o ISDB e o MiEF¹² lembram o seguinte:

"No entanto, foi demonstrado que o licenciamento prematuro é alcançado às custas de uma avaliação adequada, levando a mais questões de farmacovigilância mais à frente. E anos de experiência mostram que, na Europa, nos EUA e no Canadá, as empresas farmacêuticas geralmente não honram seus compromissos em matéria de avaliação pós-autorização. Pior ainda, os estudos pós-autorização são muitas vezes usados como pretexto para comercializar um medicamento com uma relação risco-benefício desfavorável por mais alguns anos, enquanto aguardam os resultados do estudo."

Em suma, apesar da crescente complexidade do ambiente regulatório e do fato de que mais produtos cujos perfis de eficácia e segurança são pouco conhecidos estão sendo aprovados, os sistemas de farmacovigilância em todo o mundo têm sido corroídos e cada vez mais deixados para serem liderados pelas empresas farmacêuticas que, em vez disso, deveriam ser monitoradas e controladas por esses mesmos sistemas, expondo um claro e generalizado conflito de interesses na área. Sobre a conjuntura disfuncional da UE em matéria de farmacovigilância em 2005, a "ISDB EU: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância"¹³ descreve o seguinte:

"Os sistemas de farmacovigilância não são bem organizados e financiados para atender os pacientes e o público da melhor forma. Assim, por exemplo, a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) está ligada à Direção-Geral da Empresa (DG) responsável pela indústria e não à DG Saúde e Defesa do Consumidor, um conflito de interesses evidente; há pouco compartilhamento de informações sobre RAM entre autoridades reguladoras e profissionais de saúde. A EMA e as agências nacionais são financiadas em grande medida pela indústria e, até agora, nenhuma lei exige que a farmacovigilância seja financiada pela parte pública do orçamento de uma agência."

¹⁰ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

¹¹ Comissão Europeia. **Estratégia para proteger melhor a saúde pública através do reforço e racionalização da farmacovigilância da UE: consulta pública sobre propostas legislativas**. Bruxelas, 5 de Dezembro de 2007. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/other-pages/basic-page/public-consultation-draft-legislative-proposals-strengthen-and-rationalise-eu-system_en

¹² ISDB & MiEF. Disponível em:

https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

¹³ ISDB UE: **Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância**. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

3. Farmacovigilância e conflitos de interesse

3.1. Conflitos de interesse envolvendo empresas farmacêuticas

Políticas empresariais de Farmacovigilância tendem a manter informações sobre eventos adversos e reações adversas não divulgadas, conjuntura que leva a população em geral a receber informações inadequadas, tardias e pouco confiáveis sobre o perfil de segurança de produtos farmacêuticos.

As atividades de farmacovigilância controladas pelas empresas farmacêuticas e mal monitoradas ou escrutinadas pelos agentes públicos disseminam o seguinte cenário generalizado:

"Não há pesquisas suficientes sobre RAMs, de modo que a incidência exata (populacional ou baseada em prescrição) de RAM específicas é desconhecida.

As informações sobre RAM da indústria farmacêutica e das autoridades reguladoras geralmente não são acessíveis ao público.

A motivação dos profissionais de saúde para a farmacovigilância é baixa, há pouco incentivo para que se envolvam no processo e as RAMs geralmente são subnotificadas.

Relatos diretamente dos pacientes, os únicos que realmente experimentam as RAMs, muitas vezes não são aceitos pelos profissionais dos centros de monitoramento estabelecidos e pelas autoridades reguladoras."¹⁴

Espera-se que as empresas farmacêuticas não tenham incentivo para trazer à tona provas contra seus próprios produtos e condutas questionáveis. Quando surge um grande caso de farmacovigilância, o valor das ações do fabricante na bolsa despenca. Esperar que as empresas farmacêuticas desempenhem a tarefa de recolher e analisar diligentemente dados negativos sobre os seus produtos (por vezes inovadores e blockbuster), emitir alertas e informar as autoridades, os profissionais de saúde e o público em geral sobre os efeitos adversos dos seus produtos farmacêuticos é colocá-las numa posição insustentável com um grande conflito de interesses¹⁵. Esse cenário colocou os detentores da autorização de comercialização na condição de juiz e réu, o que não é nada sustentável:

"(...) Os representantes de medicamentos podem hesitar em encaminhar relatórios de ADR porque eles podem prejudicar a empresa, ou porque sua própria

¹⁴ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

¹⁵ "Os casos recentes de rofecoxib (Vioxx) e olanzapina (Zyprexa) são um lembrete do quanto os dados de farmacovigilância podem ser prejudiciais para as empresas farmacêuticas, que tentarão ocultar os dados pelo maior tempo possível. Em 2000, por exemplo, os dados do estudo VIGOR revelaram um número excessivo de ataques cardíacos em pacientes que tomavam rofecoxib, um anti-inflamatório. A empresa então apresentou a hipótese de que o medicamento comparador usado neste ensaio tinha um efeito cardiovascular favorável. O tempo perdido entre esses resultados iniciais e a retirada do rofecoxib, quatro anos depois, resultou em dezenas de milhares de eventos cardiovasculares, às vezes fatais. Outro exemplo mais recente: em 2007, a Lilly pagou várias dezenas de milhares de dólares de indenização cada a 28.000 demandantes nos Estados Unidos, que acusaram a empresa de não tê-los informado sobre os efeitos adversos da olanzapina, um neuroléptico que acabou causando diabetes e distúrbios metabólicos graves, embora Lilly estivesse ciente desse problema.

HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

*receita depende dos números de vendas. Os passivos financeiros podem ser tão importantes que, quando os ADRs levam a uma crise de medicamentos, a empresa pode informar principalmente o mercado de ações e não os profissionais de saúde e o público, como fez a Bayer no caso da cerivastatina (Baycol/Lipobay) e a Merck Sharpe no caso do rofecoxibe (Vioxx)."*¹⁶

Outra estratégia que pode ser usada pelas empresas farmacêuticas na tentativa de encobrir reações adversas indesejáveis de medicamentos é o uso de códigos diferentes para os mesmos achados clínicos, um procedimento útil para ocultar sinais. Ou o desenho de sistemas de gerenciamento de risco que não identifiquem efeitos adversos raros a longo prazo, uma estratégia capaz de excluir deliberadamente dos relatórios periódicos efeitos adversos inesperados ou tardios, mesmo quando graves¹⁷.

Além disso, as empresas farmacêuticas normalmente não realizam estudos relevantes essenciais destinados a esclarecer os perfis de eficácia e segurança de seus produtos. A experiência e os estudos recentes¹⁸ têm mostrado que as empresas farmacêuticas não cumprem suas promessas quando se trata de estudos pós-autorização obrigatórios:

*"As empresas farmacêuticas têm pouco interesse em conduzir estudos epidemiológicos duradouros e caros para esclarecer os riscos de determinados medicamentos ou para estabelecer a segurança a longo prazo. Parece que menos da metade dos estudos pós-comercialização que as empresas se comprometeram a realizar como condição de aprovação foram concluídos e muitos nem sequer foram iniciados. (...)"*¹⁹

Além disso, os produtos farmacêuticos são comumente submetidos a campanhas de marketing realizadas justamente para encobrir possíveis ou mesmo detectar aspectos negativos do produto:

"(..) Para capturar participação de mercado, as empresas farmacêuticas enfatizam a eficácia do medicamento em suas "informações" e minimizam a importância das RAMs, por exemplo, classificando-as como eventos não comprovados (EA). Qualquer coisa relacionada a danos tende a permanecer enterrada, por causa das conotações comercialmente sensíveis. Assim, enquanto o estudo VIGOR levantou preocupações sobre a toxicidade cardiovascular do anti-inflamatório não esteroideal rofecoxib, a Merck Sharp & Dohme propôs – na ausência de qualquer evidência – que a explicação para o aumento preocupante

¹⁶ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

¹⁷ HAI Europa, MIEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

¹⁸ HIP. **Novos estudos mostram: os americanos estão pagando por medicamentos não comprovados.** 6 de dezembro de 2021.

Disponível em: <https://www.ahip.org/news/articles/new-studies-show-americans-are-paying-for-unproven-drugs>

¹⁹ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

observado no risco de infarto do miocárdio era o "potencial cardioprotetor" da droga de comparação usada no VIGOR, o naproxeno.²⁰

Além disso, as empresas farmacêuticas tendem a usar litígios e outras estratégias dissuasivas agressivas com o objetivo de manter os produtos no mercado, nos casos em que efeitos adversos comprovados ou não correlacionados aos seus produtos são trazidos à luz:

"As empresas farmacêuticas às vezes fazem campanhas agressivas contra aqueles que expressam preocupações de segurança. Algumas empresas farmacêuticas têm usado litígios contra pesquisadores, editores e editoras na tentativa de suprimir a publicação de informações que coloquem em dúvida a segurança (ou eficácia) de seus produtos.

Se as empresas farmacêuticas compensarem as vítimas de ADRs, o pagamento é comumente liquidado extrajudicialmente com uma cláusula de sigilo, de modo que outras pessoas que sofrem uma ADR semelhante permanecem sem saber do acordo."²¹

3.2. Conflitos de interesse relacionados a autoridades reguladoras:

Nem as autoridades reguladoras nem as empresas farmacêuticas têm incentivos reais para promover a exploração aprofundada de possíveis estratégias de farmacovigilância, uma vez que ambos os lados estão intrinsecamente envolvidos e legalmente vinculados às autorizações de comercialização expondo os produtos à população.

O desinteresse dos governos pode decorrer do fato de que as autoridades reguladoras de medicamentos são, em grande medida, dependentes de taxas da indústria farmacêutica. Além disso, muitos especialistas dentro das autoridades reguladoras têm ligações substanciais com as empresas farmacêuticas, incluindo o fenômeno da porta giratória, difundido no setor farmacêutico.

Além disso, a própria autoridade que concedeu uma autorização de comercialização (às vezes problemática e criticada) deve monitorar o produto em questão e, eventualmente, determinar sua retirada, reconhecendo falhas em seus próprios procedimentos e diligência:

"Pode ser um obstáculo para uma ação adequada, se a mesma autoridade responsável pelo desembaraço dos produtos para aprovação também tiver a tarefa de monitorar sua segurança e, em determinadas condições, tiver que retirá-los do mercado. Isso cria um conflito de interesses inerente. As medidas podem ser adiadas porque podem sinalizar má qualidade das decisões de aprovação e a autoridade pode ter que explicar por que permitiu que o medicamento chegasse ao mercado. A relutância em divulgar as informações é intensificada pelo medo

²⁰ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

²¹ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

*de que a divulgação possa ameaçar um produto, afetar os lucros da empresa e os preços das ações e ser seguida de litígio."*²²

Um problema adicional é o facto de as unidades de farmacovigilância normalmente só recomendarem acções de segurança (retirada de um produto ou alteração de uma autorização de introdução no mercado) a outras unidades ou instâncias da estrutura regulamentar. Com efeito, as autoridades de farmacovigilância dependem normalmente da decisão final da unidade de autorização de introdução no mercado responsável pela aprovação do produto. Mesmo que os funcionários da autorização de comercialização tenham um conflito de interesses intrínseco quando se trata de admitir que tomaram uma má decisão ao aprovar um produto questionável.

Resumindo, dada a falta de incentivo para que os governos realizem atividades de farmacovigilância aprofundadas e oportunas, as empresas farmacêuticas veem na conjectura atual a oportunidade perfeita para agir em substituição aos órgãos oficiais de farmacovigilância, distorcendo e instrumentalizando as ferramentas de farmacovigilância para que possam manter no mercado produtos inseguros e sem eficácia comprovada eficazes, enquanto essas empresas mineram e avaliam dados decorrentes da exposição de múltiplas camadas do população para esse tipo de produtos (às vezes claramente experimentais).

3.3. Infiltração de empresas em sistemas públicos de regulação - o caso ICH na União Europeia:

Desenvolver a independência intelectual das autoridades em relação às empresas farmacêuticas envolve reavaliar a posição do "Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano" (ICH),²³ um fórum regulatório fundado em 1990 pelas agências reguladoras e associações das indústrias farmacêuticas dos EUA, UE e Japão, na elaboração de diretrizes e padrões regulatórios adotados ou considerados pelas agências reguladoras. Especificamente sobre o caso da UE, Prescrire²⁴ afirma o seguinte:

"As instituições internacionais reconhecidas têm claramente um papel a desempenhar; por exemplo, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem um centro colaborador para o monitoramento internacional da segurança de medicamentos.

No entanto, o papel da Conferência Internacional de Harmonização para os requisitos técnicos de registro de produtos farmacêuticos para uso humano (ICH), criada conjuntamente em 1990 pelas agências reguladoras e pelas indústrias farmacêuticas dos Estados Unidos, Europa e Japão, parece excessivo. Por meio de conferências internacionais e, sobretudo, do trabalho intensivo de um comitê de 14 membros, assistido por consultores da indústria e especialistas administrativos,

²² ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

²³ Anteriormente conhecida como "Conferência Internacional sobre Harmonização". Veja: <https://www.ich.org/>

²⁴ Prescrire. Equipa editorial "Contribuição para a consulta sobre farmacovigilância na UE: a nova legislação deve ser plenamente aplicada e as disposições relativas à segurança dos doentes e à transparência pública devem ser melhoradas". Prescrire International, v. 15, n. 84, 2006. 149-53 págs.

mas praticamente sem representação de pacientes ou profissionais de saúde, as diretrizes do ICH foram elaboradas e adotadas por empresas farmacêuticas e agências reguladoras. (...)

Seis destas recomendações da ICH em matéria de farmacovigilância foram adotadas pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da EMEA (4). Embora não sejam juridicamente vinculativas na UE, estas orientações exercem uma grande influência e têm implicações importantes para a organização da farmacovigilância, o conteúdo do RPS e a partilha e análise de dados. As autoridades reguladoras europeias nem sequer controlam a definição de certos elementos que são cruciais para a interpretação e o intercâmbio de dados de farmacovigilância.

As autoridades reguladoras parecem, assim, estar entregues ao ICH e, em última análise, aos representantes da indústria que participam no ICH. Os fabricantes de medicamentos obviamente favorecem um mínimo de obrigações regulatórias quando se trata de farmacovigilância (e avaliação de medicamentos). É crucial restaurar a independência conceptual da farmacovigilância europeia. As orientações devem ser elaboradas pelas agências reguladoras europeias e nacionais, após amplas consultas públicas. Afinal, este é um tema com enormes implicações para a saúde pública."

Quando se trata de farmacovigilância, além da base de dados Eudravigilance, "(...) impulsionado pelas recomendações da Conferência Internacional de Harmonização (ICH), desenvolvido em parceria com a indústria farmacêutica e as agências reguladoras de medicamentos",²⁵ o ICH desenvolveu o dicionário MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities Terminology) destinado a padronizar a notificação de efeitos adversos. De acordo com o ISDB & MiEF²⁶, o MedDRA atende aos interesses de muitas empresas farmacêuticas, pois pode dificultar ainda mais a identificação de sinais de farmacovigilância:

"Na prática, é preciso codificar efeitos adversos por 'sintoma' usando o 'termo de nível mais baixo', sob o risco de perder seu significado clínico. Este risco é particularmente elevado, uma vez que este "sintoma" deve estar ligado a uma ou mais "categorias" (classe de sistemas de órgãos, SOC): os dados de um doente estão, por conseguinte, dispersos por várias "categorias", dificultando a avaliação dos casos. Além disso, alguns efeitos podem ser feitos para "desaparecer", ligando-os às categorias erradas. Por exemplo, se o sintoma 'ganho de peso de 20 kg' for codificado na categoria 'investigações', onde ninguém pensaria em procurá-lo, esse efeito adverso será ocultado."

²⁵ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

²⁶ ISDB & MiEF. Disponível em:

https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

4. Outros desafios sistêmicos da farmacovigilância generalizada

4.1. Farmacovigilância e divulgação de dados

Tendo em vista o interesse público, os direitos dos pacientes e as políticas públicas de saúde, a transparência integral, baseada na legislação de liberdade de informação, deve ser o paradigma dos sistemas de farmacovigilância. Sobre o assunto, o "ISDB EU: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância"²⁷ afirma:

"Desde o dia em que um medicamento é comercializado, os reguladores e a indústria farmacêutica devem permitir o acesso a todos os dados relevantes de ensaios clínicos e pré-clínicos, incluindo estudos em animais.

Esses dados precisam estar disponíveis publicamente para permitir que os profissionais de saúde e os boletins de medicamentos avaliem a relação benefício/dano dos tratamentos de forma mais completa do que pode ser feito a partir do Resumo das Características do Medicamento (SPCs) e da indústria de materiais que a indústria está disposta a fornecer. Os prestadores de cuidados de saúde devem ser prontamente informados sobre novas descobertas sobre RAM. Deve haver políticas para divulgar potenciais conflitos de interesse onde quer que eles existam."

O acesso do público aos documentos na posse da entidade reguladora tem de existir, todos os aspectos dos riscos dos medicamentos, incluindo os dados comparativos, devem ser comunicados abertamente a todas as partes interessadas (prescritores, fornecedores, dispensadores, doentes, etc.). No caso dos doentes, a informação deve estar disponível de forma individualizada para o doente. As informações sobre as reações adversas e a sua frequência devem ser fornecidas de forma amigável e compreensível²⁸.

Além disso, a confidencialidade comercial não deve incluir dados de ensaios clínicos ou informações sobre reações adversas. Os interesses comerciais das empresas farmacêuticas não devem ser priorizados ou restringir o acesso aos dados sempre que houver problemas de segurança de medicamentos²⁹.

4.2. Conhecimento incompleto

Mesmo a total transparência por parte de governos e empresas farmacêuticas não será capaz de resolver todos os problemas decorrentes do amplo uso de medicamentos (muitos deles experimentais ou com perfis de eficácia e segurança incompletos) por diferentes camadas da população, uma vez que as informações prévias coletadas por meio de ensaios clínicos não abrangem todos os possíveis efeitos adversos e contextos de uso:

"No momento em que um medicamento é aprovado, o conhecimento sobre seu risco é incompleto. Os testes em animais são necessários e úteis para descobrir

²⁷ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

²⁸ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

²⁹ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

efeitos tóxicos, mas não permitem conclusões suficientes sobre a segurança humana.

Os estudos clínicos concentram-se em demonstrar estatisticamente a eficácia, em vez de comparar benefícios e RAMs com os dos medicamentos existentes. O pequeno número de pacientes envolvidos e a duração insatisfatória dos estudos clínicos limitam o valor de seus achados. Assim, os dados clínicos de pré-aprovação incluem apenas informações sobre as RAM mais comuns. Além disso, são utilizadas doses específicas e os doentes que podem estar em maior risco de RAMs geralmente não são estudados durante o desenvolvimento de um medicamento, por exemplo, crianças pequenas, idosos, mulheres grávidas ou lactantes, doentes que utilizam concomitantemente outros medicamentos ou outras terapêuticas, doentes com doenças complicadas, subpopulações portadoras de polimorfismo genético conhecido e relevante e doentes de diferentes origens raciais e/ou étnicas.

Assim, os estudos clínicos fornecem informações muito limitadas sobre risco e eficácia em condições da vida real." ³⁰

Além disso, os ensaios clínicos concebidos pelas empresas farmacêuticas não são adaptados para fornecer informações detalhadas sobre o perfil de segurança dos medicamentos, ao passo que os seus resultados são constantemente enviesados quando apresentados às autoridades reguladoras:

"O desenho de estudos clínicos randomizados (e posteriormente de meta-análises) - normalmente feitos por clínicos e não por especialistas em farmacovigilância - geralmente se concentra na eficácia. Geralmente, o poder estatístico de um estudo é calculado para eficácia, não para RAMs. Além disso, os eventos adversos são relatados de forma inadequada e inconsistente na maioria dos ensaios clínicos e, se os investigadores decidirem que um evento não está relacionado ao tratamento, geralmente não são mencionados.

As agências reguladoras de medicamentos em todo o mundo dependem rotineiramente de dados seletivos apresentados pelas empresas. O relato dos resultados dos estudos não é apenas frequentemente incompleto, mas também tendencioso e inconsistente com os protocolos. Artigos publicados, bem como revisões que os incorporam, podem, portanto, não ser confiáveis e superestimar os benefícios de uma intervenção. (...)"³¹

A detecção de um sinal³² de reação adversa é uma atividade complexa, dados os problemas relacionados à subnotificação de efeitos adversos e à desafiadora avaliação

³⁰ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³¹ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³² Um sinal, de acordo com a Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância da ISDB/UE, é definido como:

"Informações relatadas sobre uma possível relação causal entre um evento adverso e um medicamento, sendo a relação desconhecida ou incompletamente documentada anteriormente. Normalmente, é necessário mais de um relatório para gerar um sinal, dependendo da gravidade do evento e da qualidade da informação".

"A ausência de sinal não significa que um problema não exista".

causal dos relatos. Tal complexidade e o tempo envolvido permitem que as empresas farmacêuticas mantenham artificialmente os produtos no mercado, manipulando relatórios de gerenciamento de risco e investigando, em seu próprio benefício, os efeitos reais de seus produtos.

De fato, vários anos de farmacovigilância ativa, que demandam recursos, tempo, vontade política e ausência de conflito de interesses, são necessários para se obter uma visão ampla, confiável e clara sobre as reações adversas relacionadas a novos medicamentos, medicamentos utilizados por pequenas populações, interação farmacêutica no mundo real com outras substâncias ativas, bem como indicações novas ou off-label que possam alterar o perfil benefício-dano da autorização de comercialização. Como afirma o "ISDB EU: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância", ³³dada a complexidade do tema, quando se trata de preocupações com a segurança de medicamentos: "(...) *Instituições governamentais ou não governamentais (por exemplo, companhias de seguros) devem iniciar ou financiar estudos apropriados, como estudos de caso-controle ou estudos de coorte, a fim de fornecer informações ideais sobre a segurança de medicamentos. (...)*"

4.3. Subnotificação de efeitos adversos e reações

Além das dificuldades do mundo real em estabelecer a relação causal entre um evento e o medicamento³⁴, a subnotificação é outro fator importante que contribui para a falta de controle pós-comercialização efetivo dos produtos:

"Existem dados limitados sobre a incidência de RAMs. É geralmente reconhecido que a maioria das RAMs – mesmo as fatais – não são relatadas. A subnotificação atrasa o reconhecimento de novas RAMs e leva à percepção de que as lesões por RAM são menos comuns do que realmente são. (...)"³⁵

A notificação espontânea é a principal fonte dos sistemas de farmacovigilância e vital para o seu funcionamento, apesar de as notificações espontâneas serem geralmente baseadas em suspeitas e não bem fundamentadas ou documentadas:

"Ele está disponível imediatamente após a comercialização de um novo medicamento, continua por tempo indeterminado e, potencialmente, abrange todos os pacientes que recebem o medicamento. Ele ajuda a gerar sinais de segurança acumulando dados sobre ADRs semelhantes. A grande fraqueza da notificação espontânea é a capacidade limitada dos profissionais de saúde de reconhecer eventos adversos desconhecidos e inesperados e, em seguida, sua incapacidade de relatar o que observam. (...)

ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³³ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³⁴ "Em muitos sistemas de avaliação de causalidade, o fato de uma reação não ser conhecida diminui substancialmente o escore de causalidade, tornando tal sistema menos apropriado para fins de detecção de sinal. (...)"

ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância.

Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³⁵ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

Os dados de RAM provenientes de notificações espontâneas são geralmente baseados em suspeitas e podem ser preliminares, ambíguos, duvidosos ou errados. A má qualidade dos dados muitas vezes afeta a interpretação. Assim, o relato espontâneo não pode fornecer respostas definitivas. (...)"³⁶

Em termos estatísticos, a "Declaração de Berlim da ISDB/UE sobre Farmacovigilância" apresenta as seguintes taxas gerais de notificação de reações adversas:

"As taxas de notificação em ensaios clínicos e em sistemas de notificação espontânea sugerem que apenas entre 2% e 5% de todas as RAMs são relatadas em muitos sistemas espontâneos. Os centros de farmacovigilância específicos atingem taxas de notificação entre 10% e 20%.

Mortes por RAM são comuns. Por exemplo, as RAM fatais ocupam a quarta a sexta causa de morte nos Estados Unidos da América. Estima-se que as RAM causem de 3 a 7% de todas as admissões hospitalares. (...)"³⁷

De acordo com a mesma publicação, os médicos são estruturalmente relutantes na notificação de reações adversas. Os médicos deixam de relatar cerca de 95% a 98% de todos os eventos adversos pelas seguintes razões variadas:

- ✓ *"Eles não pensam nisso porque não foram educados para isso;*
- ✓ *acham que as características das RAM já são bem conhecidas, especialmente quando a droga suspeita é antiga;*
- ✓ *interpretam as RAM como menores ou irrelevantes;*
- ✓ *falta interesse em ouvir o paciente;*
- ✓ *têm dúvidas sobre o papel causal da(s) droga(s) envolvida(s) e assumem erroneamente que a causalidade tem de ser estabelecida;*
- ✓ *suspeitam que a RAL nunca foi discutida anteriormente e receiam que a sua suspeita possa estar errada;*
- ✓ *suspeitam que a RAL já foi comunicada por um colega;*
- ✓ *falta-lhes tempo;*
- ✓ *temem muito trabalho extra, por causa dos demorados pedidos de informações adicionais;*
- ✓ *receiam que a RAL possa sujeitar o denunciante ou outros a uma ação disciplinar ou a um processo judicial;*
- ✓ *temem ser processados pela empresa por declaração "falsa" e indenização;*
- ✓ *a comunicação de informações é considerada ineficaz;*
- ✓ *desconhecem os requisitos para a apresentação de relatórios;*
- ✓ *planejam coletar e publicar uma série pessoal de casos;*
- ✓ *não compreendem que tipos de RAM devem ser comunicados;*
- ✓ *as RAM simulam uma doença comum de ocorrência espontânea ou simulam os sintomas da doença tratada;*
- ✓ *faltam informações relevantes, como medicamentos prescritos por outros médicos ou medicamentos tomados sem receita médica (os pacientes raramente informam os médicos sobre o uso de medicamentos alternativos);*

³⁶ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³⁷ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

- ✓ *carecem de compensação financeira pelo tempo e esforço de reporte;*
- ✓ *carecem de feedback das autoridades ou dos profissionais médicos do sistema;*
- ✓ *Os formulários de denúncia não estão à mão.*¹³⁸

Como mencionado anteriormente, dada a subnotificação de efeitos adversos e a dificuldade natural de identificar reações adversas desconhecidas, de longo prazo ou inesperadas, as empresas farmacêuticas aproveitam os sistemas de gerenciamento de risco de farmacovigilância para encobrir toxicidades e outros impactos prejudiciais decorrentes do uso de seus produtos pela população em geral ou por pacientes vulneráveis específicos.

5. Tornando os sistemas de farmacovigilância confiáveis

HAI Europe, MiEF & ISDB³⁹ apresentou, em 2007, quatro propostas principais para reforçar o sistema europeu de farmacovigilância:

- ✓ *"critérios de autorização de introdução no mercado mais rigorosos para garantir a aprovação de medicamentos que ofereçam um benefício terapêutico genuíno;*
- ✓ *garantir a transparência dos dados, informações e decisões de farmacovigilância;*
- ✓ *conceder às autoridades os meios para serem financeira e moralmente independentes das empresas farmacêuticas;*
- ✓ *garantir a existência de recursos para sistemas eficazes de farmacovigilância."*

A primeira recomendação fundamental, **critérios de autorização de introdução no mercado mais rigorosos**, prende-se com a falta de ensaios clínicos comparativos que demonstrem que um produto farmacêutico é mais eficaz ou menos perigoso do que o tratamento padrão disponível:

*"A grande maioria dos novos medicamentos que chegam atualmente ao mercado não oferece benefícios terapêuticos reais e pode até ser regressiva, expondo desnecessariamente os pacientes a efeitos adversos. As autoridades não exigem que as empresas farmacêuticas demonstrem que o seu novo medicamento oferece "valor terapêutico acrescentado" em comparação com os que já estão no mercado no âmbito do processo de autorização, mesmo em domínios onde já existem inúmeros medicamentos aceitáveis e bem estabelecidos para a mesma indicação. Toda a população está, portanto, sendo exposta irresponsavelmente aos malefícios de novos medicamentos, cujo balanço de riscos e benefícios não está devidamente estabelecido, e que se torna desfavorável no momento em que ocorre um efeito adverso se a eficácia não for demonstrada. (...)"*⁴⁰

A segunda recomendação fundamental, **que garante a transparência dos dados, informações e decisões em matéria de farmacovigilância**, reflecte o facto de as

³⁸ ISDB UE: **Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância**. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

³⁹ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁴⁰ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

autoridades de farmacovigilância devem poder recolher ou aceder a dados relevantes sobre farmacovigilância, investigando essas informações de forma eficiente, bem como torná-las acessíveis a todas as partes interessadas.

As empresas farmacêuticas, por outro lado, devem fornecer aos profissionais de saúde e aos pacientes informações completas sobre as notificações adversas recebidas nacional e internacionalmente⁴¹.

Colocar as empresas farmacêuticas como juízas e réis e subcontratar a interpretação dos dados coletados a elas priva as autoridades reguladoras de seu papel e não lhes permite fortalecer suas competências, o que torna os governos ainda mais dependentes das empresas. É responsabilidade das autoridades de farmacovigilância processar e interpretar dados⁴², bem como comunicar achados e resultados⁴³.

Os dados recolhidos e registados pelas empresas farmacêuticas devem ser acessíveis e monitorizados pelas autoridades de farmacovigilância. E todo laudo recebido deve ser mantido em registro, mesmo que a conclusão da empresa seja pela inexistência denexo causal com o medicamento em questão⁴⁴.

Deve ser permitida a comunicação directa de efeitos adversos por parte dos doentes, mas não directamente ao titular da autorização de introdução no mercado⁴⁵.

Especificamente sobre os RPS que avaliam a relação danos-benefícios do produto, que as empresas devem fornecer regularmente às autoridades reguladoras, a "Declaração de Berlim ISDB/UE sobre Farmacovigilância" afirma o seguinte:

"(...) [RPS] devem ser disponibilizados ao público. (...) Além disso, os RPS devem ser redigidos de forma a que qualquer nova informação seja claramente identificável. Os produtos desactualizados cuja "relação risco-benefício não seja positiva nas

⁴¹ **ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância**. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁴² O "ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância" fornece estratégias para remediar a questão crónica da avaliação de dados em farmacovigilância:

"(...) é importante dispor de mecanismos para detectar, identificar e responder a eventos adversos (EA; ver anexo) e reações adversas a medicamentos (RAM; ver anexo), lembrando que um EA deve ser considerado como RAM quando a relação causal entre o evento e o medicamento não puder ser excluída ou uma investigação mais aprofundada quanto às circunstâncias e fisiopatologia do evento tornar plausível que a reacção tenha sido de fato uma resposta ao medicamento em questão. Os principais objetivos dessa farmacovigilância, que pode ser brevemente definida como o processo de avaliação e melhoria da segurança de medicamentos, são consolidar o que já é conhecido, detectar rapidamente RAMs que eram anteriormente desconhecidas ou incompletamente documentadas e informar sobre RAMs a fim de reduzir RAM e erros de medicação no futuro. Por meio de uma farmacovigilância robusta, pode-se estimar a frequência de RAMs, fazer balanços entre benefício e dano, comparações entre RAM de tratamentos alternativos e orientações dadas a profissionais de saúde e pacientes sobre escolhas de tratamento. (...)"

Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁴³ HAI Europa, MIEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁴⁴ HAI Europa, MIEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁴⁵ HAI Europa, MIEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

condições normais de utilização" (artigo 116.º da Directiva 2004/27/CE) devem ser retirados do mercado."⁴⁶

Além disso, todos os dados relacionados aos estudos pós-autorização devem estar disponíveis para avaliação regulatória e não apenas um breve relatório fornecido pelo titular da autorização de introdução no mercado⁴⁷.

Todas as decisões de Farmacovigilância devem ser tornadas públicas com uma lógica clara, acessível tanto aos profissionais de saúde, como aos doentes (desde que a devida linguagem amiga do doente).

Quando os casos de litígio (pedidos de indemnização das vítimas de reacções adversas) são resolvidos extrajudicialmente, as cláusulas de sigilo devem ser proibidas. E uma ampla informação sobre as questões de segurança relacionadas com o produto deve ser tornada pública e acessível internacionalmente⁴⁸.

Fornecendo mais detalhes sobre possíveis melhorias estratégicas para os atuais sistemas públicos de farmacovigilância, o "ISDB EU: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância"⁴⁹ sugere que todos os dados pré-clínicos e clínicos sejam conectados a um registro mundial usando um sistema único de numeração internacional, além de outras políticas estratégicas:

"Os protocolos e resultados de pesquisas pré-clínicas (estudos em animais e estudos toxicológicos) e ensaios clínicos registrados centralmente (nacional ou internacionalmente) devem ser conectados a um registro mundial usando um sistema de numeração internacional único. Os registros devem começar no início do estudo (no momento da aprovação ética e/ou aprovação do financiamento) e devem abranger estudos de terapias medicamentosas e não medicamentosas. Os dados completos devem estar acessíveis ao público o mais tardar a partir da data da primeira comercialização, independentemente de um produto ter sido licenciado através de um procedimento centralizado ou nacional. Os dados dos ensaios registrados devem estar em conformidade com as diretrizes do CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials), incluindo a recomendação sobre a notificação de problemas relacionados a danos. O registro deve ser acessível gratuitamente. Deve estar aberto a todos os potenciais registantes e ser gerido por uma organização sem fins lucrativos. Deve existir um mecanismo que assegure a validade dos dados de registro e o registro deve poder ser pesquisado eletronicamente.

⁴⁶ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁴⁷ ISDB & MiEF.

Disponível em:

https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

⁴⁸ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁴⁹ ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância. Disponível em:

https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

Todas as revistas científicas devem exigir, como condição de consideração para publicação, o registro em um registro público de ensaios (conforme anunciado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas).

As normas atuais para a notificação de segurança em ensaios clínicos devem ser revistas e as informações sobre todos os eventos adversos (EAs) ou reações adversas a medicamentos (RAMs) por braço do estudo devem ser sistematicamente incluídas, bem como descrições detalhadas de casos com EAs/RAM previamente desconhecidos e a especificação do número e das razões para a retirada do estudo.

O tipo e a frequência de todos os acontecimentos adversos que ocorrem durante o desenvolvimento de medicamentos devem ser totalmente declarados e mencionados no Resumo das Características do Medicamento (CCP) para que não haja perda de informação.

Se o "uso passivo" de medicamentos não licenciados for permitido para os pacientes, todas as informações de ensaios pré-clínicos (por exemplo, dados de estudos em animais) ou clínicos devem ser fornecidas ao médico assistente e, a pedido, ao paciente e aos boletins de medicamentos. A comunicação de RAMs deve ser obrigatória no uso passivo, como em qualquer outro uso."

A terceira recomendação fundamental, **que concede às autoridades os meios para serem financeira e moralmente independentes das empresas farmacêuticas**, reflecte o facto de serem necessárias restrições adicionais à influência das empresas farmacêuticas sobre as decisões de segurança, as orientações, normas e políticas de farmacovigilância, bem como sobre os funcionários responsáveis.

A autoridade de farmacovigilância deve ter o poder de impor sanções reais às empresas que não cumpram os seus compromissos e obrigações. Por exemplo, *"a autoridade de farmacovigilância deve poder impor modificações aos folhetos informativos dos doentes ou a retirada de produtos com uma relação risco-benefício desfavorável"*.⁵⁰

As autoridades de farmacovigilância devem dispor de poderes obrigatórios, em vez de continuarem a recomendar medidas de segurança (retirada ou alteração de uma autorização de introdução no mercado) a outras instâncias da estrutura regulamentar. Como já foi referido, as autoridades de farmacovigilância dependem normalmente da decisão final da unidade de autorização de introdução no mercado responsável pela aprovação do produto. Mesmo que os funcionários da autorização de comercialização sofram um conflito de interesses intrínseco quando se trata de admitir que tomaram uma má decisão ao aprovar um produto questionável.

Além disso, as autoridades de farmacovigilância devem poder exigir e rever estudos pós-comercialização e outros métodos de vigilância ativa, e não *"limitar-se à avaliação dos dados fornecidos apenas pelas empresas farmacêuticas (nos RPS) (...), o que poderia enviesar as suas conclusões"*⁵¹:

⁵⁰ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em:

<https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁵¹ ISDB & MiEF. Disponível em:

https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

"(...) exigir que as empresas realizem estudos pós-comercialização quando lhes for concedida aprovação condicional do produto, entendendo-se que tais estudos serão realizados; realizar estudos independentes de farmacovigilância; e avaliar o impacto das decisões de segurança de medicamentos".⁵²

Discutindo ainda a farmacovigilância ativa, o "ISDB EU: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância"⁵³ afirma que:

"Dadas as limitações da notificação espontânea, estudos epidemiológicos bem desenhados e outros métodos de vigilância ativa são necessários, como estudos de caso-controle e grandes estudos de coorte, para investigar e quantificar os riscos dos medicamentos, incluindo a segurança em grupos de risco (como idosos, crianças, mulheres grávidas e pacientes em insuficiência renal) e interações."

A quarta recomendação fundamental, **a garantia de recursos para sistemas de farmacovigilância eficazes**, ressoa o fato de que um sistema de farmacovigilância eficaz requer financiamento público significativo e vontade política genuína, "[s]ince os sistemas de farmacovigilância das empresas não podem, em circunstância alguma, tornar-se um substituto para os sistemas públicos nacionais de farmacovigilância que servem inequivocamente o interesse público".⁵⁴

Como mencionado anteriormente, recursos devem estar disponíveis para o desenvolvimento de uma Farmacovigilância proativa capaz de identificar e avaliar sinais relacionados a reações adversas incomuns e inesperadas que demandam investigações aprofundadas, complexas e de longo prazo:

"A notificação espontânea permite identificar, após um tempo, efeitos adversos graves que correspondem a condições incomuns (malformações congênitas, agranulocitose, choque anafilático, insuficiência hepática aguda, etc.). Nos últimos anos, no entanto, uma série de reações adversas graves correspondentes a doenças comuns foram identificadas, mas somente após um longo atraso (câncer de mama com terapia de reposição hormonal, efeitos cardiovasculares com inibidores da ciclooxigenase-2 (anti-inflamatórios), fratura óssea com inibidores da bomba de prótons (medicação antiúlcera), etc.). Como esses efeitos adversos correspondem a doenças comuns, eles raramente são relatados espontaneamente, e muitas vezes foram descobertos por meio de estudos observacionais ou durante ensaios clínicos. A farmacovigilância proativa é necessária como um complemento ao sistema de notificação espontânea: as agências reguladoras de medicamentos são responsáveis por analisar ensaios clínicos (meta-análises) para identificar e quantificar os riscos associados ao uso de medicamentos e por organizar proativamente estudos observacionais."⁵⁵

⁵² Prescrire. *op. cit.*

⁵³ **ISDB UE: Declaração de Berlim sobre Farmacovigilância**. Disponível em: https://www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/Weitere/Archiv/2005/85_200501252.pdf

⁵⁴ HAI Europa, MiEF & ISDB. Disponível em: <https://www.prescrire.org/docus/ConsulPharmacovigJan08En.pdf>

⁵⁵ ISDB & MiEF. Disponível em: https://english.prescrire.org/Docu/Archive/docus/En_PharmacovigBriefingNoteOct2009.pdf

6. O modelo da OMS e a influência generalizada do B&MGF

6.1. A estratégia *Smart Safety Surveillance* (3S)

Apesar das recomendações acima mencionadas, a OMS, sob a influência generalizada da Fundação Bill Melinda Gates (B&MGF),⁵⁶ está atualmente desenvolvendo e recomendando aos Estados-Membros (especialmente países de baixa e média renda) a estratégia *Smart Safety Surveillance* (3S), concebida e financiada pela própria B&MGF. O principal objetivo da estratégia 3S é convencer as autoridades nacionais de farmacovigilância a concentrar seus escassos recursos materiais e de pessoal em produtos autorizados por vias aceleradas, com base em dados clínicos insuficientes sobre seus perfis de eficácia e segurança⁵⁷. Esses produtos geralmente são registrados pela primeira vez em países desenvolvidos, de acordo com estratégias regulatórias nacionais que visam um retorno mais rápido dos investimentos das empresas farmacêuticas, ou desde sua concepção destinados ao primeiro registro em países de baixa e média renda, por meio de esquemas de confiança incentivados pela OMS⁵⁸, com base em pareceres

⁵⁶ "O projeto-piloto da OMS sobre Vigilância de Segurança Inteligente, financiado pela Fundação Bill Melinda Gates (BMGF), terminará em 2019. Verificou-se que os princípios da vigilância inteligente da segurança estão alinhados com os princípios da regulamentação «inteligente» dos medicamentos; preparar a "farmacovigilância" para novos produtos antes do seu lançamento, partilhar recursos através da colaboração, confiança e reconhecimento da experiência mútua entre países seria a marca desta abordagem "inteligente". Embora seis países estejam a ser apoiados através das subvenções do BMGF, foram utilizados fundos e recursos de outros parceiros (UNITAID, UMC em particular) para integrar os princípios 3S num segundo conjunto de países. Os membros concordaram que os princípios do 3S devem continuar a informar o trabalho do programa SAV. Um conjunto adicional de países será apoiado nos princípios 3S com subsídios do Fundo Global na próxima fase." (grifo nosso)

Recomendações de 2019 do Comité Consultivo da OMS para a Segurança dos Medicamentos (ACSoMP). Disponível em:

https://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/publications/ACSoMP_16.pdf?ua=1

⁵⁷ "Os investimentos em atividades para fortalecer a capacidade dos países de monitorar a segurança de novos medicamentos e vacinas podem ser otimizados por meio da estratégia de Vigilância de Segurança Inteligente (3S) da OMS, concentrando-se em produtos prioritários exclusivos do país e/ou produtos com experiência global limitada."

Iessa, N. et. al. **Smart Safety Surveillance (3S): Experiência multi-país na implementação dos conceitos e princípios do 3S.** *Segurança de Drogas* (2021) 44:1085–1098.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331675/>

⁵⁸ Em 2021, o Cinquenta e Quinto Relatório do "Comitê de Especialistas da OMS sobre Especificações para Preparações Farmacêuticas (ECSP)" adotou, por meio de seu 10º Anexo, a primeira diretriz da OMS sobre mecanismos de confiança internacional: as "Boas práticas de confiança na regulação de produtos médicos: princípios e considerações de alto nível". O documento oficial, nunca escrutinado pelos Estados-Membros, define "confiança" como:

"O ato pelo qual a autoridade reguladora de uma jurisdição leva em conta e dá peso significativo às avaliações realizadas por outra autoridade reguladora ou instituição confiável, ou a qualquer outra informação autorizada, para chegar à sua própria decisão. A autoridade de confiança permanece independente, responsável e responsável pelas decisões tomadas, mesmo quando depende das decisões, avaliações e informações de terceiros." (grifo nosso)

A diretriz, como a frase enfatizou na definição acima mencionada, deixa claro que a autoridade de confiança (FDA filipina, no caso Dengvaxia) permanece responsável e responsável por decisões tomadas com base na avaliação de outra autoridade (parecer científico da EMA, no caso Dengvaxia), enquanto nenhuma recomendação ou debate sobre a responsabilidade legal da autoridade reguladora que realiza e endossa a avaliação levada em consideração (principalmente por países em desenvolvimento que não têm plena capacidade de avaliar a informação técnica e suas consequências no mundo real), é apresentada ou discutida pela OMS. Não há uma única declaração sobre possíveis responsabilidades legais envolvendo

científicos não licitatórios ou avaliações técnicas realizadas por "autoridades reguladoras de referência"⁵⁹ – uma classificação ICH adotada pela OMS sem mandato formal nem sob controle por parte dos Estados-Membros⁶⁰.

Ao fornecer mais detalhes sobre o conceito, Lessa, N. et. al.⁶¹ esclarecer que a estratégia 3S diz respeito não apenas a acelerar a revisão regulatória de novos medicamentos com base em dados clínicos limitados, mas também em novas indicações (experimentais?) para medicamentos existentes que foram simplificados para aprovação (outra estratégia comum e questionável para acelerar as revisões de autorização de comercialização), geralmente com base em esquemas de confiança incentivados pela OMS, que endossam decisões regulatórias dos EUA/FDA e EMA:

"O acesso a medicamentos facilitado por vias regulatórias aceleradas e programas de acesso precoce tem sido apoiado por agências reguladoras como a Food and Drug Administration (FDA) dos EUA e a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) desde 1992. Muitas vezes, esses programas são baseados em dados clínicos limitados para permitir uma autorização acelerada no mercado. Por exemplo, o novo medicamento bedaquilina recebeu uma licença condicional do FDA dos EUA em 2010 para o tratamento da tuberculose multirresistente antes que os ensaios clínicos de fase III fossem concluídos. O reposicionamento de medicamentos (também conhecido como reaproveitamento de medicamentos ou reperfilamento de medicamentos) é um processo de desenvolvimento de novas indicações para medicamentos existentes que foram simplificados para aprovação. No entanto, outras questões de segurança podem surgir após um medicamento ser reaproveitado com mudanças na posologia, quando diferentes grupos de pacientes, como idosos e crianças, podem receber o tratamento; o perfil de

"agências de referência", nem em casos de má-fé, fraude ou revisão regulatória descuidada, especialmente quando se trata de produtos voltados exclusivamente para mercados de países terceiros (produtos voltados para doenças tropicais negligenciadas, como a dengue, por exemplo).

Também é importante enfatizar que o ECSPP é o próprio Comitê utilizado pela OMS para incorporar documentos e padrões da ICH em suas próprias diretrizes e padrões com o objetivo de impactar todos os Estados-Membros da OMS e o comércio internacional de produtos médicos, embora esses mesmos Estados-Membros nunca tenham fornecido o mandato necessário para tais adoções, por meio da Assembleia Mundial da Saúde

Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/55th-report-of-the-who-expert-committee-on-specifications-for-pharmaceutical-preparations>

⁵⁹ QUEM. **Lista de Autoridades Reguladoras Rigorosas (SRAs)**. 2017. Disponível em:

<https://www.who.int/initiatives/who-listed-authority-reg-authorities/SRAs>

⁶⁰ "A OMS continuou com o processo do ICH por mais de 24 anos sem o escrutínio atento dos Estados-membros, porque as questões de normas e padrões são consideradas como assuntos técnicos; portanto, a Assembleia Mundial da Saúde nunca delibera sobre o mérito dos Relatórios de Comitês de Especialistas, que contêm normas e padrões para a regulação de medicamentos.

O Relatório do Grupo de Trabalho de Peritos é apresentado ao Conselho Executivo da WHA para tomar nota do Relatório, juntamente com muitos outros relatórios de peritos. Normalmente, a Diretoria Executiva toma nota de laudos periciais sem qualquer discussão.

O ICH adota diretrizes com considerações políticas e econômicas e projeta com sucesso essas diretrizes como baseadas na ciência e exportadas para Comitês de Especialistas da OMS. A aliança da OMS com o ICH facilita esse reempacotamento."

Gopakumar, K.; OMS: **Aliança com a indústria levanta preocupações sobre regulamentação de medicamentos**. Third World Network, SUNS #7807, 20 de maio de 2014.

Disponível em: <https://www.twn.my/title2/health.info/2014/hi140502.htm>

⁶¹ Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331675/>

reações adversas a medicamentos (RAM) do medicamento pode mudar com o uso mais extenso, quando reações adversas menos conhecidas (ou menos frequentes) podem surgir com maior destaque. O remdesivir, um antiviral originalmente projetado para o tratamento da hepatite C, foi reaproveitado para o tratamento do ebola em 2018 e reaproveitado novamente para o tratamento da COVID-19 em 2020. Embora esses processos acelerados para licenças na UE e na FDA sejam principalmente para autorização nesses países e regiões, os países de baixa e média renda (LMICs) geralmente alavancam as decisões dessas agências de referência; a Organização Mundial da Saúde (OMS) também usa as decisões dessas agências de referência para informar o trabalho de seus programas, como o programa de pré-qualificação da OMS, facilitando o acesso a produtos prioritários em PBMRs. (...)"

Como mencionado anteriormente, a estratégia 3S envolve duas categorias de produtos. Produtos destinados exclusivamente a mercados de países de baixa e média renda (que podem ser submetidos a uma avaliação regulatória descuidada pelas chamadas "autoridades reguladoras de referência", dada a pressão das empresas para a liberação do produto e o fato de que as consequências no mundo real das autorizações de comercialização ocorrerão em outras jurisdições), bem como produtos a serem introduzidos simultaneamente em países de alta renda e de baixa e média renda:

"Dados os recursos finitos à sua disposição e as prioridades de saúde concorrentes, os PBMRs precisariam investir criteriosamente quando se trata de farmacovigilância. Em vez de se concentrarem no desenvolvimento geral de sistemas fotovoltaicos, a opção mais inteligente seria concentrar os seus esforços fotovoltaicos em dois tipos de medicamentos:

- 1. Produtos que são importantes para o país, introduzidos para lidar com uma doença de alta carga de prioridade de saúde pública e/ou exclusiva do país (por exemplo, doença do sono).*
- 2. Produtos com dados clínicos limitados que serão introduzidos simultaneamente, em países de alta renda e em LMICs, com pouca experiência global para LMICs confiarem."⁶²*

Relevante ressaltar que *lessa et. al.*⁶³ explicitamente mencionar, como instrumento de aceleração das revisões regulatórias a serem abordadas pela estratégia 3S, o esquema de confiança, incentivado pela OMS, com base no artigo 58 do Regulamento (CE) nº 726/2004 (esse mesmo esquema de dependência levou à morte de dezenas - talvez centenas de crianças - nas Filipinas relacionadas ao registro nacional e vacinação em massa envolvendo a vacina contra a dengue Dengvaxia, sem qualquer responsabilidade legal perante a OMS e a EMA):

"(...) Além disso, a EMA, em cooperação com a OMS, pode emitir pareceres científicos sobre medicamentos humanos de alta prioridade, incluindo vacinas, destinados a mercados fora da União Europeia (UE). A autorização acelerada (aprovação acelerada nos EUA e autorização condicional de introdução no mercado na Europa) para tratamentos ou vacinas novos e muitas vezes urgentes pode ser dada com base em várias condições, incluindo a conclusão atempada dos

⁶² Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331675/>

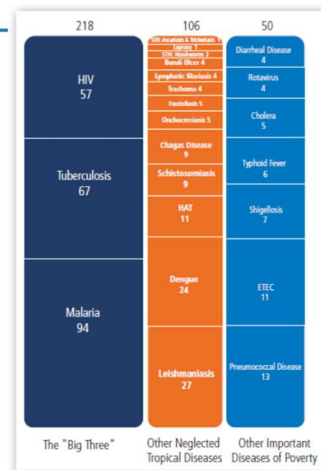
⁶³ Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34331675/>

estudos pós-comercialização, e deve poder contar com sistemas de farmacovigilância (PV) robustos e eficazes para uma compreensão e aplicação mais aprofundadas destes produtos. Os requisitos de monitorização podem ser intensivos e podem mesmo tornar-se um obstáculo ao acesso a novos medicamentos em PBMR com sistemas de farmacovigilância muito rudimentares ou subótimos."

Para dar uma ideia da dimensão pretendida da estratégia 3S liderada pela OMS, em uma apresentação⁶⁴ disponível na internet, a Dra. Iessa, representante da OMS e principal autora do já mencionado artigo "Smart Safety Surveillance (3S): Multi-Country Experience of Implementing the 3S Concepts and Principles", cita mais de 300 produtos inovadores em desenvolvimento, a ser lançado nos países em desenvolvimento e, consequentemente, exigindo o fortalecimento dos sistemas nacionais de farmacovigilância:

New Products

- More than 300 products in the pipeline for neglected diseases, HIV/AIDS, TB and malaria
- At least half of them will be launched in the coming years in those very settings where there is little or no capacity for post approval monitoring



6.2. OMS, B>F e avaliação de segurança pós-comercialização de vacinas covid-19

Finalmente, é importante mencionar que revisões regulatórias aceleradas foram aplicadas no desenvolvimento de vacinas inovadoras disruptivas contra a covid-19, como vacinas baseadas em mRNA, cujos perfis de segurança são pouco conhecidos e estão sujeitos a considerável preocupação científica e pública, dada a natureza potencialmente perigosa das tecnologias de mRNAs. De acordo com Lo Re et al.⁶⁵:

"As primeiras vacinas contra o novo patógeno SARS-CoV-2 foram implantadas apenas nove meses depois que o surto de covid-19 foi declarado uma pandemia global. Vários tipos de vacinas contra a covid-19 foram desenvolvidos usando diferentes plataformas e adjuvantes, incluindo vacinas baseadas em RNA mensageiro, vacinas de vetor baseadas em adenovírus e vacinas inativadas. Em

⁶⁴ Oliveira, N.; **Farmacovigilância: Novos desafios para a OMS**. Disponível em:

https://www.who.int/medicines/technical_briefing/tbs/TBS2016_Pharmacovigilance.pdf

⁶⁵ Lo Re, V. et al. **Lançamento global de vacinas contra a covid-19 e vigilância de segurança – como acompanhar o ritmo**. BMJ; v. 373, n. 1416, 2021. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144957/>

Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/373/bmj.n1416.full.pdf>

junho de 2021, 102 vacinas estavam em estudo em ensaios de fase I-III, e 185 estavam sob investigação em estudos pré-clínicos.

Dado o impacto global da pandemia, o desenvolvimento de vacinas recebeu atenção pública e política sem precedentes, resultando em uma revisão regulatória acelerada. No entanto, tem havido ceticismo sobre o rigor das evidências que apoiam avaliações abrangentes de benefício-risco e preocupação de que os avanços no desenvolvimento de vacinas não tenham sido acompanhados por avanços semelhantes em sistemas para monitorar eventos adversos ou comunicar sinais de segurança entre reguladores, autoridades de saúde pública e prestadores de serviços de saúde. A exposição humana limitada e o acompanhamento dentro dos ensaios clínicos da vacina covid-19, otimizados para permitir conclusões formais sobre a eficácia, não permitiram a detecção de eventos adversos raros (que ocorrem em menos de 1 em cada 10.000 pessoas) após a imunização, particularmente em subgrupos sub-representados ou excluídos desses ensaios (como mulheres grávidas, crianças e idosos frágeis ou pessoas imunocomprometidas). A apreensão pública sobre a segurança das vacinas contra a covid-19 contribuiu para a hesitação em receber uma vacina."

Em termos de farmacovigilância, Lo Re et al.⁶⁶ Qualificar as vacinas COVID-19 como uma oportunidade sem precedentes para a inovação na avaliação da segurança da vacina pós-licenciamento, tanto em termos de atividades de farmacovigilância passiva e ativa:

"A implantação global de vacinas contra a covid-19 oferece uma oportunidade sem precedentes para a inovação na avaliação de segurança pós-licenciamento de vacinas. As autoridades reguladoras nacionais poderiam colaborar no desenvolvimento de "protocolos-mestre" que detalhem as abordagens para capturar a administração de vacinas em bases de dados de saúde ou registros de vacinas com ligação a registros de saúde eletrônicos; averiguar eventos de interesse após a vacinação utilizando algoritmos pré-especificados; e identificar subgrupos que foram sub-representados nos ensaios.

(...)

O lançamento maciço de vacinas contra a covid-19 também oferece uma oportunidade para melhorar os sistemas ativos de vigilância da segurança das vacinas. Isso poderia ajudar a superar as barreiras existentes na determinação da exposição à vacina e dos eventos adversos em nível populacional. Idealmente, esses sistemas devem usar bancos de dados que possam ser acessados quase em tempo real para identificar um grande número de indivíduos que foram vacinados, determinar a vacina e o número de lotes administrados e detectar eventos adversos usando algoritmos de codificação validados, como os desenvolvidos pela Brighton Collaboration. Esses sistemas poderiam endereçar preocupações sobre casos de paralisia de Bell observados em ensaios de fase III das vacinas baseadas em RNA mensageiro desenvolvidas pela Pfizer-BioNTech (BNT162b2) e Moderna (mRNA-1273), comparando a incidência desse desfecho com as taxas de fundo na população geral e nos grupos de comparação não vacinados pareados."

⁶⁶ Lo Re, V. et al. **Lançamento global de vacinas contra a covid-19 e vigilância de segurança – como acompanhar o ritmo.** BMJ; v. 373, n. 1416, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34144957/>

Disponível em: <https://www.bmj.com/content/bmj/373/bmj.n1416.full.pdf>

Em termos concretos, a OMS está envolvida na Global Vaccine Data Network (GVDN), um consórcio, financiado pela B&MGF e pelos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA (US/CDC), que conduz estudos epidemiológicos coordenados globalmente sobre a segurança das vacinas, incluindo as vacinas contra a covid-19. De acordo com o site da OMS⁶⁷:

"O site da rede Global Vaccine Data é membro do projeto Vaccine Safety Net (VSN), liderado pela OMS.

A Global Vaccine Data Network é um consórcio de locais de pesquisa prontos para conduzir estudos epidemiológicos coordenados globalmente sobre a segurança das vacinas, incluindo as vacinas COVID-19, à medida que são introduzidas. Nosso objetivo é facilitar estudos colaborativos de segurança e eficácia de vacinas usando dados de saúde de diversas populações em países ao redor do mundo. Com a cooperação internacional, agora é possível ter uma população grande o suficiente para realizar análises robustas de eventos raros após a vacinação.

O site da GVDN contém descrições de nossos objetivos, os métodos que usamos e como o big data pode ajudar a avaliar a segurança da vacina. Ele apresenta uma lista de parceiros internacionais que participam de nossos estudos de segurança de vacinas e comentários sobre tópicos como hesitação vacinal. (...) O GVDN é apoiado por um centro de coordenação baseado na Universidade de Auckland, na Nova Zelândia⁶⁸, onde um painel que apresentará os resultados de nossos estudos de segurança da vacina está sendo desenvolvido.

(...)

A GVDN recebeu dinheiro da fundação Gates em 2019 e depende de bolsas de pesquisa para projetos específicos de monitoramento de segurança de vacinas. A GVDN recebeu recentemente um financiamento significativo dos Centros de Controle e Prevenção de Doenças dos EUA para um projeto de 3 anos intitulado Global Covid Vaccine Safety (GCoVS). (...)"

Dada a escala sem precedentes de uso de vacinas e medicamentos aprovados relacionados à covid-19 em toda a população, é extremamente importante que todas as iniciativas de farmacovigilância (ou "avaliações de segurança pós-comercialização", dependendo da linguagem de publicação) implementadas ou em desenvolvimento sejam cuidadosamente regulamentadas tanto do ponto de vista técnico quanto ético.

Como demonstrado anteriormente, as estruturas de farmacovigilância podem ser facilmente convertidas em plataformas nas quais os ensaios clínicos são realizados disfarçados, não submetidos aos devidos marcos legais técnicos e éticos que visam proteger os seres humanos de procedimentos experimentais abusivos.

Especificamente sobre pesquisa e ética em saúde, é importante mencionar que também o Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS), organização

⁶⁷ <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/regulation-and-safety/pharmacovigilance/vaccine-safety-net/vsn-members/gvdn>

⁶⁸ Universidade de Auckland. **Universidade de Auckland lidera monitoramento de vacinas contra Covid-19 para o mundo.** 27 de maio de 2021. Disponível em: <https://www.auckland.ac.nz/en/news/2021/05/27/university-leads-covid-vaccine-monitoring.html>

internacional não governamental criada conjuntamente pela OMS e pela UNESCO em 1949, cuja "missão é promover a saúde pública por meio da orientação sobre pesquisa e política de saúde, incluindo ética, desenvolvimento de produtos médicos e segurança"⁶⁹, tem sido igualmente infiltrada pela HIC, desde a sua fundação na década de 1990, quando se trata de estratégias de segurança de medicamentos e farmacovigilância. Exemplo de tal forma de influência generalizada pela ICH foi explicitamente dado por Tsintis & La Mache⁷⁰, em 2004:

"Neste artigo, revisamos as iniciativas atuais do Conselho das Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) e da Conferência Internacional de Harmonização (ICH) sobre planejamento de farmacovigilância que devem ser divulgadas em 2004. Essas iniciativas podem servir de base para a aplicação de conceitos de gerenciamento de risco a medicamentos em todo o seu ciclo de vida, desde o desenvolvimento pré-clínico e clínico até o uso no mercado. O CIOMS VI Working Group (com 28 cientistas seniores em todo o mundo de autoridades reguladoras de medicamentos e empresas farmacêuticas) está atualmente desenvolvendo orientações científicas relacionadas a ensaios clínicos para medicamentos durante o desenvolvimento. Recomenda um conceito de farmacovigilância do desenvolvimento - um conceito "vivo" que começaria no início do desenvolvimento de medicamentos, apoiaria a ciência e a ética da investigação conducentes ao licenciamento (autorização de introdução no mercado) e prosseguiria à farmacovigilância pós-autorização (pós-comercialização). Essa abordagem é vista como complementar às iniciativas atuais de HIC denominadas "Planejamento de Farmacovigilância". O ICH introduzirá dois conceitos na gestão da farmacovigilância dos medicamentos: a «Especificação de Farmacovigilância» e o «Plano de Farmacovigilância». A "Especificação de Farmacovigilância" resumirá importantes conhecidos e desconhecidos sobre o medicamento. Incluirá os riscos de segurança identificados na fase de licenciamento, os riscos potenciais e quaisquer informações essenciais em falta. Esses elementos serão essenciais para a formulação de planos de farmacovigilância. O diálogo e o entendimento comum entre os reguladores e a indústria farmacêutica serão um factor fundamental para o desenvolvimento de planos de farmacovigilância durante o ciclo de vida dos medicamentos. A interação adequada com profissionais de saúde e pacientes também deve ser planejada para o futuro, à medida que os sistemas regulatórios se tornam mais transparentes. Se não forem detectados problemas significativos na fase de licenciamento (autorização de introdução no mercado), serão seguidas práticas de farmacovigilância de rotina durante a fase de comercialização. **Nos casos em que existam problemas ou os dados sejam limitados, podem ser planejados mais estudos, incluindo abordagens epidemiológicas. Todos os tipos de medicamentos (novos medicamentos, agentes biológicos, medicamentos órfãos) podem estar envolvidos nesses conceitos, assim como grandes extensões aos medicamentos existentes. **As iniciativas CIOMS e ICH atualmente em curso estão em linha com as****

⁶⁹ Veja: <https://cioms.ch/>.

⁷⁰ Tsintis, P. & La Mache. Iniciativas do CIOMS e ICH em farmacovigilância e gestão de riscos: panorama e implicações. Segurança de Drogas 27, 509–517 (2004). <https://doi.org/10.2165/00002018-200427080-00004>

estratégias emergentes de gestão de risco nos EUA, na União Europeia e no Japão, visando a farmacovigilância precoce e proativa. " (grifo nosso)

Tendo em conta tanto o contexto da covid-19 como o número crescente de aprovações aceleradas de novos medicamentos (300 em preparação, segundo a OMS, relacionados exclusivamente a doenças negligenciadas, VIH/SIDA, tuberculose e malária), é uma fonte notável de preocupação o facto de as empresas farmacêuticas estarem sob o incentivo perverso para assumirem o controlo dos sistemas públicos de farmacovigilância dos países de baixo e médio rendimento. Especialmente se estiverem envolvidos esquemas de confiança sem responsabilidade legal perante as autoridades reguladoras que fornecem avaliações técnicas utilizadas para apoiar as aprovações nacionais de comercialização em jurisdições terceiras mais vulneráveis.

A combinação de (i) produtos aprovados sem informações completas sobre perfis de eficácia e segurança; (ii) ensaios clínicos de curto prazo de novas tecnologias disruptivas que conduzam a uma baixa detecção de prováveis reações adversas e a nenhuma detecção dos efeitos a médio ou longo prazo do produto, criando um cenário nebuloso de regulamentação e ciência em que todos os efeitos adversos eventualmente comunicados são necessariamente classificados como desconhecidos ou inesperados; (iii) ausência de um quadro jurídico eficaz que abranja questões éticas de avaliação no mundo real da eficácia e do perfil de segurança de novos produtos; (iv) o surgimento de novas tecnologias do mundo real (como NTFs, por exemplo) capazes de monitorar em detalhes e em tempo real pacientes e grupos de controle em todo o mundo; (v) a capacidade dos titulares de autorizações de comercialização de manipular sinais e avaliações de farmacovigilância por meio de sistemas de gerenciamento de risco e relatórios periódicos, desconsiderando, entre outros indicadores de segurança, relatos espontâneos classificados como semnexo de causalidade com o produto; (vi) assimetria de informações entre titulares de autorizações de comercialização, reguladores, outras autoridades de saúde pública, profissionais de saúde e o público em geral; e (vii) autoridades de farmacovigilância sem poderes independentes de aplicação obrigatória conduzem a um cenário problemático e perigoso que exige de todas as autoridades de saúde em todo o mundo uma ação regulatória coordenada imediata, tendo como marcos e objetivos finais a proteção dos direitos humanos e do interesse da saúde pública.