



UM CASO DE ENVIESAMENTO INTENCIONAL?

Vedula SS, Bero L, Scherer RW, Dickersin K. Outcome reporting in industry-sponsored trials of gabapentin for off-label use. *N Engl J Med* 2009; 361: 1963-71. Disponível em: <http://content.nejm.org/cgi/content/short/361/20/1963> [acedido a 18/01/2010].

Introdução

A prescrição de fármacos para além das suas indicações formais é uma prática frequente, atingindo, segundo alguns estudos norte americanos, uma proporção de 21% das prescrições médicas. Nalgumas classes terapêuticas esta proporção é mais elevada, nomeadamente nos anticonvulsivantes (46%) e nos psicofármacos (31%), atingindo mesmo os 83% no caso da gabapentina e os 81% na amitriptilina. Apesar de ser legalmente permitida em muitos países, este tipo de prescrição tem pouco ou nenhum suporte científico em 73% dos casos.¹

A gabapentina tem indicação formal como anticonvulsivante,^{2,3} mas é frequentemente usada na profilaxia da enxaqueca e no tratamento dos distúrbios bipolares, dor neuropática e dor nociceptiva.

Os autores do artigo analisaram um conjunto de ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica, com o objectivo de verificar se foram introduzidas alterações no desenho dos estudos com o fim de tornar mais fa-

vorável os resultados de efectividade da gabapentina nas situações clínicas supracitadas.

Métodos

Foram analisados diversos documentos, obtidos após processos de litígio judicial, abrangendo os protocolos, planos de análise estatística, relatórios de resultados e artigos publicados de 21 ensaios clínicos.

Em cada estudo foram extraídos, dos protocolos e resultados publicados, os objectivos terapêuticos primários e secundários assim como os valores *p* associados aos objectivos terapêuticos primários definidos nos protocolos. Os autores procuraram identificar modificações no desenho dos estudos usando como critérios de discordância entre os protocolo e os resultados publicados: a introdução de um objectivo terapêutico primário nos resultados publicados que não estava descrito no protocolo; a não distinção nos resultados publicados entre os objectivos terapêuticos primários e secundários; a passagem, nos resul-



tados publicados, para secundário de objectivos terapêuticos definidos como primários no protocolo; a omissão, nos resultados publicados, de objectivos terapêuticos primários definidos no protocolo.

Resultados

Dos 21 ensaios realizados, três testaram o uso da gabapentina na profilaxia da enxaqueca, outros três eram relativos ao uso na terapêutica do distúrbio bipolar, nove na dor neuropática e seis na dor nociceptiva. Excluíram-se nove estudos por falta de acesso ao protocolo e aos resultados.

Em oito dos doze estudos analisados, o objectivo terapêutico primário definido no protocolo foi alterado nos resultados publicados. Desses, em seis foi introduzido um novo objectivo terapêutico primário, em dois desapareceu a diferenciação entre objectivos terapêuticos primários e secundários existente no protocolo e em dois estudos os objectivos primários definidos no protocolo foram relegados para secundários nos resultados publicados. Apenas quatro estudos mantiveram consistência nos objectivos terapêuticos primários entre o protocolo e os resultados publicados.

Quanto aos objectivos terapêuticos secundários apenas um dos doze ensaios clínicos manteve consistência entre o protocolo e os resultados publicados. Nos restantes onze houve omissão de 122 objectivos terapêuticos secundários definidos no protocolo e foram adicionados outros 25 sem que se tenha explicitado a sua introdução a meio do estudo e o seu motivo.

Dos quatro estudos onde não houve modificação dos objectivos terapêuticos entre o protocolo e os resultados publicados, três apresentaram resultados favoráveis à gabapentina com significância estatística. Nos restantes oito estudos onde se verificou a modificação dos objectivos terapêuticos primários, cinco apresentaram resultados estatisticamente significativos e três não.

Por fim, dos nove ensaios clínicos publicados integralmente, apenas um foi consistente no protocolo e nos re-

sultados publicados quanto aos valores de significância estatística (valor p) e os objectivos terapêuticos primários entre o protocolo e os resultados publicados.

Discussão

Mais de metade dos ensaios clínicos incluídos não foram publicados na íntegra como artigos de investigação (onze de vinte). Dos nove artigos de investigação publicados, em sete foram encontrados resultados estatisticamente significativos para o objectivo terapêutico primário, mas só três destes mantinham os mesmos objectivos terapêuticos primários do protocolo inicial.

Os ensaios clínicos em que não se encontraram resultados estatisticamente significativos para os objectivos terapêuticos primários definidos no protocolo ou não foram publicados na íntegra ou apresentaram objectivos terapêuticos primários diferentes.

As modificações introduzidas, em fase posterior ao desenho dos estudos, levaram à publicação de resultados mais favoráveis da efectividade da gabapentina em indicações não aprovadas na literatura médica.

Os autores reconhecem a possibilidade de não terem tido acesso a informação relevante presente em documentos não disponíveis ou inacessíveis como protocolos, planos de análise estatística ou relatórios de resultados. Outra limitação descrita foi a restrição a ensaios clínicos realizados por uma empresa farmacêutica e pela sua sucessora. Também não foi possível demonstrar que as modificações introduzidas são da responsabilidade de funcionários das empresas farmacêuticas, uma vez que as equipas de investigação incluíam investigadores externos.

Os autores sugerem que as recomendações clínicas passem a ser actualizadas com a inclusão de informação não publicada disponibilizada após litígio judicial, dando como exemplo a revisão sistemática de 2005 da *Cochrane Collaboration* que concluiu pela efectividade da gabapentina no tratamento da dor aguda e crónica baseada apenas em artigos publicados.

Comentário

A efectividade da gabapentina na profilaxia da enxaqueca e no tratamento dos distúrbios bipolares, dor neuropática e dor nociceptiva é questionada neste estudo. A análise realizada pelos autores expõe fraquezas meto-

dológicas importantes num conjunto de ensaios clínicos patrocinados por empresas farmacêuticas e que podem ter enviesado – de forma favorável – os resultados de efectividade terapêutica da gabapentina nas indicações supracitadas.

(continua)



Neste estudo não se procura demonstrar a ineficácia de um fármaco, mas tão somente expor os erros metodológicos presentes – e dissimulados – nos ensaios clínicos patrocinados pela indústria farmacêutica.

Para além da questão analisada, este estudo sugere-nos mais cautela quando introduzimos modificações nas nossas prescrições terapêuticas com base em estudos científicos patrocinados pela indústria farmacêutica.

Este tipo de análise é raro, e foca uma área de conhecimento — metodologias de investigação — cujo domínio é restrito. Isto reflecte-se na forma e terminologia usada no artigo original que desencoraja a maioria dos leitores a uma leitura completa.

Luis Coentro

CS Beja

Assistente Convidado do Departamento
de Medicina Geral e Familiar da FCML

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Radley DC, Finkelstein SN, Stafford RS. Off-Label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med* 2006 May 8; 166 (9): 1021-6.
2. Center for Drug Evaluation and Research. Electronic Orange Book, 2003. Disponível em: <http://www.fda.gov/cder/ob> [acedido em 10/02/2010].
3. *Prontuário Terapêutico*. Lisboa: Infarmed; 2009.