

Autor: Milton Luiz Nascimento

Título: Conflito de interesses em congressos médicos brasileiros: uma análise dos resumos publicados em anais

Curso: Programa de Pós Graduação em Bioética

Defesa: 28/02/2019

Orientador: Cláudio Fortes Garcia Lorenzo

Palavra Chave em Português: Conflito de Interesse; Resumos de Reunião; Ética em Pesquisa; Bioética; Má Conduta Científica.

Palavra chave em língua estrangeira: Conflict of Interest; Meeting Abstracts; Ethics, Research; Bioethics; Scientific Misconduct.

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

MILTON LUIZ NASCIMENTO

CONFLITO DE INTERESSES EM CONGRESSOS MÉDICOS BRASILEIROS:
UMA ANÁLISE ÉTICA DOS RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS

BRASÍLIA-DF

2019

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOÉTICA

MILTON LUIZ NASCIMENTO

CONFLITO DE INTERESSES EM CONGRESSOS MÉDICOS BRASILEIROS:
UMA ANÁLISE ÉTICA DOS RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS

Trabalho apresentado como requisito para
obtenção de título de Mestre em Bioética
pelo Programa de Pós-Graduação em
Bioética da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Lorenzo

BRASÍLIA-DF

2019

NASCIMENTO, M.L. CONFLITO DE INTERESSES EM CONGRESSOS MÉDICOS BRASILEIROS: UMA ANÁLISE ÉTICA DOS RESUMOS PUBLICADOS EM ANAIS. 2019. 114 f. Dissertação de mestrado (Programa de Pós-graduação em Bioética) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília-DF.

Dissertação aprovada em 28/02/2019

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Volnei Garrafa
(Presidente)

Prof. Dr^a Aline Albuquerque Sant'Anna de Oliveira
(Avaliador interno)

Prof. Dr Fabiano Maluf
(Avaliador externo)

Prof. Dr^a Marianna Assunção Figueiredo Holanda
(Membro suplente)

Dedico este trabalho a minha família: minha mãe, Geralda, sempre disposta e persistete; a minha esposa, Ethiene, sempre companheira, amável e incentivadora; meu filho Davi com sua energia interminável; e meu irmão, Wilton pelo incentivo desde sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Cláudio Lorenzo por ter aceito o desafio de me orientar e propor do zero novos desafios em tão pouco tempo com a maior serenidade e confiança em minha dedicação.

Ao Prof. Dr. Volnei Garrafa, Coordenador do PPG Bioética/FS/UnB e da Cátedra UNESCO de Bioética/UnB, que desde a entrevista de seleção para a especialização em bioética, com sua cordialidade e respeito, veio ensinando a progredir no meio acadêmico.

Ao Prof. Dr. Mauro Niskier Sanchez que se disponibilizou gentilmente na realização dos cálculos estatísticos da dissertação.

Aos Professores do PPG Bioética/UnB e da especialização em Bioética da Cátedra UNESCO pelo aprendizado acumulado que direta e indiretamente despertaram o desejo de continuar nesta jornada chamada Bioética que venho me dedicando.

Aos professores membros da banca Aline Albuquerque Sant'Anna de Oliveira, Fabiano Maluf e Marianna Assunção Figueiredo Holanda por terem aceitado o convite.

Aos colegas de PPG Bioética/UnB e da especialização, em especial ao Nilceu José Oliveira por sua atenção quanto colega e representante dos estudantes.

*“Remar é rebustecer o organismo, criar energias sãs, tornando o corpo esbelto
o caráter firme e a alma nobre”.*
(Olavo Bilac)

RESUMO

O estudo propôs a investigação de conflito de interesse em congressos brasileiros de cinco especialidades médicas, a partir do estudo dos ensaios clínicos publicados em seus anais. O trabalho é de natureza documental, que utilizou anais de congressos brasileiros de especialidades médicas, nos quais foram selecionados resumos de ensaios clínicos para medicamentos. Foi constatado que a quase a metade dos resumos não tinha o auto relato de conflito de interesse e cerca de 45% desses autores foram encontrados em conflito de interesse não declarado nos resumos. A grande maioria dos resumos que têm conflito de interesse, seja declarado ou oculto, apresentam desfechos favoráveis ao estudo quando há conflito de interesse com o laboratório dono da patente do medicamento. Um quarto dos resumos teve relato do uso de placebo como comparador. Os resultados trazem evidências de que existe um sub relato de conflitos de interesses por parte dos autores dos resumos investigados e quando indentificado o conflito é possível notar uma grande quantidade de desfechos favoráveis. Demonstra que essas informações em conjunto leva a conclusão que os estudos tem direcionamento favorável ao patrocinador com forte apelo comercial do medicamento.

Palavras-chave: Conflito de Interesse; Resumos de Reunião; Ética em Pesquisa; Bioética; Má Conduta Científica.

ABSTRACT

The study proposed the investigation of conflict of interest in Brazilian congresses of five medical specialties, from the study of clinical trials published in their annals. The work is documentary, using annals of Brazilian congresses of medical specialties, where abstracts of clinical trials for drugs were selected. It was found that almost half of the abstracts did not self-report of conflict of interest and about 45% of these authors were found in a conflict of interest not stated in the abstracts. The vast majority of abstracts that have a conflict of interest, whether declared or hidden, present favorable outcomes for the study when there is a conflict of interest with the laboratory that owns the drug patent. One quarter of the abstracts had reports of the use of placebo as a comparator. The results provide evidence that there is a sub-report of conflicts of interest on the part of the authors of the abstracts investigated and when identifying the conflict it is possible to notice a large number of favorable outcomes. It shows that this information in combination leads to the conclusion that the studies have a favorable direction to the sponsor with strong commercial appeal of the drug.

Keywords: Conflict of Interest; Meeting Abstracts; Ethics, Research; Bioethics; Scientific Misconduct.

LISTA DE FIGURAS

Gráfico 1 - Desfechos

Gráfico 2 – Estudos comparados com placebo

Gráfico 3 - Conflitos de interesses

Gráfico 4 – Categorização dos conflitos de interesses não declarados

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Classes terapêuticas das drogas dos ensaios clínicos

Tabela 2 – Desfechos e conflitos de interesses

Tabela 3 – Expressões de sucesso na conclusão

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária
CEP – Comitê de Ética em Pesquisa
CICIEN – Conflito de Interesse Científico
CID – Conflito de Interesse Declarado
CEFIN – Conflito de Interesse Financeiro
CINTRAB - Conflito de Interesse Trabalhista
CONEP – Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
CFM – Conselho Federal de Medicina
CNS – Conselho Nacional de Saúde
DUBDH - Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos
EMC - Educação Médica Continuada
FDA – Food and Drug Administration
Interfarma - Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa
NIH - National Institute for Health
NIHCM - National Institute for Health Care Management
PIB – Produto Interno Bruto
PL – Projeto de Lei
RDC - Resolução da Diretoria Colegiada
SIDA – Síndrome da Imunodeficiência Humana Adquirida
SUS – Sistema Único de Saúde
Unesco - Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura
OMS – Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	17
2.1 GERAL.....	17
2.2 ESPECÍFICOS	17
3. REVISÃO DA LITERATURA E REFERENCIAL TEÓRICO	18
3.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA	18
3.2 CONFLITO DE INTERESSE.....	34
3.3 ÉTICA DA PESQUISA COMO RAMO DA BIÓETICA	40
4. MÉTODOS.....	51
5. RESULTADO	54
6. DISCUSSÃO	64
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
REFERÊNCIAS	78
APÊNDICE A – ENSAIOS CLÍNICOS EM CONGRESSOS MÉDICOS: UM ESTUDO SOBRE CONFLITO DE INTERESSES.....	89

1. INTRODUÇÃO

As empresas farmacêuticas estão entre as atividades comerciais mais lucrativas do mundo, com desenvolvimento e produção de medicamentos (1,2). O mundo todo consome seus produtos que servem para diversas doenças. Concentram seus investimentos na produção de medicamentos para doenças crônicas, que contam com pacientes fixos e são consumidores a longo prazo, o que colabora para elevar a lucratividade ano após ano e na inserção de novos medicamentos para tratamento das mesmas doenças (3).

Esta tendência adotada pelos laboratórios farmacêuticos vem sendo questionada, pois vem refletindo diretamente no padrão de produção dos medicamentos adotados pelos laboratórios farmacêuticos. Os nichos das doenças crônicas-degenerativas são os preferido na produção de medicamentos e das renovações de patentes. Esse nicho afeta também a produção de medicamentos das doenças consideradas negligenciadas que são frequentes em países em desenvolvimento. Os laboratórios farmacêuticos com forte visão de lucro, não investem no desenvolvimento de medicamentos para estas doenças pelo fato de afetarem populações de países em desenvolvimento, logo para eles não é atraente a produção de medicamentos que não terá retorno lucrativo a longo prazo.

O interesse da indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos vem acompanhado de diversas práticas, entre elas a manutenção de patentes de seus medicamentos que são sucesso de vendas (4,5). E para isso fazem pequenas modificações, garantindo o monopólio de vendas com meras imitações.

Essa constante tentativa dos laboratórios farmacêuticos de manterem seus lucros vem acompanhada de um massivo financiamento em novas pesquisas clínicas de seus produtos, aumentando a quantidade de estudos muito maior do que pesquisas independentes. Esse fato vem causando desconfiança nos ensaios clínicos patrocinados que frequentemente tem desfechos favoráveis às drogas que pertencem ao laboratório financiador da pesquisas (5).

Todo esse processo de inserir novos medicamentos no mercado vem apoiado pelo *marketing* que está presente desde o desenvolvimento da droga

até o pós venda. Mesmo antes de chegarem ao mercado essas novas drogas são bombardeadas até atingirem o convencimento médico que são mesmo eficazes. E para isso a escrita e publicação de artigos em revistas de grande impacto são necessários para alcançar esse objetivo inicial de chegar ao maior número de profissionais, os quais de terão em mãos os desfechos favoráveis que foram cuidadosamente inseridos nas conclusões desses artigos por escritores contratados pelos laboratórios farmacêuticos donos da droga (6).

Além de publicações de artigos como meio de informação massiva de suas drogas os laboratórios farmacêuticos atingem um grande número de médicos especialistas em atividades realizadas pelas associações médicas que realizam congressos médicos em suas especialidades. É nesse momento que os laboratórios implantam seus palestrantes, seus estudos em forma de comunicação científica e apresentam à comunidade médica suas vantagens. Além dos laboratórios estarem infiltrados como apoiadores financeiros diretos dos eventos e com espaço em pequenas reuniões específicas voltadas para os seus produtos que levam inclusive o nome do laboratório em simpósios satélites.

Após implantar o convencimento na comunidade médica o *marketing* passa a implementar sua divulgação junto aos médicos com constantes visitas de representantes nos consultórios, levando amostras grátis e convites para participar de reuniões de apresentação dessas drogas em jantares que tem apoio do laboratório (4). Além de oferecerem inscrições em congressos médicos, hospedagens em troca de prescrições de suas drogas (7).

Os laboratórios farmacêuticos não se limitam a influenciar somente profissionais de saúde. Os laboratórios também tem grande atuação do seu *marketing* junto as associações de pacientes crônicos. Atuam de forma a apoiarem ações judiciais que obrigam o Estado pagarem tratamentos que não estão disponíveis no sistema de saúde pública, nos quais esses laboratórios são os únicos fabricantes (8).

Para tudo isso acontecer os laboratórios farmacêuticos contam com uma enorme rede de conflitos de interesses, que rodeiam pesquisadores, associações médicas e de pacientes e médicos. Injetam dinheiro em todas essas áreas com a intenção de verem seus produtos como destaque nas publicações de revistas científicas, nos congressos, nas prescrições médicas e

nas reivindicações dos pacientes, e assim terem o retorno de seu *marketing* em forma de lucros.

O estudo concentrou-se no conflito de interesses nas comunicações científicas em congressos de especialidades médicas. Investiga a presença de patrocinadores com apoio direto ao congresso e nas apresentações em forma de resumos que foram publicados em seus respectivos anais. Busca a auto declaração do conflito de interesses, e quando não declarado busca uma possível ocultação do conflito e correlaciona ao desfecho do ensaios apresentados.

2. OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Investigar a existência e natureza dos conflitos de interesses envolvendo médicos com indústria farmacêutica a partir dos resumos dos ensaios de medicamentos publicados em anais de congressos brasileiros de especialidades médicas.

2.2 ESPECÍFICOS

- Analisar a proporção de resultados favoráveis às drogas testes nos ensaios clínicos relacionando com a presença de conflitos de interesses;
- Investigar a presença da indústria farmacêutica detentora das patentes das drogas estudadas como patrocinadora do congresso em que os ensaios foram publicados;
- Investigar a existência de relações que caracterizem conflito de interesses entre um ou mais autores dos ensaios publicados com a indústria farmacêutica detentora da patente;
- Comparar os achados descritos acima para com as drogas com e sem genérico no mercado.

3. REVISÃO DA LITERATURA E REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 INDÚSTRIA FARMACÊUTICA

A indústria farmacêutica é uma das formas de empreendimento que mais tem retorno lucrativo nas atividades industriais em todo mundo, sua força está atrelada às vendas de suas drogas. Os lucros das empresas farmacêuticas variaram em torno de 10% a 42% em 2013 no mundo, bem à frente de instituições bancárias que variaram de 5% a 29% que têm, nitidamente, o propósito lucrativo aflorado (1). No *ranking* das dez indústrias mais lucrativas, as farmacêuticas tiveram maior previsão de lucratividade no ano de 2016. Os números evidenciam que a indústria farmacêutica tem trabalhado para que o retorno financeiro seja elevado, explorando as necessidades das pessoas que dependem de seus medicamentos para se manterem vivas (2).

A empresa de consultoria Evaluate, em seu relatório *World Preview 2018, Outlook to 2024*, estima faturamento mundial das empresas farmacêuticas, para o ano de 2024, de US \$ 1,2 trilhão, incluindo as novas drogas que devem entrar no mercado, com aumento anual de 6% entre 2018 e 2024, em suas vendas (9). No Brasil a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), responsável pela regularização, aprovação e comercialização de drogas no país expôs, em seu Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017, que as vendas totalizaram mais de R\$ 69,5 bilhões. Um aumento de 9,4% em relação ao ano de 2016 e os medicamentos novos corresponderam a mais de R\$ 26,5 bilhões de lucro para os laboratórios farmacêuticos (10). Esses dados revelam que o faturamento das empresas farmacêuticas no Brasil tem, a cada ano, maior lucratividade, acompanhando a tendência mundial.

Esse volumoso crescimento econômico está atrelado a um arriscado aumento da quantidade de pessoas que fazem parte de um enorme exército de voluntários, que arriscam suas vidas em experimentos realizados pela indústria farmacêutica em busca dessas drogas que os manterão no topo do mercado mundial (11). E para isso Petryna (2011) afirma que as empresas farmacêuticas invadem países pobres com esses ensaios em que o sistema de

saúde está em calamidade, as pessoas estão desesperadas e aceitam participar de experimentos clínicos por atendimento médico também experimental (11).

A invasão das empresas farmacêuticas transnacionais na América Latina, África e Ásia cumprem uma das estratégias que exploram a população que já se encontram vulneráveis pelas condições em que vivem, e essa ação é facilitada pelas frágeis resoluções éticas que deveriam protegê-las quando submetidas a pesquisas clínicas com protocolos inadequados para a realidade dos países desses continentes (12). Albuquerque (2013), ainda, denuncia que essa prática tem a intenção de implantar padrões diferenciados de pesquisas, realizadas pelas indústrias sediadas em países ricos, no território dos países em desenvolvimento, com clara intenção de enfraquecer as resoluções implantadas nesses continentes (12).

O estudo de Glickman e McHutchison (2009) demonstra o quão é preocupante a globalização da pesquisa clínica (13) que na verdade globaliza práticas, mas não globaliza direitos e proteção dos participantes. Os autores analisaram 509 ensaios clínicos realizados pela indústria farmacêutica dos Estados Unidos entre 1995 e 2005, em que 157 pesquisas foram realizadas fora do continente americano, predominando em países em desenvolvimento. Destacaram que, em nenhum dos ensaios, havia relevância para os países hospedeiros, já que não são doenças prevalentes neles, demonstrando claro desinteresse da indústria em atender as demandas da carga de doenças desses países, onde esta recruta voluntários para realizarem seus estudos voltados para a população de países ricos (13).

A produção de medicamentos pela indústria farmacêutica tem recebido diversas críticas, principalmente em relação às patentes. O Jornal *The Economist* (14) chama a atenção para uma tática que a indústria vem adotando para privilegiar a renovação de patentes com o mínimo de modificação nas moléculas para assegurar menor risco financeiro, em vez de investir em drogas realmente novas. O jornal aponta que essa relação estreita entre médicos e executivos financeiros da indústria farmacêutica, uma “promiscuidade” no mundo industrial (14).

A indústria farmacêutica depende de suas inovações para terem seus lucros constantes, seja de drogas novas ou supostos melhoramentos das

antigas. O maior faturamento das empresas farmacêuticas se concentra no monopólio da venda de suas drogas. Quando o prazo da patente chega ao fim, entra no jogo os medicamentos genéricos na competição dos preços. Na revisão sistemática realizada por Vondeling e colaboradores (2018) demonstra que após a expiração da patente das drogas, os medicamentos genéricos podem custar até 66% menos que o medicamento de marca, nos primeiros cinco anos após ter entrado no mercado (15). Os laboratórios farmacêuticos têm em média 20 anos para explorar a droga que desenvolveram e justificam terem pouco tempo para explorar a lucratividade de suas drogas ao gastar pelo menos 10 anos da patente no desenvolvimento destas (1).

Conservar a propriedade intelectual faz parte da competitividade do mercado que cada vez fica mais acirrado entre as empresas farmacêuticas e, por meio das patentes das drogas, os laboratórios maximizam seus lucros (16). Badcott (2016) esclarece que patente tem função fundamental no livre mercado e no sistema capitalista, a patente é concedida pelo governo que impede outros interessados de produzir e vender a invenção sem a autorização do proprietário (16).

E, para evitar perdas financeiras dos seus medicamentos de maior sucesso, as empresas farmacêuticas modificam algumas características da droga com o objetivo de prolongar o monopólio da patente, não passando de *retalhos de drogas* e imitação de drogas antigas, quando não os laboratórios conseguem esticar o seu uso exclusivo mudam desde a cor da pílula, combinando-as com medicamentos já existentes, uso diferenciado e dosagens (4).

Goldacre (2013, p.120) reforça que esses medicamentos que são mera imitações de medicamentos já existentes no mercado constituem uma forma de manterem o lucro sem precisar investir em inovação: “*infelizmente realizam-se muitos ensaios sobre medicamentos que são simples cópias de produtos de outras empresas, constituindo por conseguinte, uma inovação concebida apenas para dar dinheiro a um fabricante de medicamentos, em vez de um avanço significativo para os doentes*” (5).

Temos o exemplo desse prolongamento de patentes com o princípio ativo fluoxetina que foi atribuído a outras doenças conforme a necessidade da extensão de sua patente, sendo em 1987 como medicamento para tratamento

da depressão, em 1994 foi patenteado para pacientes com transtorno obsessivo compulsivo, na sequência, em 1996 para tratamento de bulimia, em 1999 para depressão geriátria, lucrando no ano de 2000 o equivalente a 2,6 bilhões de dólares (4). Em 2007 foi direcionado para tensão pré-menstrual severa, prolongando mais uma vez a patente em função dos lucros do laboratório (6). Exemplo de modificação de apresentação para estender a patente foi o omeprazol, na década de 1990, o medicamento mais vendido do mundo, e, para manter sua exclusividade de vendas, o laboratório lançou sua versão em pastilha, impedindo, assim, a comercialização dos genéricos que tinham preços mais baixos na versão em cápsula (6).

Com base nesse interesse das empresas farmacêuticas, questiona-se se, realmente, a busca de avanço científico por meio de pesquisas está caminhando em direção a benefícios para a sociedade. Santana e Leite (2016) apontam que o desenvolvimento de novas drogas leva à produção dos medicamentos voltados para o consumo de um lucrativo mercado previamente definido pelos patrocinadores, sem levar em consideração as necessidades da saúde pública, sendo o financiamento privado os responsáveis por mais da metade das pesquisas (3). O que influencia, diretamente, as pesquisas em doenças raras e tropicais.

As doenças raras impactam, pela quantidade pequena de pacientes que estas acometem, diretamente os ganhos financeiros baixos (17) As doenças tropicais atingem 1 bilhão de pessoas em 149 países, principalmente nos continentes da América Latina, Ásia e África (1). Nem por isso, os laboratórios farmacêuticos despertam o interesse em desenvolver medicamentos para combatê-las, em virtude de serem doenças tipicamente encontradas em países pobres, o que prova que os laboratórios farmacêuticos estão voltados para o lucro quando sua metodologia de pesquisa e desenvolvimento desconsideram essas doenças, negligenciadas pelas prioridades de doenças globais (18).

O estudo de Chirac e Torreele de 2006 apontou que, em 30 anos (1975 a 2004), 1.556 novos medicamentos foram patenteados e somente 21 foram direcionados para doenças negligenciadas. Destes oito foram direcionados para malária e três para tuberculose, representando, apenas, 1% em 30 anos (19).

Isto evidencia a priorização da indústria farmacêutica por estudos que não atendem às demandas de saúde pública, e sim o atendimento ao mercado mundial em prejuízo dos sujeitos utilizados nas pesquisas nos países em desenvolvimento (20).

O relatório da Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2002 gap 10/90 demonstra que 90% dos estudos de medicamentos eram voltados para 10% da carga de morbidade da população de todo o mundo, revelando que o nicho adotado é o de interesse da indústria farmacêutica (21).

O nicho adotado pela indústria farmacêutica difere das necessidades sanitárias, priorizando medicamentos mais lucrativos listada no artigo da autora Urquhart na revista *Nature – Top drugs and companies by sales in 2017*, em que as dez drogas mais vendidas renderam US\$ 75,3 bilhões. Seis dessas drogas são anticorpos monoclonais que somaram em vendas US\$ 52 bilhões (22).

Essas drogas desenvolvidas são provenientes do interesse do financiamento privado das indústrias farmacêuticas que têm como motivação a maior retorno financeiro, refletindo, diretamente, na independência das ações dos pesquisadores. Ao contrário do financiamento público voltado para as necessidades mais urgentes da sociedade. Estudos demonstram que há tendência em investir em anti-inflamatórios que têm condições crônicas de doenças como diabetes, hipertensão, pois esses medicamentos têm mercado certo em relação às vendas e são drogas que serão utilizadas por pacientes por muitos anos ou até o fim da vida.

Visto que essas doenças têm tratamento bem estabelecido, esse investimento em pesquisas dessas drogas não constituem uma necessidade imediata do interesse público, e sim a manutenção dos lucros do interesse da indústria farmacêutica, em que, constantemente, os medicamentos são reinventados sobre a mesma matriz de moléculas que já estão sob sua patente. As empresas farmacêuticas nesse caso deixam de atender a demandas de toda uma sociedade em favor de uma atividade lucrativa.

Marcia Angell, em seu livro *A verdade sobre laboratórios farmacêuticos*, de 2003, aponta um estudo que analisou 415 medicamentos com registro de novos na *Food and Drug Administration (FDA)* entre os anos de 1998 a 2002, em que 68% eram moléculas de medicamentos já conhecidos que tiveram

poucas modificações. Em relação aos 32% que foram considerados um novo medicamento, apenas 14% poderiam ser considerados uma verdadeira inovação científica (4).

Relatório realizado pela *National Institute for Health Care Management* (NIHCM) em 2002, abrangendo os anos entre 1981 a 2001, demonstrou apenas 15% de pesquisas inovadoras. Esses estudos demonstram que não apenas o direcionamento da indústria farmacêutica em pesquisas clínicas é tendencioso pelo seu patrocínio, mas também coloca em risco a proteção dos participantes de pesquisa, demonstrando que, aproximadamente 85% dos estudos colocam em risco os sujeitos em função do lucro e não do verdadeiro avanço científico (23).

Independentemente de serem realizadas em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, as pesquisas científicas constituem tema mundialmente discutido. Tal alcance se deve ao século XVII, em que seu desenvolvimento foi expandido e causou mudanças diretamente no curso da história e na qualidade de vida. Para entender esse fenômeno mundial, em 2013, a China teve aumento de 12,4% em suas pesquisas, refletindo, diretamente, nos investimentos do ano de 2014 naquele país, que girou em torno de 2,09% de seu Produto Interno Bruto (PIB), destinado ao desenvolvimento de pesquisas (24).

Na mesma proporção que foram globalizadas, as pesquisas, surgem as preocupações das boas práticas relacionadas com as pesquisas científicas que são realizadas com experimentação humana. Os problemas éticos relacionados à pesquisa com seres humanos são temas persistentes da bioética (25).

As pesquisas científicas constituem o meio com que as empresas farmacêuticas têm de legitimar suas drogas (26). Durante todo esse processo científico, podem surgir vários problemas éticos que estão intimamente relacionados com as más condutas científicas envolvendo laboratórios farmacêuticos e cientistas, que juntos podem conduzir ensaios clínicos de forma desonesta em benefício somente do interesse da permanência no mercado de suas drogas a qualquer custo. Custo que compromete vidas de voluntários e consumidores finais dessas drogas, comprometendo a integridade científica.

Resnik (2016) conceitua a má conduta científica relacionando ao comportamento do pesquisador em desrespeitar os padrões éticos adotados pela comunidade científica na realização de pesquisas (27). O autor classifica em duas categorias suas motivações; a primeira por motivos intrínsecos (personalidade do pesquisador), a busca pelo reconhecimento perante a comunidade acadêmica e científica, as gratificações financeiras; e a segunda por motivos extrínsecos (imposições de patrocinadores de resultados favoráveis, a corrupção dentro das próprias instituições), falhas: na administração de políticas de conflito de interesses; nas políticas institucionais; e nos programas educacionais visando ao respeito pelos padrões éticos adotados internacionalmente em pesquisa (27).

A integridade da pesquisa científica envolve a boa convivência entre os cientistas e suas práticas. O Resnik (2014) destaca dois fundamentos que consistem em promover a credibilidade, colaboração no meio científico para atingir os objetivos da ciência e que os cientistas assumam o compromisso com a sociedade em devolver toda a confiança em forma de benefícios protegidos pela responsabilidade ética e moral de toda comunidade científica (28). Os cientistas têm, em seu íntimo, responsabilidade de proteger sua integridade científica que refletirá, diretamente, na credibilidade diante da sociedade que deposita nos cientistas a sua confiança no rigor, na qualidade e na transparência das evidências de seus estudos, conscientes de que qualquer desvio repercutirá em milhões de vidas (30).

Ao patrocinar estudos de suas drogas, as empresas farmacêuticas interferem, diretamente, em várias fases na condução das pesquisas biomédicas. Logo, o conflito de interesse faz-se presente desde o delineamento metodológico, com o propósito de que os testes das drogas sejam favoráveis desde o início da pesquisa (6). Ocultação de resultados negativos, contratação de escritores fantasmas para a publicação desses estudos favoráveis em periódicos médicos bem conceituados (6). A criação das drogas de imitação se passando por inovações para os laboratórios farmacêuticos manterem o direito da patente, oferecer apoio financeiro as associações de pacientes mediante a incentivos a judicialização das drogas (8).

E, para ter sucesso em seu empreendimento, Gøtzsche (2016) afirma que a indústria farmacêutica escolhe os pesquisadores que serão a sua mão

de obra, entregam pronta toda a metodologia e os protocolos de pesquisa para que sejam aplicados de forma que possam acompanhar de perto os resultados de seu investimento (6). E isso, segundo o autor, para interferir diretamente na discussão e nos resultados. Além de recrutarem pesquisadores que aceitem assumir o papel de autores fantasmas nas publicações desses estudos (6).

Para Sismondo (2016), a indústria farmacêutica inventa, esse tipo de artigo, visando à divulgação e à inserção comercial dos seus produtos, publicando em revistas de grande impacto, com sua opinião disfarçada, escrita por autores fantasmas que são substituídos por autores livres de suspeitas de conflito de interesses na apresentação de seus dados (31).

Goldacre (2013, p.345) chama a atenção para o alcance desses artigos escritos por encomenda pela indústria farmacêutica, esses artigos não são descartáveis, *“muitos estudos afetados pela escrita-fantasma serão encarados como canônicos, serão amplamente citados, e os seus conteúdos serão usados para fundamentar a prática nos próximos cinco, dez ou quinze anos”* dando a entender que estamos vulneráveis a essas publicações por anos e com potenciais riscos pela sua disseminação pela comunidade médica (5).

As pesquisas científicas que recebem apoio financeiro da indústria farmacêutica tendem a ter com maior frequência resultados favoráveis à droga que estão testando em comparação a testes realizados em ensaios clínicos independentes (5).

Bourgeois e colaboradores (2010) em seus estudos, analisaram cinco classes de medicamentos, dos mais comercializados, distribuídos em 500 estudos clínicos. Destes, 85% foram financiados pela indústria farmacêutica, e eram favoráveis aos testes realizados com as drogas. Em comparação aos estudos independentes, sem financiamento da indústria, essas drogas estudadas tiveram 50% de resultados favoráveis (32).

Quando o estudo patrocinado pela indústria farmacêutica foi relacionado a apenas a um grupo de medicamento, o resultado foi mais espantoso. No estudo de Bero e colaboradores (2007), foram analisados 192 ensaios clínicos relativos a medicamentos usados para diminuir o colesterol, as estatinas (33). Constatou-se que os estudos que foram patrocinados pela indústria farmacêutica eram favoráveis à droga estudada cerca de 20 vezes mais do que em comparação a estudos independentes (33).

Lexchin (2003) e Bekelman e colaboradores (2003) elaboraram estudos de revisão sistemática que tinham como desfecho favoráveis as drogas testadas, patrocinadas pela indústria farmacêutica. Os dois estudos constataram que esse tipo de estudo tem quatro vezes mais possibilidade de ter resultados favoráveis à droga estudada (34, 35).

Esse investimento guiado por desfecho favorável gera viés nas pesquisas patrocinadas, em que o conflito de interesse age, constantemente, na busca por resultados positivos da droga ao ponto de manipular os resultados. Essa simulação escondem possíveis efeitos adversos que prejudicarão, diretamente, a saúde dos participantes do estudo, fabricando resultados artificialmente perfeitos (36). Perry (2018) ressalta que as empresas farmacêuticas são especialistas em criar resultados favoráveis, têm como objetivo manter o lucro de seus acionistas, em consequência, suas ações sofrem restrições morais internas, e as organizações sem fins lucrativos têm a obrigação de responsabilizar-se por resultados prudentes, sujeitos à regulação de autoridades ao logo de seu processo (37).

Um importante trabalho realizado por Begley e Ellis (2012) publicado na Nature tentou replicar 53 estudos pré-clínicos em laboratório, para promissores alvos de tratamento de câncer (38). Os autores descobriram que cerca de 47 (88%) dos estudos não foram possíveis de serem replicados, causando espanto até mesmo para a comunidade científica, já que um dos critérios para se considerar uma pesquisa seja científica refere-se à possibilidade de ser replicada por outros pesquisadores (38).

Há, necessariamente, urgência de que a indústria farmacêutica dê livre acesso a pesquisadores independentes aos dados brutos das pesquisas bem como os ensaios clínicos que foram desfavoráveis às drogas. Somente por meio da disponibilização desses dados é possível ter certeza da segurança e eficiência dessas drogas, que constitui uma forma de responsabilidade social que a indústria deve assumir. Na realidade as empresas farmacêuticas não dão acesso livre aos seus dados com receio de comprometer seus lucros, alegam, assim, aos pesquisadores independentes, que a não disponibilidade tem relação com o segredo industrial que, inclusive, é protegido pelos regulamentos estatais, favorecendo a ocultação desses dados que serviriam para constatar, por meios independentes, sua segurança e eficiência (5, 6).

Esse segredo industrial vem acompanhado de uma patente que impede desde cedo o conhecimento ao certo de como o estudo está sendo desenvolvido. Muitas empresas farmacêuticas iniciam o processo de patente muito antes que se iniciem os ensaios clínicos, impedindo, assim, que estudos independentes tenham acesso e possam reproduzir os estudos patrocinados.

Os laboratórios utilizam de publicações em revistas científicas reconhecidas para lançar e firmar conceitos expressivos redigidos por seus escritores fantasmas, promovendo suas drogas que foram construídas, cuidadosamente, para que seu resultado fosse favorável e, assim, validar a sua indicação de prescrição médica por meio de publicações nos periódicos médicos (39). Dessa forma, a indústria farmacêutica detém enorme repositório de informações sobre drogas para a classe médica (40).

Segundo Miguelote e Camargo Jr. (2010), essas revistas passam a ser um meio de *marketing* “*revestido de conhecimento científico*” como um “*argumento estratégico*” para o lançamento dessas drogas (26). Sismondo (2016) aponta que o propósito de esconder a verdadeira autoria e os reais conflitos de interesses que se tornam grave ameaça para a proteção do paciente e para o progresso da ciência (31).

Soares e Deprá (2012) ressaltam relação muito próxima entre laboratórios farmacêuticos e os representantes das associações de pacientes portadores de doenças crônicas por meio de “doações” financeiras. Esse dinheiro pode abalar, diretamente, a imparcialidade dessas associações (8). Os autores lembram que muitos pacientes dessas associações dependem das drogas vendidas por esses laboratórios que se aproximam com a oferta de suporte financeiro e na verdade buscam atender a seus interesses comerciais por meio de incentivos à judicialização de drogas vendidas pelos laboratórios (8).

Goldacre (2013, p. 266) alerta que as empresas farmacêuticas utilizam desses grupos de doentes para passar uma “*imagem de generosidade e de responsabilidade social, como qualquer outra empresa*” (5). O autor ainda chama a atenção para que essa aparente ajuda dos laboratórios farmacêuticos “*assegura uma grande dose de lealdade*” desses grupos de pacientes (5).

No Brasil, esses grupos de pacientes reivindicam essas drogas induzidos pelos laboratórios farmacêuticos que, em sua maioria, não são

padronizadas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), drogas de última geração que não tiveram comprovada sua segurança e eficácia, pois não tiveram seus registros autorizados pela ANVISA.

Essas más práticas na ciência vêm acompanhadas de uma ferrenha busca pelo monopólio e exploração comercial de drogas. Contaminam não apenas o meio acadêmico, científico e as instituições financiadoras. Além disso, lesam a sociedade, demonstrando o quão estamos vulneráveis aos danos decorrentes desse tipo de progresso científico a custo de vidas de voluntários. Toda essa influência gerada pelo apoio financeiro da indústria farmacêutica constitui ameaça para a integridade científica, quando o apelo comercial predomina, é possível influenciar pessoas e manipular resultados (16).

O *marketing* desenvolvido pelos laboratórios farmacêuticos ultrapassa os simples anúncios em mídias de televisão, jornal e revista. Tem o alcance mais agressivo direcionado aos médicos disfarçados em publicação de artigos científicos em periódicos médicos, em congressos médicos e eventos de educação continuada e com representantes entregando amostras grátis em consultórios médicos e replicando informações das drogas do laboratório. Com o intuito de elevar as vendas de seus produtos com a fidelização de médicos e como consequência corromper as decisões clínicas dos prescritores (41).

A despesa com o marketing, segundo Gøtzsche (2016, p.88), atualmente:

Excede 1 bilhão de dólares por ano nos EUA; há um vendedor para cada médico que trabalha em consultório, e 12% de uma amostra aleatória de médicos tinha recebido incentivos financeiros para participar de estudos. Você e eu pagamos tudo isso por meio de nossos impostos. Não apenas pagamos pelo marketing extravagante, mas também pelo reembolso dos medicamentos, pois são tão caros que as pessoas não conseguem pagar por eles. Gøtzsche (2016, p.88) (6).

Marcia Angell (2006; 2008) aponta uma relação muito próxima de médicos com os laboratórios farmacêuticos (4, 7). A autora denuncia que

representantes dos laboratórios promovem suas drogas nos consultórios médicos, oferecem brindes em troca de prescrições, distribuem amostras grátis que ajudam a disseminar sua utilização, convidam para reuniões com direito a jantares em restaurantes caros, acompanhados por especialistas que palestram sobre a prescrição de medicamentos (4, 7). A autora salienta que os laboratórios farmacêuticos patrocinam congressos em cidades turísticas, oferecem inscrições com direito à ida e volta sem custos, hospedagem em *resorts*, disponibilizam algumas horas de lazer. Recompensam os médicos mais dedicados com cargos de consultores, palestrantes em congressos financiados para as indústrias farmacêuticas, oferecem autorias fantasmas de artigos científicos escritos pelas próprias empresas farmacêuticas (4).

A empresa quer que o médico receite o seu produto, e fará tudo o que pode para que isso aconteça. Pode mascarar as suas intenções chamando-lhe «sensibilizar para o nosso produto» ou «ajudar os médicos a tomar decisões», mas o que quer, na realidade, é vender (Goldacre, 2013. p.245) (5).

A indústria farmacêutica, com o seu massivo apoio financeiro, influencia, entre outros, os congressos médicos, implantando o convencimento da prática clínica para a prescrição de medicamentos dos apoiadores do evento (42). Para Mintzes e colaboradores (2018), o patrocínio de eventos médicos relacionados com educação médica vem carregado de instrução disfarçada de comercialização com o alcance de centenas de médicos e estudantes, o que pode repercutir na prática cotidiana destes (43).

Essa influência alcançada pelo apoio financeiro expõe a preocupação da necessidade da declaração de conflito de interesses não somente de palestrantes, mas também de apresentações de resumos seja no formato de pôster ou apresentação oral, em que são apresentados ensaios clínicos.

As associações médicas que organizam os congressos são reconhecidas não somente pelos profissionais que as representam, têm o alcance do seu respeito na sociedade, nas instituições públicas e privadas, em decorrência de suas recomendações que influenciam, diretamente, na saúde pública.

Esse poder de influenciar é cobiçado pela indústria farmacêutica com o intuito de comercializar seus produtos. Para isso ela seduz com patrocínio já que as associações se mantêm somente pelas contribuições anuais de seus membros que não são suficientes para realizar eventos com o mesmo aparato. Diante dessa inconsistência financeira, a indústria farmacêutica se dispõe a patrocinar os congressos organizados por elas (44).

Os congressos são como grandes fóruns com intensa troca de informações e divulgação dos avanços científicos entre especialistas e estudantes, estruturados basicamente em sessões científicas, *workshops*, simpósios satélites e cursos que contam com um ampla programação de atualização (45). Sahm (2016) denuncia que essa atualização, proposta por esses eventos patrocinados pelas empresas farmacêuticas, é direcionada para atender à demanda de seus novos produtos que estão à venda no mercado (46). Por outro lado, os simpósios acadêmicos que não contam com esse patrocínio têm abordagem de temas diversos em sua programação de atualização.

Schofferman (2011) aponta os congressos médicos realizados por associações médicas são como um terreno fértil para o *marketing* dos laboratórios com potencial de influenciar crenças e comportamentos. Investem em salão de exposição com quiosques que exibem nomes e logotipos das empresas, expondo, repetidamente, os patrocinadores durante a reunião, palestras e exposições de pôsteres (42). Segundo o autor, a indústria farmacêutica patrocina até 60% dos custos de Educação Médica Continuada (EMC) nos Estados Unidos. Basta uma visita descomprometida a um congresso médico para notar o quanto esses eventos são dependentes da propaganda dos laboratórios farmacêuticos (42).

O forte investimento em patrocínio de congressos médicos tem por trás a intenção de interferir no conteúdo educacional, sua influência é atingida quando conseguem influenciar as prescrições dos médicos que participam do congresso (47). Com essa prática, a indústria farmacêutica induz, negativamente, a atividade médica (48). Domingos Neto e colaboradores (2016) assinalam que os laboratórios farmacêuticos recrutam pesquisadores, especialistas e professores de grande prestígio que transmitam confiança nas apresentações de suas drogas nos eventos médicos (49). Sahm (2016)

salienta que as empresas farmacêuticas, quando contratam pesquisadores, professores renomados para apresentar seus produtos, estes são influenciados a conduzir o favorecimento dos estudos apoiados pela empresa farmacêutica, por meio da apresentação de seus conteúdos ministrados em congressos, universidades e cursos (46).

Para Sahm (2016) a atuação na área das ciências constantemente é “bombardeada” por novos conhecimentos, inovações que são comercializadas, tanto em dispositivos médicos como drogas, e, para acompanhar esse desenvolvimento, atualizações rotineiras dos profissionais, para que se qualifiquem, são necessárias (46). O autor salienta que essa constante necessidade de capacitação é cultural na ciência e essa exigência constitui terreno fértil e lucrativo para a indústria farmacêutica na comercialização de seus produtos em forma de influência para a promoção de educação médica continuada. Segundo o autor, os médicos devem, no decorrer de sua vida profissional, atualizar-se em função de sua prática, entre outras no diagnóstico e prescrições de medicamentos que são produtos dispendiosos tanto para o paciente como para instituições públicas e privadas (46).

Sahm (2016) destaca que um dos meios de divulgar os estudos realizados é a apresentação de seus resultados nos congressos médicos (46). O autor faz uma conexão entre conflito de interesses, educação médica continuada quando relacionado a pesquisas médicas e, para isso, cita algumas repercussões negativas que podem estar presentes nas apresentações, quando o patrocínio do laboratório farmacêutico contrata autores fantasmas que produzem os textos tendenciosos da droga da empresa farmacêutica, que serão apresentadas nos congressos médicos por palestrantes de conceituada reputação aparentando independência (46). Para isso o autor chama a atenção do grande problema ético da comercialização de produtos farmacêuticos em forma de apresentações em eventos de educação médica continuada que ameaça à integridade das pesquisas médicas (46).

Xie e Cong (2016) destacam que esse tipo de educação continuada, quando apoiada pela indústria farmacêutica, tem um formato de apresentação voltado a experiências em vez das evidências dos dados científicos, contando com a ajuda de palestrantes que formulam suas apresentações em defesa do produto da empresa (41).

Para Sismondo (2016), o emprego de autores fantasmas tem o propósito de servir aos interesses dos laboratórios farmacêuticos instruído pela equipe de *marketing* (31). O autor também salienta que os laboratórios farmacêuticos investem em publicações de artigos fantasmas que, além de estarem disponíveis para os médicos lerem seus resultados, os mesmos artigos servem aos representantes de medicamentos juntamente aos consultórios médicos, em que os representantes usam os artigos publicados como referencial atualizado e de impacto na literatura médica com o intuito de legitimar sua abordagem (31). Esses estudos, segundo o mesmo autor, representam o locus no qual o conflito de interesses se torna presente ao dar ênfase a alguns dados mais relevantes, os que facilitam a comercialização. Além disso, descarta os estudos que não favorecem os laboratórios farmacêuticos, colocando em riscos à saúde dos indivíduos que utilizarão os medicamentos (31).

Uma reflexão maior do autor na influência do *marketing* nas publicações científicas não constitui somente o alcance desses riscos aos pacientes (31). Segundo o autor, é necessária a experimentação humana nos ensaios clínicos, e, na verdade, o estudo está impregnado pelo marketing em favor do lucro desde o início deste, muito mais do que a necessidade do conhecimento em favor da sociedade (31).

Vários documentos internacionais (Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos, Código de Nuremberg, a Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais de Ética para Pesquisa Biomédica Envolvendo Assuntos Humanos) com suas diretrizes, enfatizam o compromisso de justificar os riscos envolvidos no estudo e a obrigatoriedade de gerar conhecimento, mas, quando esses estudos são amparados pela força do *marketing*, eles deixam de cumprir as diretrizes éticas desses e outros documentos. Sismondo (2016) destaca que esses estudos, embora sejam realizados com aprovação de comitês de ética, ocultam os reais interesses guiados pelo *marketing*, colocando em risco a saúde e as vidas dos “colaboradores” das pesquisas (31).

Os problemas éticos envolvendo a produção de medicamentos não está restrito as ameaças à integridade dos dados reportados. Sua repercussão atinge diretamente a segurança dos pacientes.

Há exemplos de escândalos que prejudicaram os pacientes como o de Tuskegee, no qual negros em condições de pobreza foram usados para

estudar a história natural da sífilis sendo privados de tratamento, o caso ocorreu entre 1932 e 1972 no Alabama (50). O de Willowbrook, em que crianças deficientes mentais foram usadas para testes de uma vacina contra hepatite B, ocorrido entre as décadas de 1950 a 1970 em Nova York, (51); a inoculação de células cancerígenas em idosos em 1963 no Hospital Israelita de Doenças Cônicas em Nova York (52); e uma série de 18 estudos sobre a transmissão vertical pela Síndrome da Imuno Deficiência Adquirida (SIDA) em 17.000 mulheres grávidas ocorrido na África, Haiti, Uganda, Tailândia, República Dominicana e nos Estados Unidos. Nos países pobres foi comparado a nova droga com o placebo em 15 ensaios enquanto nos Estados Unidos apenas dois ensaios realizados a comparação da nova droga foi com o padrão ouro disponível (zidovudina), estudo ocorreu em 1994 com o apoio *National Institute of Health* dos Estados Unidos (20).

A globalização dos ensaios clínicos é outro fator que atinge diretamente a segurança dos indivíduos. O patrocínio de laboratórios farmacêuticos a ensaios clínicos ultrapassaram as fronteiras e colocam na rota países pobres no recrutamento de pacientes (53). Interferem diretamente na integridade física destes participantes, desconsiderando a influência dos contextos locais, como: a diversidade do desenvolvimento socioeconômico, culturais e políticos que influenciam categoricamente as relações desses países com pesquisa biomédica internacional (54), na segurança dos pacientes, usando protocolos padronizados ao realizarem suas pesquisas (53).

Tais problemas põe em risco a segurança dos voluntários/pacientes de países em desenvolvimento. Os autores destacam mecanismos que aliado as realidades locais são essenciais para segurança destes indivíduos como: a seleção adequada destes sujeitos de pesquisa; acompanhamento clínico dos participantes; comunicação eficaz; e o controle social (53).

Diante dessas diferenças apontadas os autores reconhecem a dificuldade de adequar esses fatores ao respeito pelos direitos dos indivíduos, mas as mesmas não podem ser invocadas para justificar a redução dos direitos individuais.

3.2 CONFLITO DE INTERESSE

Rotondo (2008) define conflito de interesses como a circunstância em que o indivíduo é convencido a agir com objetivo contrário à sua conduta assumida perante a sociedade, decidindo pelo que julga vantajoso conforme seu interesse pessoal (55). Para Davis (2015), o conflito somente se concretiza quando se tem um *relacionamento* entre indivíduos, corporações ou entidades decisórias no qual um deles tem o poder de *julgar* e, ao mesmo tempo, tem *interesse* que pode impedir um julgamento imparcial (56). O conflito de interesses deve ser contextualizado com a obrigação moral que envolve pesquisadores, organizações médicas e a indústria patrocinadora (57).

Os interesses conflitantes podem abranger o indivíduo e as instituições, motivados por questões direcionadas para ganhos financeiros, prestígio acadêmico. Rotondo (2008) ainda salienta que o indivíduo pode assumir tanto o conflito pessoal como institucional, dependendo do contexto que ele se encontra no processo, afetando o julgamento e a objetividade ao assumir seus papéis (55). Borovecki (2016) chama a atenção para que, independentemente da repercussão do conflito de interesses, somente o fato de este existir é suficiente para reforçar o olhar crítico (58).

Rotondo (2008) esclarece que o conflito de interesses está presente em todas as áreas do conhecimento e atividade humana, sejam elas da área da saúde, política, direito, sejam profissionais liberais, empresas privadas ou públicas (55). Quando incorporado nas decisões dos pesquisadores da área biomédica, podem estar associados a benefícios pessoais ou institucionais que façam com que esses ganhos sobreponha o compromisso com a sociedade e a comunidade científica (4). Conflito de interesses pode estar presente tanto nas pesquisas médicas como na educação médica e nas práticas clínicas em geral (41).

Resnik (2014) reforça a importância desse compromisso dos cientistas com a sociedade diante da perspectivada postura moral dos cientistas que, também, assim como cada indivíduo na sociedade, têm suas obrigações morais (28). O autor destaca a necessidade do respeito dos cientistas pelas obrigações morais por seu grande potencial, o alcance de sua influência e de

estabelecer conhecimentos que serão usados para fundamentar e implementar outras medidas públicas que afetam diretamente a sociedade, ainda mais quando o seu conhecimento especializado se torna notório (28).

Outro ponto importante destacado pelo autor refere-se à sua posição como educador em defender seu estudo diante de uma platéia que busca conhecimento especializado, sendo disseminado, implantado por profissionais em suas realidades.

Para Perry (2018), o conflito de interesses constitui sinal de alerta vermelho, e essa sinalização para o autor promoverá uma leitura cuidadosa porque o público que busca informações científicas procura informações que os auxiliem em suas condutas (37). Os interesses conflitantes podem atrair incertezas aos resultados conduzidos nas investigações e pesquisas realizadas no campo biomédico (59). Com isso, motivar a desconfiança de publicações em revistas científicas, a descrença em apresentações desses resultados nos congressos médicos que tendem a refletir as condutas e prescrições de médicos, orientadas com base no *marketing* gerado nessas reuniões.

Para Brody (2010), confiança é palavra que deve estar no centro das discussões sobre conflito de interesses. Para o autor, confiar é um ponto delicado que envolve a realidade, a aparência e suas consequências na sociedade (60). Somente o fato de aparentar um conflito é o suficiente para afetar a percepção da sociedade em relação à lealdade das organizações ou profissionais no seu papel de promover a saúde pública (60). Não havendo a necessidade de um resultado final concreto, basta desconfiar que a confiança pública é abalada tão quanto um resultado conhecido (60). E os cientistas que, de alguma maneira, têm infringido, burlado os princípios éticos e morais, necessariamente, enganam e frustram a confiança da comunidade científica e a sociedade que esperam pelo conhecimento, os avanços e benefícios gerados pelos estudos (28).

Robbins (2018) reconhece a importância de divulgar conflitos de interesses em eventos médicos, mas, independentemente de ser declarado ou não, por si só o conflito é capaz de prejudicar a imparcialidade dos envolvidos (61). Para Marques Filho (2010), o prejuízo decorrente do conflito de interesses necessita de uma análise crítica no contexto do conflito que se encontram os

profissionais envolvidos e o que mais preocupa não é o fato de existir o conflito e sim haver o conflito de interesses sem declarar (62).

Santos e colaboradores (2014) acreditam que a obrigatoriedade de conflito de interesses deve vigorar anteriormente à publicação dos estudos, deve abranger os voluntários das pesquisas que serão realizadas, no momento de submissão dos protocolos aos comitês de ética em pesquisa (63). Além disso devem caracterizar o viés que o conflito pode interferir no resultado da pesquisa e o investimento financeiro do patrocinador naquele estudo e os respectivos honorários (63).

Para Xie e Cong (2016), a divulgação do conflito de interesses é importante para preservar a integridade científica, a sua declaração, inicialmente, ajuda a esclarecer desconfianças, informa se o pesquisador tem conflito de interesses declarado, permite a transparência e favorece uma visão mais crítica da pesquisa (41). Com isso consegue manter boa reputação do pesquisador e da empresa patrocinadora perante opinião pública. A declaração, por si só, não elimina o conflito de interesses, se houver, os autores alertam que a declaração faz parte de um processo que ajuda a identificar e gerenciar conflitos, a manutenção da transparência ajuda a ponderar o quanto o financiamento pode interferir na qualidade do estudo, nos procedimentos que estão diretamente ligados a apoio financeiro de laboratórios farmacêuticos, mas não impede que os conflitos possam causar danos (41).

Cassimiro (2017) aponta que uma forma de não haver conflito interesses nos estudos seria os cientistas abandonarem pesquisas financiadas pela indústria farmacêutica e estimular pesquisas voltadas para a realidade da saúde pública por meio da formação de grupos independentes que possam proporcionar o financiamento sem risco de imposições mercantilistas (30).

Já para Ndbele (2016) toda estrutura atual de pesquisa clínica já está comprometida com os interesses concorrentes e compromissos, por isso, o conflito de interesses para o autor não é um problema, ele precisa ser gerenciado ao ponto que minimizem os riscos (64).

Vidal (2016) destaca a mudança do processo de pesquisa no qual, antes da década de 1990, os estudos eram realizados de forma independente pelas universidades que recebiam capital privado (20). Posteriormente, os acadêmicos começaram a receber pelos seus estudos e, atualmente, há um

“padrão terceirizado” das pesquisas clínicas, no qual multinacionais contratam empresas intermediadoras ou empregam pesquisadores, o que, segundo a autora, leva à intensificação do conflito de interesses (20).

Empresas farmacêuticas não conseguem sozinhas realizarem estudos na fase clínica e para isso precisam de colaboração de uma equipe que receberá financiamento e todo aparato para concretizar o estudo (37). Para os autores, é justamente durante a contratação de empresas de consultorias e médicos pesquisadores, que prestarão seus serviços direcionados às exigências metodológicas dos laboratórios, que se inicia o conflito de interesses (37). O conflito de interesses é uma grande ameaça à confiança, bem-estar e à proteção dos voluntários de pesquisa e pacientes (41).

É provável que os interesses pessoais, institucionais e financeiros sejam conduzidos pelo julgamento do que é mais vantajoso venha se destacando pelo volumoso investimento financeiro da indústria farmacêutica. Refletindo o julgamento moral dos interesses que estão presentes nos patrocínios; nas pesquisas básicas; ensaios clínicos; publicações científicas; com foco também na disseminação de material para EMC; na realização de congressos e eventos médicos. Com massiva divulgação dos supostos desenvolvimentos científicos e terapêuticos que as empresas farmacêuticas financiaram.

Para Lexchin e colaboradores (2018, p. 236), o financiamento de laboratórios têm a capacidade de controlar as práticas e pesquisas médicas com o viés que modifica os benefícios e danos, o que fazem abandonar projetos de novas drogas em função da “produção do discurso médico”, oferecendo espaço aos patrocinadores que utilizam para apresentar resultados vantajosos de drogas que estejam sob sua patente (65).

A discussão do conflito de interesses no meio científico é de extrema importância, seja ele induzido por questões financeiras ou acadêmicas. A geração de conhecimento oriundo de estudos clínicos que apresentam conflito de interesses ocultos, não declarados, pode encobrir erros de interpretação, riscos aos futuros consumidores e danos aos sujeitos de pesquisa, ao atender os interesses dos patrocinadores. Refletindo diretamente na credibilidade do estudo quando descobertos perante a comunidade científica e na desconfiança da sociedade (58).

O Brasil ainda carece de uma lei de transparência que obrigue a divulgação de conflito de interesses. Temos no momento algumas resoluções elaboradas pelo Conselho Federal de Medicina (CFM), pela ANVISA, Conselho Nacional de Saúde (CNS), que expõe a preocupação com o conflito de interesse envolvendo médicos e pesquisadores.

A resolução 1.595/2000 do CFM, que trata da *propaganda de equipamentos e produtos farmacêuticos junto à categoria médica, além de salientar a importância de que possíveis conflitos de interesse no relacionamento entre médicos e a indústria farmacêutica sejam explicitados, sempre que necessário* em em seus artigos primeiro e segundo, recomenda aos médicos que:

Art. 2º – Determinar que os médicos, ao proferir palestras ou escrever artigos divulgando ou promovendo produtos farmacêuticos ou equipamentos para uso na medicina, declarem os agentes financeiros que patrocinam suas pesquisas e/ou apresentações, cabendo-lhes ainda indicar a metodologia empregada em suas pesquisas — quando for o caso — ou referir a literatura e bibliografia que serviram de base à apresentação, quando essa tiver por natureza a transmissão de conhecimento proveniente de fontes alheias.

Parágrafo-Único – Os editores médicos de periódicos, os responsáveis pelos eventos científicos em que artigos, mensagens e matérias promocionais forem apresentadas são co-responsáveis pelo cumprimento das formalidades prescritas no caput deste artigo (CFM, 2000, p. 1) (66).

A Resolução da Diretoria Colegiada - RDC 96/2008 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária trata da *propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos* no seu artigo 42, recomenda que:

Art. 42 Qualquer apoio ou patrocínio, total ou parcial, aos profissionais de saúde, para participação em eventos científicos, nacionais ou internacionais, não deve estar condicionado à prescrição, dispensação e/ou propaganda ou publicidade de algum tipo de medicamento.

§1º O patrocínio por uma ou mais empresas, de quaisquer eventos, simpósios, congressos, reuniões, conferências e assemelhados, públicos ou privados, seja ele parcial ou total, deve ser exposto com clareza no ato da inscrição dos participantes e nos anais, quando estes existirem.

§2º Os palestrantes de qualquer sessão científica que estabeleçam relações com laboratórios farmacêuticos ou tenham qualquer outro interesse financeiro ou comercial devem informar potencial conflito de interesses aos organizadores dos congressos, com a devida indicação na programação oficial do evento e no início de sua

palestra, bem como, nos anais, quando estes existirem (ANVISA, 2008, p. 14) (67).

O Código de Ética Médica de 2009 em seu capítulo de Ensino e Pesquisa Médica nos artigos 104 e 109:

Art. 104. Deixar de manter independência profissional e científica em relação a financiadores de pesquisa médica, satisfazendo interesse comercial ou obtendo vantagens pessoais.

Art. 109. Deixar de zelar, quando docente ou autor de publicações científicas, pela veracidade, clareza e imparcialidade das informações apresentadas, bem como deixar de declarar relações com a indústria de medicamentos, órteses, próteses, equipamentos, implantes de qualquer natureza e outras que possam configurar conflitos de interesses, ainda que em potencial (CFM, 2009, p. 48-49). (68).

3.3 ÉTICA DA PESQUISA COMO RAMO DA BIÓÉTICA

A ética em pesquisa clínica tem como pano de fundo um vasto histórico de violações da dignidade humana e dos direitos individuais que não foram levados em consideração bem como os benefícios para a sociedade, e sim a ambição por descobertas e conhecimento em troca do sofrimento humano (20). Kottow (2008, p.2) ressalta o “*surgimento da ética em pesquisa como resultado da divulgação de condutas impróprias na prática científica*” (69).

Essas violações, anterior a 1931, é assumida por pesquisadores de forma individualizada. Na Segunda Guerra Mundial, as violações surgiram por meio do serviço secreto e do exército alemão. A partir da década de 1980, quem assume as maiores violações são as indústria farmacêutica com suas pesquisas clínicas que foram associadas ao meio acadêmico e ao governo (70). A pesquisa científica predominantemente acadêmica, no século XIX, passou a ser dominada pela indústria farmacêutica no século XX, demonstrando que o investimento financeiro privado está aliado ao desenvolvimento das ciências e tecnologias em saúde (71).

Um marco para discussão dessas violações somente ocorreu após a Segunda Guerra Mundial (1945), com o Julgamento de Nuremberg em que médicos nazistas foram condenados pelas atrocidades cometidas nos campos de concentração contra prisioneiros que serviram de cobaias para experimentos como “*exposição de pessoas a baixas temperaturas em tanques de congelamento e posterior exposição a altas temperaturas, para testar a resistência; geração de infecção em ferimentos, para estudo da cicatrização; estudo com gêmeos para investigar a contribuição genética no desenvolvimento de características normais e patológicas*” (50), colocando em dúvida também se a ciência exerce suas práticas de forma neutra e se geravam benefícios. Surge, então, o primeiro documento internacional direcionado à proteção de sujeitos de pesquisas, o Código de Nuremberg (72).

Ao expor essas atrocidades ao mundo, foi despertado um olhar de proteção para essas pessoas que participavam de experimentos científicos, olhar que só foi ter ação após os abusos terem ocorrido (50). Para tentar controlar e evitar violações como estas, a comunidade científica, pressionada pela opinião pública, apresentou vários acordos, declarações e diretrizes com a

intenção de proteger os futuros participantes de pesquisas, norteados dentro de um padrão ético que ocorreu após o julgamento e a condenação dos médicos nazistas envolvidos (73).

Os principais documentos internacionais servem como referências que devem ser adotadas pelos países e servem como guias para a comunidade científica, tendo em vista as diretrizes como orientadoras para a condução de experimentos utilizando seres humanos e sua proteção. Na busca de garantir pesquisas científicas baseadas nos maiores padrões éticos e nas boas práticas relacionadas a pesquisas com seres humanos (24, 64)

E esses documentos têm uma íntima ligação com o surgimento da bioética, como o já citado Código de Nuremberg (1947) que teve seu foco no consentimento voluntário; a Declaração de Helsinque (1964), um documento elaborado pela Assembléia Médica Mundial voltada para seus médicos associados, que, em sua primeira versão, destacou, em seu conteúdo, a diferença de ensaios não terapêuticos dos terapêuticos, consentimento informado para os sujeitos de pesquisa levando esse entendimento para os representantes legais quando estes estivesse incapazes (69).

A Declaração de Helsinque com suas diversas atualizações modificou aos poucos seu conteúdo, o que culminou em não ser adotada pelo Brasil a partir da sua sexta atualização ocorrida em 2008. Justamente pelo direcionamento de flexibilizar o uso de placebo mesmo existindo um tratamento comprovado e desobrigando o compromisso dos patrocinadores e pesquisadores com os sujeitos de pesquisa no pós-estudo. Essa atitude corresponde à postura adotada no Congresso Científico da Rede Latino Americana e do Caribe de Bioética no qual pesquisadores incentivaram o abandono da sexta versão da Declaração de Helsinque em troca do referencial da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDU) da Organização das Nações Unidas para a Educação, Ciência e Cultura (Unesco) de 2005, para a proteção dos voluntários de pesquisas com seres humanos (50).

O placebo nada mais é do que uma forma de tratamento “fictício” que não tem em sua composição substância com ação terapêutica (16). Vidal (2016) aponta que o uso de placebo mesmo com tratamento padrão ouro disponível é contrário à dignidade humana e à igualdade de tratamento que

deve prevalecer a todos seres humanos, e o uso de placebo indiscriminadamente jamais será eticamente justificado (20).

Ainda sobre o uso de placebo Garrafa e Lorenzo (2009) denunciam que a Declaração de Helsinque ao permitir o seu uso de placebo, favorece as pesquisas transnacionais, quando realizadas em países pobres, dá a liberdade de usar indiscriminadamente duplo padrão ético, no qual interesse de mercado e da ciência sobressaem a segurança, o bem-estar e a proteção dos seres humanos na realização dessas pesquisas (74).

O Relatório Belmont (1978) enunciou três princípios: respeito à pessoa, beneficência e justiça como guias para avaliação de pesquisas realizadas com seres humanos (75). Estes surgiram com base em denúncia no artigo escrito em 1966 por Henry Beecher *Ethics and Clinical Research* (76) que aponta 22 estudos publicados em revistas dos Estados Unidos em que foram identificadas violações de condutas éticas pelos pesquisadores que já eram preconizadas pela Declaração de Helsinque.

Essas pesquisas utilizaram metodologias duvidosas, crianças deficientes, idosos, negros e pobres: como de Tuskegee, que ocorreu entre 1932 e 1972 no Alabama, em que negros em condições de pobreza foram usados para estudar a história natural da sífilis sendo privados de tratamento (50); o de Willowbrook, ocorrido em Nova York, entre as décadas de 1950 a 1970 em que crianças deficientes mentais foram usadas para testes de uma nova vacina contra hepatite B (51); e a inoculação de células cancerígenas em idosos em 1963 no Hospital Israelita de Doenças Cônicas em Nova York (52). Todos os casos ocorridos nos Estados Unidos.

Essas denúncias, segundo Albuquerque (2013), “*evidenciaram a fragilidade da Declaração de Helsinque e expuseram a imperiosidade da reflexão sobre a ética em pesquisa*”. Com base nesses casos, é formada a Comissão Nacional sobre Proteção dos Sujeitos da Pesquisa Biomédica e Comportamental em 1974 pelo congresso estadunidense que viria a formular o Relatório de Belmont (12).

O termo bioética surgiu no início dos anos 1970 como uma nova maneira de perceber e encarar o mundo e a vida a partir da ética, foi estabelecida pelo cancerologista estadunidense Van Rensselaer Potter, inicialmente em artigo publicado em uma revista de Nova York em 1971 e em seguida o livro Bioética:

uma ponte para o futuro em 1971 (25, 77). O conceito de bioética é dinâmico, podendo modificar de um contexto para outro, de uma nação para outra e entre diferentes estudiosos do assunto dentro de um mesmo país (25).

A bioética, enquanto campo de conhecimento, surgiu com Potter e Hellegers em 1970. A abordagem de Potter é bastante ampla ao estender à natureza em sua totalidade (78), sugeriu uma ética global, “uma ciência para a sobrevivência humana” foi sua apreensão com o acelerado progresso científico e tecnológico experimentado no mundo após a Segunda Guerra Mundial (79), não se restringindo sua preocupação, apenas, aos seres humanos. Hellegers concentrou-se nas questões biomédicas e, em 1971, no Instituto Kennedy de Bioética em Georgetown, nos Estados Unidos, difundiu a bioética no contexto universitário (77).

O filósofo Beauchamp e o teólogo Childress, em 1979, em seu livro *Princípios da Ética Biomédica*, incorporaram os três princípios estabelecidos pelo Relatório Belmont, e acrescentam a não maleficência, que, para muitos autores, seria uma declinação do mandamento hipocrático de beneficência. Restringiram em quatro os princípios da ética biomédica, que eles entendem como a própria bioética: autonomia, não maleficência, beneficência e justiça. Esses princípios fundamentam a teoria bioética do princípalismo (77, 79). Para Vidal (2016) tal direcionamento princípalista distanciou, nitidamente, uma ética plural, universal para um individualismo com acentuada valorização da autonomia (20).

Com esta característica, a Bioética Princípalista espalhou-se pelo mundo com base na visão anglo-saxônica dos Estados Unidos com conotação individualista, sobressaindo a autonomia dos sujeitos sociais. Essa concepção acabou divulgando a bioética no cenário internacional a partir do final da década de 1970, tornando-a conhecida e consolidada por todo o mundo nos anos 90 (79).

Da década de 1970 até os dias atuais a bioética não é a mesma. Ela vem se adequando às contextualizações de cada região dos continentes, indicando uma de suas diversidades. Atualmente, já são mais de dez diferentes teorias utilizadas pela bioética no seu desenvolvimento e contextualizações.

Essa diversidade de teorias bioéticas demonstra que a Bioética não se caracteriza como uma disciplina de base teórica homogênea, mas sim como

um conjunto de tendências teóricas marcadas pelas demandas nas atividades acadêmicas de seus pensadores. Portanto, não existe uma bioética, mas várias abordagens que se complementam (80).

Nesse contexto de diversidades, é homologada em 19 de outubro de 2005 na 33ª Sessão da Conferência Geral da Unesco a Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos (DUBDH), em Paris. A Declaração levou mais de dois anos de discussão até a sua homologação e ser referendada por unanimidade pelos 191 países integrantes das Nações Unidas (81).

Ela, em concordância com os direitos humanos, exhibe normas, princípios e procedimentos universais aceitáveis no campo da bioética, *“trata das questões éticas relacionadas à medicina, às ciências da vida e às tecnologias associadas quando aplicadas aos seres humanos, levando em conta suas dimensões sociais, legais, culturais e ambientais”*. Quando apropriado e pertinente, ela também oferece orientação para decisões ou práticas de indivíduos, grupos, comunidades, instituições e empresas públicas e privadas, por meio de orientações éticas que respeitam a dignidade humana, os direitos humanos e as liberdades essenciais. Estende-se aos Estados na *“formulação de sua legislação, política ou outros instrumentos no campo da bioética”* (82). Dessa forma Paranhos e colaboradores (2015) apontam que a Declaração tem a característica de fundamentação geral, de forma que cada país possa elaborar suas próprias legislações e resoluções contextualizadas com sua realidade (73).

Garrafa (2017) esclarece que a Declaração não tem poder de lei, é considerada norma não vinculante, assim explicada que:

Apesar de não terem poder legal na relação com as legislações dos países que as homologaram, desfrutam no contexto internacional das nações de um inegável poder moral. Além disso, vêm servindo como luz condutora segura desses países na elaboração de suas leis internas relacionadas com os mais variados e delicados temas. (Garrafa, 2017, p. 33-34) (81).

A Declaração é composta por 15 princípios que proporcionam ferramentas de análise ética de questões do cotidiano não somente no campo biomédico, contribuindo para a tomada de decisão diante de pontos de vistas

da bioética desde assuntos relacionados a medicamentos, cuidados de saúde e suas tecnologias associadas, no contexto social, como o acesso à saúde, à solidariedade e à justiça e a influência do meio ambiente (82).

Solbakk e Vidal (2012) destacam os artigos da DUBDH, apresentam artigos que se relacionam de forma a proteger os sujeitos de pesquisa. O artigo 3 trata da Dignidade Humana e Direitos Humanos, salienta que o compromisso da ciência deve priorizar o indivíduo, levando em conta o seu bem-estar, segurança e as liberdades fundamentais ao promoverem os avanços científicos; artigos 4 – Benefício e Dano aplicados aos avanços científicos, sejam eles diretos aos indivíduos ou estendidos à sociedade como um todo; e o artigo 8 – Respeito pela Vulnerabilidade Humana e pela Integridade Individual, na proteção dos indivíduos contra interesses de uma maioria que utilizam do poder para impor os avanços científicos (83). Albuquerque (2013) acrescenta o artigo 5, sobre autonomia e responsabilidade individual e os artigos 6 e 7, que tratam do consentimento e dos indivíduos sem a capacidade de consentir (12).

Dos princípios da DUBDH, destacam-se os artigos 4 – Benefício e Dano e o artigo 8 – Respeito pela Vulnerabilidade Humana e pela Integridade Individual que são centrais para a proteção dos sujeitos de pesquisa, e os artigos 14 – Responsabilidade Social e Saúde, e 15 – Compartilhamento de Benefícios, que estão ligados, diretamente, com a discussão do tema conflito de interesse, produção de medicamento e manipulação de informação que foram abordados no estudo que investigou apresentações de resumos em congressos de especialidades médicas no Brasil que fizeram parte da publicação de anais dos respectivos congressos relacionados a sua declaração ou omissão em sua versão impressa (82).

O artigo que trata sobre Benefício e Dano afirma que “*devem ser maximizados e qualquer dano possível a tais indivíduos deve ser minimizado, quando se trate da aplicação e do avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e tecnologias associadas*” em sua relação direta ou indireta com participantes de pesquisa, pacientes e outros indivíduos envolvidos (82).

Os benefícios que decorrem do desenvolvimento científico são indiscutíveis no campo das pesquisas clínicas. A ideia de não causar dano esteve sempre presente nos pensamentos da sociedade. Essa preocupação

sempre veio acompanhada dos avanços do conhecimento e suas aplicações nas vidas das pessoas que tanto podem proporcionar bem-estar ou causar danos permanentes (84).

Cassimiro (2017) salienta que o avanço da Ciência não é somente do interesse dos pesquisadores. Esse avanço também atende aos anseios sociais e, por isso, os danos podem ser generalizados em pesquisas clínicas quando direcionadas para descobertas que visem, somente, à exploração comercial da droga (30). Dessa forma, não atendendo às expectativas de ambos os interessados, da própria comunidade científica e da sociedade.

Evans (2013) aponta divergência na aplicabilidade do Princípio Benefício e Dano, destacando duas dificuldades que atrapalham o entendimento do que seria o benefício ou o dano aplicado em certos contextos e a dificuldade de distinguir os limites éticos de maximizar benefícios e minimizar os danos. O autor salienta que há necessidade de contextualizar o Princípio Benefício e Dano com os outros artigos da DUBDH a fim de diminuir os obstáculos de sua aplicação (85).

Para Francis (2016), a introdução dos riscos é parte integrante dos princípios da ética em pesquisa e o equilíbrio entre os riscos e benefícios em pesquisa com seres humanos implica dizer que o risco não é um dano concreto (86). O dano tem a possibilidade de acontecer em virtude da exposição dos voluntários ao experimento, o risco é tolerado em pesquisas clínicas na contrapartida dos pesquisadores anunciar antecipadamente os benefícios para o paciente (86).

Santos (2017) afirma que os riscos não são plenamente controláveis, sejam eles aplicados aos cuidados em saúde às pesquisas clínicas. Os riscos estão constantemente rodeando essas atividades, mesmo seguindo o mais alto e rigoroso padrão metodológico, as falhas são capazes de ocorrer no decorrer dos procedimentos (87). O autor explica que esses riscos somente são aceitos moralmente, porque há expectativas que atenderão as hipóteses dos benefícios (87).

O risco, para Roeser e colaboradores (2016), vai além de uma mera análise de um paradigma de custo-benefício, mais que probabilidade do resultado indesejado, o risco deve levar em consideração o envolvimento da

ética e suas considerações com a equidade, justiça e autonomia do seres humanos e o bem-estar deles (88).

O Respeito pela Vulnerabilidade Humana e pela Integridade Individual constitui ferramenta que possibilita aprofundar o tema que, direta ou indiretamente, influencia o cotidiano das pessoas, *“levada em consideração na aplicação e no avanço do conhecimento científico, das práticas médicas e de tecnologias associadas”* (82). E contextualizando com pesquisas que utilizam seres humanos o *“indivíduos e grupos de vulnerabilidade específica devem ser protegidos e a integridade individual de cada um deve ser respeitada”* (82).

Patrão Neves (2009) salienta que as pessoas possuem direitos, liberdade, autonomia e mesmo assim são atingidas pela desigualdade impostas pelo meio onde vivem e interferem em suas necessidades fundamentais (89). A vulnerabilidade é integrada à natureza humana, podendo, em algum momento de fragilidade, atingir integridade mental e física, que podem ser frutos da relação com outros seres humanos (89). A autora esclarece que a Declaração não pretende ter um conceito global da vulnerabilidade e sim a busca pela contextualização com grupos, famílias e indivíduos vulneráveis, que são causados de forma transitórias ou ocasionado pelos determinantes sociais (89).

A noção de vulnerabilidade para Cunha e Garrafa (2016) compõe vários conceitos e práticas nas dimensões sociais, político-institucionais e comportamentais que geram inúmeras suscetibilidades nos indivíduos e grupos populacionais (90). As práticas representam uma clara defesa dos autores não definirem um conceito universal para vulnerabilidade, demonstrando que conceitos mudam de acordo com a perspectiva regional a qual é colocada e as variações apresentam (90). Os autores dão exemplos que as nações definem a vulnerabilidade como os norte-americanos, para quem a bioética tem características com enfoque individualista, a vulnerabilidade é correlacionada com a incapacidade de dar consentimento ou o exercício da autonomia (89). Para os europeus, o enfoque é ontológico, tratando a vulnerabilidade como a condição intrínseca da fragilidade de todos os seres vivos, destacando o ponto de vista latino-americano no qual o enfoque é político, destinado a identificar as maneiras pelas quais as vulnerabilidades são produzidas e exploradas, juntamente aos indivíduos vulneráveis (90).

A Vulnerabilidade tem uma estreita ligação com a as limitações dos seres humanos e suas vivências, independentemente da região do planeta onde morem, o clima, a cultura, o simples fato de estarem inseridos na natureza humana tornam todas as pessoas vulneráveis.

A Responsabilidade Social e Saúde vem como suporte para a bioética, proporcionando à sociedade meios para agir nas questões centrais na busca de soluções utilizando a justiça e a equidade como ferramentas (91). Martinez-palomo (2009) destaca que é crescente entre países desenvolvidos e em desenvolvimento o distanciamento no campo da saúde, influenciados pelas políticas adotadas, sejam elas sociais e econômicas, prejudicando o investimento de políticas de saúde pública, o que interfere, diretamente, no acesso a medicamentos essenciais para aquela população e na qualidade dos cuidados em saúde (91).

É por existir toda essa desigualdade e injustiças que a DUBDH tem, em seu corpo, a responsabilidade social e saúde, o desenvolvimento de toda a sociedade e a promoção da saúde constitui meta fundamental a ser atingida pelos governos, exigindo a participação de toda a sociedade. A DUBDH enfatiza, em princípio, que, para atingir os melhores níveis de saúde, é necessário que a sociedade deve ter seus direitos fundamentais resguardados (82) e não deixar que fronteiras geográficas limitem as responsabilidades sociais. As pesquisas estão incluídas nessas relações sociais que extrapolam as barreiras geográficas (92). Dessa forma, nenhum indivíduo, grupo, comunidade, empresa, Estado podem se afastar da responsabilidade do desenvolvimento social e da promoção da saúde.

O contexto de responsabilidade social tem início com as instituições privadas buscando pôr em prática as obrigações morais (não são impostas) que as empresas têm com a sociedade. A responsabilidade abrange também grupos de indivíduos e comunidade além das instituições públicas e privadas no exercício de sua personalidade moral (92).

A pesquisa está relacionada, diretamente, com a melhora da saúde da sociedade e, para isso, necessita de investimentos na área biomédica para surgir novos conhecimentos aplicados a novas tecnologias e nesse contexto inclui as pesquisas clínicas que buscam novos medicamentos (92).

A prioridade de investimento dos países em desenvolvimentos está longe de ser voltada para pesquisas no campo da saúde, eles direcionam atenção às necessidades imediatas. Nesse sentido, é necessário que os laboratórios farmacêuticos assumam postura de colaboração ao se tornarem empresas socialmente responsáveis, adotando políticas de parcerias com o setor público, desenvolvimento e pesquisa, uso adequado dos medicamentos, preços justos e patentes (91). Por isso, muitos países em desenvolvimento necessitam de ajuda internacional. Mas as empresas farmacêuticas que realizam pesquisas em países pobres acabam priorizando pesquisas que resolvam os seus problemas de saúde e não dos países hospedeiros que oferecem sua população para servir de fonte de conhecimento e evidências.

O Compartilhamento de Benefício do artigo 15 envolve as pesquisas científicas, acesso aos cuidados em saúde de qualidade e aos conhecimentos científicos e tecnológicos, com especial atenção às pessoas em países em desenvolvimento (83). Visa diminuir as desigualdades a respeito do desenvolvimento de pesquisas e tecnologias entre países ricos e em desenvolvimento, onde independentemente das fronteiras geográficas, os cientistas possam exercer suas atividades sem disparidades, alcançando pela colaboração internacional.

As pesquisas em saúde são importantes para a melhoria do bem-estar e a melhoria da saúde da população, independentemente de estarem em países desenvolvidos ou em desenvolvimento. E os países pobres sofrem com a falta de infraestrutura para realizarem suas pesquisas, dificultando os estudos voltados para as necessidades de sua população (93).

A ideia de compartilhamento surge, justamente, por essas diferenças entre os financiamentos de estudos, recursos de saúde de países em desenvolvimento e ricos. O que desperta a preocupação com a globalização dos ensaios clínicos que invadem os países pobres e realizam pesquisas transnacionais que podem levar a exploração dos países que hospedam essas pesquisas, pelo fato de serem pesquisas clínicas patrocinadas pelas instituições financeiras e a indústria farmacêutica que estão sujeitas às variações de mercado e aplicam essa lógica nas pesquisas clínicas com a intenção de lucro (93).

As razões que atraem essas empresas multinacionais e instituições financiadora para realizar pesquisas clínicas em países em desenvolvimento são: os custos baixos para realizar pesquisas clínicas; fragilidade na revisão ética; a facilidade de recrutamento de voluntários para as pesquisas (94).

O compartilhamento é possível quando os envolvidos têm interesse em colaborar, seja ele o Estado, a instituição e os profissionais. A colaboração pode ser por intermédio de profissionais especializados de outros países na troca de informação; abordagens diferenciadas com relação aos direitos autorais que possibilitem o acesso à informação científica e conhecimento tecnológico com a finalidade de contribuir para o conhecimento em pesquisas biomédicas pelos profissionais de países em desenvolvimento, mesmo sem terem todo aparato tecnológico em seu país; uma rede de colaboradores que dividam trabalhos com especialistas dos países em desenvolvimento com reconhecimento dos colaboradores da pesquisa dos países em desenvolvimento; o direcionamento de estudos para cientistas dos países em desenvolvimento visando ao estudo de doenças predominantes em seus países, com a ajuda e colaboração de pesquisadores dos países desenvolvidos (95).

Apesar de todo contexto apresentado, no Brasil, são raros os estudos que investigam o conflito de interesses envolvendo ensaios clínicos apresentados em eventos médicos socioeducativos científicos, por isso a importância de realizar um estudo inicial para ampliar a discussão sobre o tema aplicado a ética em pesquisa.

4. MÉTODOS

Trata-se de um estudo documental, no qual o corpus de análise é formado pelos anais de congressos brasileiros de especialidades médicas, nos quais foram buscados os ensaios clínicos para medicamentos publicados integralmente ou sob a forma de resumo. Foram selecionados os anais dos últimos cinco congressos brasileiros que estivessem disponíveis pela internet das seguintes especialidades: Cardiologia, Endocrinologia, Nefrologia, Psiquiatria, e Reumatologia. Essas especialidades foram selecionadas pela associação com as condições mórbidas que, segundo a literatura, tem concentrado a maior produção de novos medicamentos. A viabilidade de acesso aos anais foi definida pela disponibilidade na internet ou resposta positiva à solicitação pelo envio de correio eletrônico para as associações médicas mediante aquelas não disponíveis na rede.

Foram cinco especialidades médicas com seus respectivos congressos, com frequência anual ou bianual. Buscado os cinco últimos congressos de cada especialidade, sendo que o de psiquiatria só tinha disponível os dois últimos congressos e o outros foram solicitados pelo correio eletrônico da Sociedade Brasileira de Psiquiatria. Com retorno explicando que só estavam disponíveis os que estavam no *site*, não disponibilizando os anteriores.

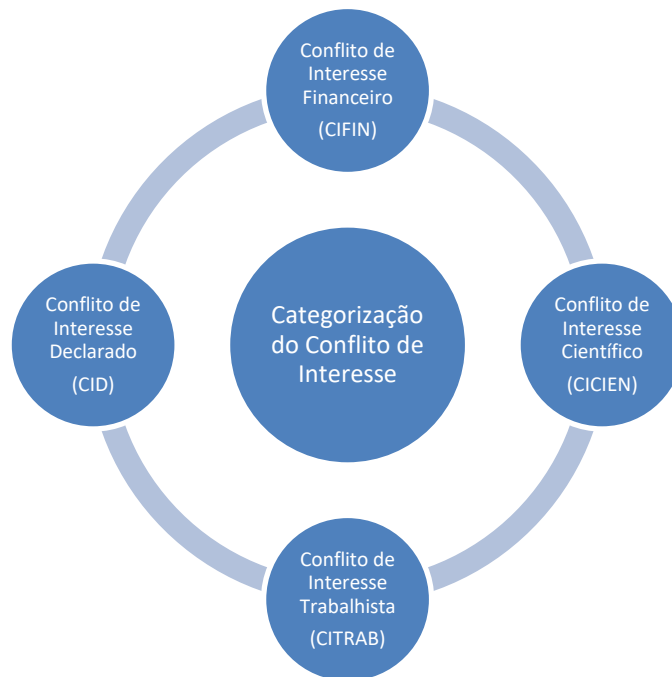
Foram incluídos todos os ensaios de fase 1 a fase 4, excluindo-se ensaios pré-clínicos e ensaios com estudo de caso. As variáveis estudadas foram formadas por duas categorias de dados, uma relacionada, diretamente, aos dados dos ensaios realizados, tais como classe terapêutica e ano de registro da droga teste; quantidade de ensaios para uma mesma droga; proporção de resultados favoráveis ou desfavoráveis à droga teste; apresentação de cálculo de p-valor para o desfecho; uso de placebo no grupo controle e outra relacionada com evidências de presença de conflito de interesses, a saber: patrocínio da indústria detentora da patente ao congresso em que o ensaio foi apresentado e existência de vínculo entre um dos autores do ensaio ou seu orientador de pesquisa com a Indústria detentora da patente que, segundo a literatura, caracteriza conflito de interesse.

Em seguida, o conjunto de ensaios foi dividido em dois grupos: um grupo com ensaios envolvendo drogas para os quais ainda não há genéricos no mercado e, portanto, resultados positivos beneficiam uma indústria específica, e ensaios envolvendo drogas para as quais já existem genéricos no mercado desde que estivesse sob produção de um único laboratório no período da publicação do resumo nos anais. Utilizou-se o programa Stata® para cálculo do teste de igualdade percentual entre as variáveis estudadas.

A busca de dados sobre patrocínio da indústria foi realizada com base nos próprios anais; página do evento; programação geral; página da sociedade médica da especialidade do congresso; página da Interfarma nos Relatórios de Responsabilidade Socioambiental (Relatório de Sustentabilidade/Relatório de Responsabilidade Social); pesquisa direta em *sites* de busca da rede pelo cruzamento do nome das indústrias com o nome do congresso; nos próprios páginas dos laboratórios farmacêuticos; e por solicitação pelo correio eletrônico da associação da especialidade médica em busca da programação geral. A programação geral dos congressos que foram encontrado disponíveis na *internet* foram: Cardiologia 2015, 2016 e 2013; Reumatologia 2017 e 2016; Endocrinologia 2017; e Nefrologia 2015 e 2008. Os outros foram solicitados pela página das associações sem retorno positivo.

A busca sobre conflitos de interesses envolvendo autores realizou-se com base nas informações de acesso público nas páginas dos laboratórios, nos bancos de dados sobre profissionais da saúde e pesquisadores, em artigos anteriores publicados pelos autores ou como busca direta cruzando nome do autor com o nome da droga ou o nome laboratório. Foram arquivadas todas as evidências de conflito de interesses encontradas.

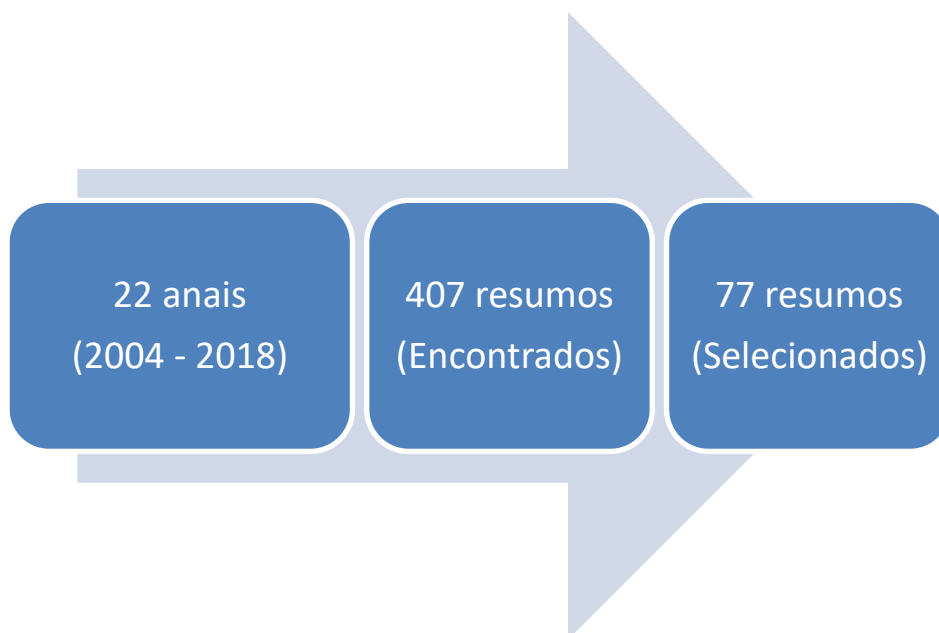
Os conflitos de interesses envolvendo os autores foram categorizados e codificados da seguinte forma: (1) recebimento de auxílio financeiro, honorários ou financiamento de estudos por um ou mais autores ou a seus orientadores de pesquisa — conflito de interesse financeiro – CIFIN; (2) participação em equipe de pesquisa do laboratório ou vínculo como consultor científico — conflito de interesse científico – CICIEN; (3) vínculo empregatício com o laboratório — conflito de interesse trabalhista – CITRAB; (4) conflito de interesse declarado – CID. Foi observado, ainda, se nas categorias 1 a 3 o autor declarou ou não o conflito de interesse.



Toda a investigação foi realizada sobre documentos e fontes de dados publicamente acessíveis, e, por esse motivo, a presente pesquisa não se enquadra entre as que necessitam submissão a um comitê de ética em pesquisa, segundo a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde. Ainda assim, todas as medidas foram tomadas para resguardar o sigilo da identidade dos pesquisadores envolvidos nos ensaios.

5. RESULTADOS

Foram analisados os últimos congressos disponíveis, totalizando 22 anais com periodicidade dos congressos variando de anual a bianual, preenchendo um intervalo de tempo entre 2004 a 2018. Foram encontrados um total de 407 resumos, aplicados aos critérios de inclusão, restaram 77 resumos de ensaios envolvendo 28 drogas diferentes com registro na ANVISA variando de 1988 a 2018.



As drogas foram categorizadas e apresentadas na Tabela 1 conforme sua classe terapêutica registrada na ANVISA. Destaque para os antidiabéticos 21 (27,2%), imunossupressores 16 (20,7%), antineoplásicos 10 (12,9%) e antiinflamatórios 8 (10,3%).

Tabela 1 – Classes terapêutica das drogas dos ensaios clínicos

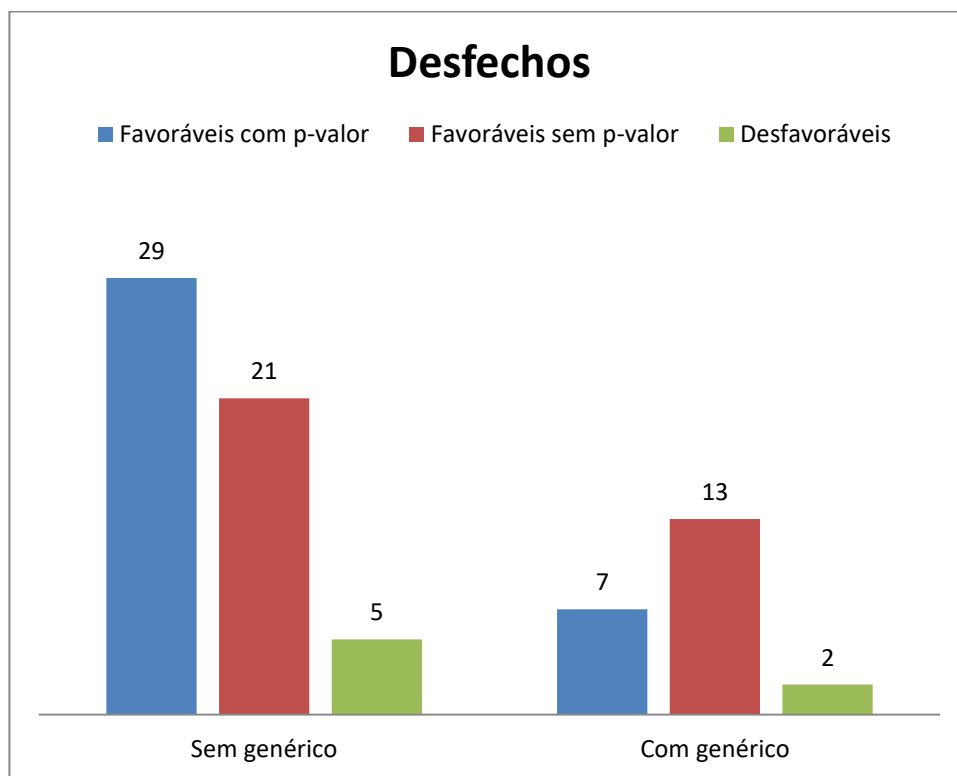
Classe terapêutica	Número de ensaios Realizados
Antiangionosos e Vasodilatadores	03
Antiagregantes plaquetários, Anticoagulantes e Antitubercóticos	05
Antidiabéticos	21
Antineoplásicos	10
Antiinflamatórios	08
Antiparatiroidianos	04
Antilipêmicos	02
Antiviral	01
Imunossupressores	16
Imunomoduladores	05
Neurolépticos	01
Imunoglobulina	01
Total	77

Fonte: Nascimento (2019)

No Gráfico 1, é possível verificar os desfechos dos ensaios com drogas sem genérico e com genérico. Associando os dados encontrados a respeito de 55 ensaios com medicamentos sem genérico, 29 apresentaram resultados favoráveis com p-valor, 21 favoráveis sem p-valor e 5 desfavoráveis. Já os ensaios com genéricos foram analisados dentro do período que foram apresentadas e que somente tivesse uma única empresa farmacêutica explorando comercialmente. Seguindo esse critério entraram para o estudo 22 ensaios, 7 favoráveis com p valor, 13 sem p valor e 2 desfavoráveis.

A proporção de desfechos favoráveis (levando em consideração que o p-valor pode ter sido ocultado ou não no resumo) foi exatamente igual entre os dois grupos, com e sem genérico: 90,9 %, ou seja, 20 de 22 e 50 de 55 ensaios respectivamente.

Gráfico 1 Desfechos

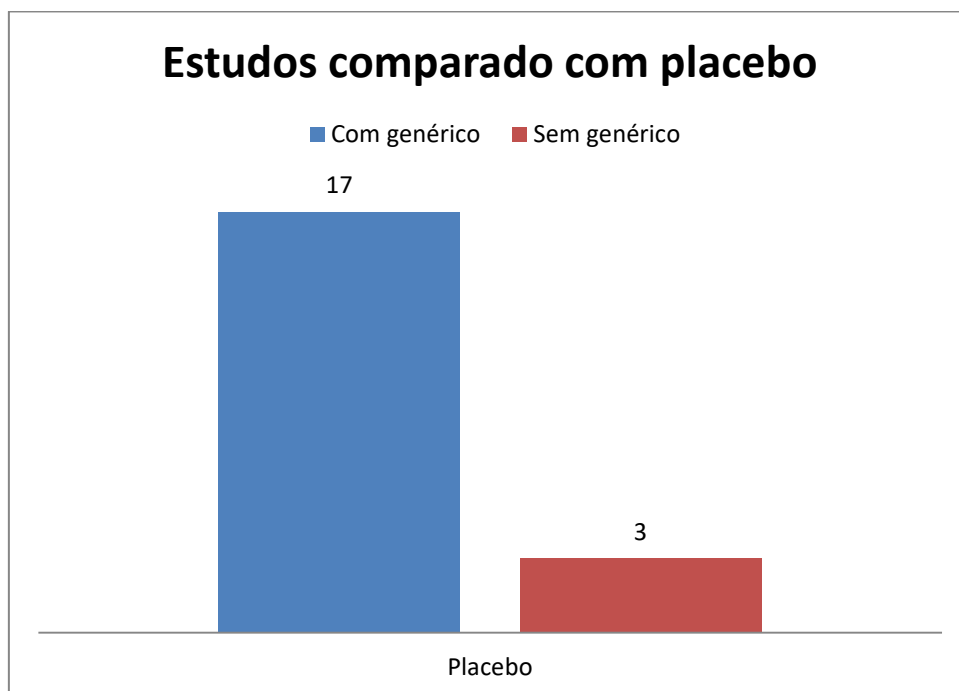


Fonte: Nascimento (2019)

Quanto aos achados da utilização de placebo como comparador, os estudos das drogas que não tinham genérico no mercado foram 17 dos 55 (30,9 %) e os que tinham genérico foram 3 de 22 (13,6 %) utilizaram placebo ($p=0.059$).

Em 20 dos 77 ensaios houve uso de placebo, mas somente em um ensaio testando a droga FTY720 para Esclerose Múltipla, o placebo foi usado para uma condição permitida pelas normativas brasileiras de ética em pesquisa. Todos os ensaios que usaram placebo tiveram resultados positivos para a droga teste. Chama a atenção que nenhum resumo justificou a necessidade de comparação com o placebo.

Gráfico 2 – Estudos comparado com placebo

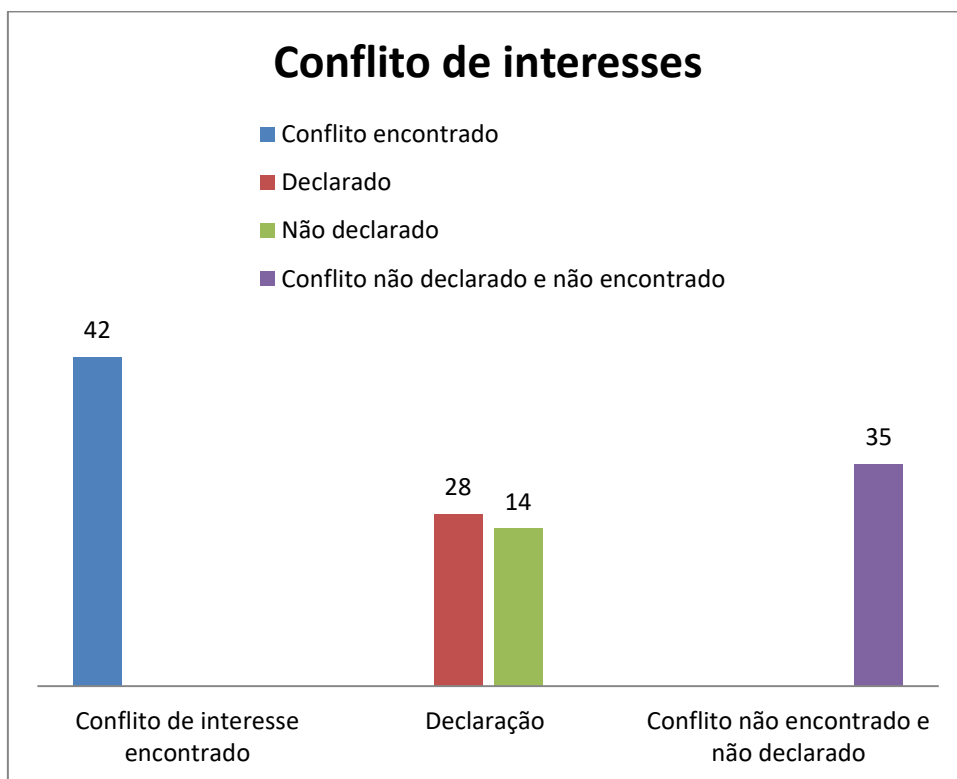


Fonte: Nascimento (2019)

A busca por associar o conflito de interesses de laboratórios farmacêuticos com apoio aos congressos teve a dificuldade da disponibilidade das informações nas páginas dos congressos e do não retorno das associações médicas quando solicitada por correio eletrônico a programação geral do evento, por isso, a ausência de dados na Tabela 2 no campo “patrocínio da indústria” não significa que não tenha conflito.

Porém, em compensação, tentando observar as drogas que tinham conflito de interesse, foi possível identificar e fazer alguns cruzamentos dos achados que se encontram na Tabela 2 e são apresentados no Gráfico 3. Do total de 77 resumos selecionados, foram identificados conflito de interesses dos autores em 42 dos resumos dos ensaios. Dentre estes, 28 declararam conflito de interesses nos resumos e 14 autores foram encontrados em conflito de interesses, apesar de não estarem declarados nos resumos. O restante dos 35 resumos não declaram e não foi encontrado nenhum conflito de interesse.

Gráfico 3 Conflito de interesses

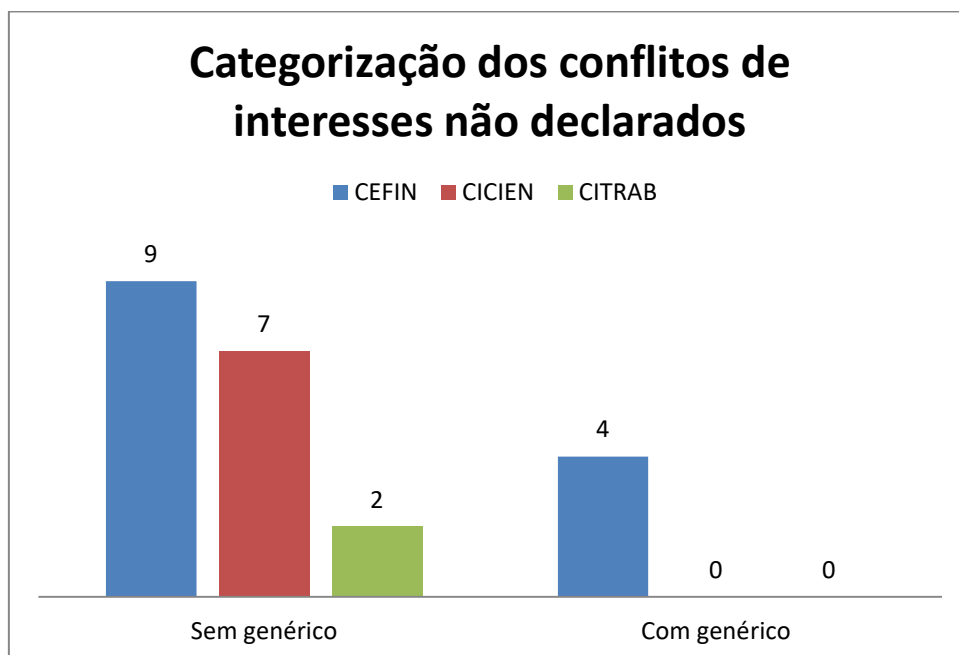


Fonte: Nascimento (2019)

Ao relacionar a presença de conflito de interesse com a existência de genérico, 7 (27,3%) dos 22 ensaios de drogas com genérico disponível estavam em conflito e 40 (65,5%) de 55 dos que não havia genérico, p-valor de 0,001.

No Gráfico 4, é apresentada a categorização desses conflitos de interesses não declarados e que foram encontrado em busca na *internet* pelos autores em conflitos: sete em conflitos de interesses financeiros – CIFIN; cinco em conflitos de interesses científicos – CICIEN; e dois em conflitos de interesses trabalhistas – CITRAB.

Gráfico 4 – Categorização dos conflitos de interesses não declarados



Fonte: Nascimento (2019)

Na Tabela 2, foi possível fazer o cruzamento de nichos de produção das drogas que mais concentraram os ensaios clínicos com o desfecho e o uso de placebo: antidiabéticos com 21 ensaios dos quais 14 foram favoráveis com p-valor e 8 usaram como controle no estudo o placebo; os imunossuppressores com 16 ensaios que tiveram 14 favoráveis e apresentaram 4 estudos com p-valor; antineoplásicos 10 ensaios favoráveis com 3 deles apresentando p-valor e 3 usaram como controle no estudo o placebo; e anti-inflamatórios 8 ensaios dos quais apenas 2 apresentaram, no estudo, p-valor.

Tabela 2 – Desfechos e conflitos de interesses

Droga / data reg ANVISA	Droga sem genérico no mercado	Nº de Ens.	Ano de Publ. dos ensaios	Resultado favorável à droga teste		Resultado desfavorável à droga teste	Controle placebo	Patrocínio da Indústria ao congresso	Ensaios com autor em conflito	Decl. do conflito
				Com pvalor	Sem p valor					
Abciximab/2001	X	01	2015	00	00	01	00	–	00	–
Baricitinib/2018	X	05	2015/2016 /2017	02	03	00	04	–	05	05
Basiliximab/1998	X	02	2012	00	01	01	00	–	00	–
Cinacalcete/2010		04	2004/2016	02	02	00	00	–	00	–
Daclizumab/1999	X	01	2004	00	01	00	00	–	00	–
Dapagliflozina/2017	X	01	2018	01	00	00	00	–	00	–
Dulaglutida/2015	X	01	2014	01	00	00	00	–	01	01
Etanercept/2009		02	2014	00	02	00	00	–	01	01
Fluvastatina/1997		02	2004	02	00	00	02	–	00	–
FTY720 /2011		04	2004	01	02	01	01	–	00	
Fondaparinux/2017	X	03	2014	03	00	00	00	–	03	01
GQ-16/ Sem Registro	X	01	2012	00	01	00	00	–	00	–
HD203 /Sem Registro	X	01	2014	00	00	01	00	–	00	–
HTK/Sem Registro	X	01	2004	01	00	00	00	–	00	–
Imunoglobulina /2006	X	01	2008	01	00	00	00	–	00	–
Ivabradina /2007	X	04	2013/2015	03	00	00	01	02	02	01
Liraglutide/2016	X	13	2016	08	05	00	05	–	10	07
Lixisenatida/2017	X	05	2014	04	00	01	03	–	05	00
Paliperidona/2011	X	01	2016	00	01	00	00	–	01	00
Palivizumabe/1999	X	01	2016	00	01	00	00	–	01	00
Rituximabe /1998	X	05	2014/2016	01	04	00	00	01	01	00
Secuquinumabe/2015	X	04	2015	03	00	01	04	04	04	04
Semaglutide/2018	X	01	2016	00	01	00	00	01	01	01
Sirolimo/2000		08	2004/2008	01	07	00	00	01	04	04
Tirofiban/1999		01	2013	00	00	01	00	01	00	–
Tocilizumabe/2009	X	02	2017	01	02	00	00	02	02	02
Tofacitinibe/2014	X	01	2015	00	01	00	00	–	00	01
Triancinolona/1988		01	2014	01	00	00	00	01	01	00
TOTAL	21	77	2004 a 2018	36	34	07	20	13	42	28

Fonte: Nascimento (2019)

O Quadro 1 mostra o resultado do teste de igualdade de proporções na comparação entre os grupos de drogas com e sem genéricos. A ocorrência de autores em conflito de interesse foi significativamente maior nos ensaios com drogas sem genéricos ($p = 0,000$). Da mesma forma, o patrocínio da indústria ao congresso onde o ensaio foi publicado ocorreu mais nos ensaios envolvendo drogas sem genéricos ($p = 0,006$). Entretanto, esse último dado deve ser analisado com bastante cautela, uma vez que o N total dos ensaios nesta condição foi de apenas 13. O mesmo acontece com o uso do placebo que também foi maior no grupo de drogas sem genérico, com $p = 0,000$, mas que o N total foi de apenas 20 ensaios.

A ocorrência de resultados favoráveis às drogas testes com comprovação estatística foram significativamente mais frequentes nos ensaios para drogas sem placebo ($p=0,000$), mas é curioso notar que para os resultados favoráveis sem comprovação estatística também tenderam a maior ocorrência nos ensaios com drogas sem genéricos, onde o $p = 0,052$, mas onde é legítimo supor que um aumento do N que aqui foi de apenas 34 tenderia a caminhar para a significância estatística.

Quadro 1 - comparação das variáveis em relação aos grupos de drogas com e sem genéricos.					
Variáveis analisadas	Proporção nos ensaios envolvendo drogas sem genérico	Proporção nos ensaios envolvendo drogas com genérico	Diferença entre as proporções	I. C. 95% para a diferença entre as proporções	P valor
Resultados Favoráveis	90,9% (50/55)	90,9% (20/22)	0	-14,2 - 14,2%	1.000
Resultados favoráveis com p valor	80,6% (29/36)	19,4% (07/36)	61,2%	42,8 - 79,4%	0.000
Resultados Favoráveis sem p valor	61,8% (21/34)	38,2% (13/34)	23,6%	0,04 - 4,7%	0.052
Controle com placebo	85% (17/20)	15% (3/20)	70%	47,9 - 92,1%	0.000
Patrocínio da Indústria interessada ao congresso	76,9% (10/13)	23,1% (3/13)	53,8%	21,5 - 86,2%	0.006
Ensaio com autor em conflito	85,7% (36/42)	14,3% (6/42)	71,4%	56,5 - 86,4%	0.000
Declaração do conflito quando existente	66,9% (23/36)	83,3% (5/6)	-19,4%	-53,1 - 14,2%	0.350

Fonte: Nascimento (2019)

Outros resultados encontrados formam as expressões de sucesso que mais foram usadas para considerar o estudo favorável na conclusão dos resumos, usadas isoladas ou em conjunto no mesmo desfecho: redução significativa dos sintomas com 32 aparecimentos, resultado benéfico com 16, eficaz com 21 e opção segura em 22 estudos.

Tabela 3 – Expressões de sucesso na conclusão

Expressões	Quantidade de aparecimento
Redução significativa dos sintomas	32
Resultado benéfico	16
Eficaz	21
Opção segura	22

Fonte: Nascimento (2019)

6. DISCUSSÃO

Os resultados do estudo apontam conflitos de interesses declarados e não declarados em congressos médicos que necessitam de uma análise de suas consequências éticas e implicações diretas nas tomadas de decisões que influenciam a comunidade médica, científica, além da sociedade que utiliza dos serviços médicos.

O presente estudo, no que se refere ao achado, a produção de medicamentos, predominaram as drogas: anticorpos monoclonais e antidiabéticas, totalizando aproximadamente 48% dos resumos publicados nos anais investigados. Esse destaque tem comparação com o estudo da revista *Nature – Top drugs and companies by sales in 2017*, que destaca essas drogas produzidas com maior retorno financeiro foram respectivamente de 51 bilhões de dólares e 5,2 bilhões de dólares (96). No Brasil o Anuário Estatístico do Mercado Farmacêutico 2017 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária também destaca essas mesmas drogas com vendas, respectivamente, de R\$ 2,5 bilhões e R\$ 1 bilhão (10).

O maior número dos resumos investigados estão voltados para doenças crônicas-degenerativas. Levando a crer que a tendência de super exposição de medicamentos voltados para tratamentos de doenças crônicas é mais expressiva. Notadamente um seguimento mais lucrativo por atingirem uma grande quantidade de pacientes, que usarão esses medicamentos de forma contínua, ou seja, usarão até o fim da vida, mantendo as vendas e os lucros dos laboratórios. E não é a toa que esse tipo de droga recebe o maior volume de investimentos financeiros para pesquisas pelos laboratórios farmacêuticos. Evidencia que os estudos apresentados patrocinados atendem aos interesses das empresas farmacêuticas sediadas em países desenvolvidos.

É notado também o não aparecimento de drogas para tratamento de doenças negligenciadas que são de extrema importância para a saúde pública. No entanto, são ignoradas nas pesquisas patrocinadas pela indústria farmacêutica, por não trazerem uma perspectiva de vendas em países ricos, ao contrário das necessidades de países em desenvolvimento por essas drogas, onde o foco das pesquisas clínicas são voltados somente para exploração de voluntários em suas pesquisas.

O desenvolvimento científico, neste caso, é direcionado para o retorno financeiro que pode ser proporcionado pelo lançamento de novos medicamentos no mercado, mais do que os potenciais benefícios que a sociedade pode usufruir (97). O investimento privado nas pesquisas clínicas contribuem para a manutenção dos interesses econômicos das empresas farmacêuticas. Os achados não evidenciam pesquisas inovadoras e sim atendem as demandas das empresas patrocinadoras que perpetuem suas drogas e o poder econômico.

Esse achado contraria o que consta no preâmbulo da DUBDH. Anuncia que o bem-estar da humanidade pode vir acompanhado do progresso científico, enfatizando a importância da ciência e tecnologias, por meio de suas pesquisas serem exercidas e desenvolvidas com liberdade (82). Trazendo benefícios para a humanidade como a melhoria na qualidade de vida e em consequência de sua expectativa de vida aumentada. Pautada no reconhecimento da dignidade da pessoa humana e do respeito e observância dos direitos humanos e das liberdades fundamentais (82).

A DUBDH destaca ainda no que se refere ao Compartilhamento de Benefícios que todos os seres humanos têm o direito de usufruir dos benefícios gerados pela ciência (82). Para Schroeder (2014), a DUBDH é o documento que traz de forma mais esclarecedora a promoção do compartilhamento de benefícios como direito humano, destacando que todos os benefícios que venham a surgir de pesquisas científicas devem ser estendidos para toda a sociedade, na comunidade internacional e principalmente em países em desenvolvimento (98).

Esse destaque demonstra que os laboratórios farmacêuticos desenvolvem suas prioridades de pesquisa clínica para investir em seus próprios produtos, e isso leva a produção de um nicho específico que tende ao mercado mais lucrativo e não o que atenda às demandas da sociedade como um todo. Não favorece o compartilhamento de benefício por não desenvolverem novas drogas para a sociedade e conhecimento para a comunidade científica.

É legítima a atividade comercial e econômica das empresas farmacêuticas, mas nem por isso devem predominar o lucro em detrimento do compartilhamento de benefícios e de sua responsabilidade social. Os

laboratórios deveriam priorizar o desenvolvimento e pesquisa que atendam a sociedade como um todo como enfatiza o artigo 15 Compartilhamento de Benefícios da DUBDH (82), a prática de preços não abusiva dos medicamentos e a flexibilização de patentes para que países em desenvolvimento que conte com o arsenal industrial para fabricação de medicamentos possa produzir a um custo mais baixo para sua população (98).

Destacando ainda na DUBDH que o desenvolvimento científico deve ser equitativo, gerar benefícios e serem compartilhados com especial atenção aos países em desenvolvimento (82). E o que constatano estudo é um benefício voltado para prioridades de doenças crônicas e de alto custo voltadas para mercado consumidor dos países desenvolvidos. E em relação ao compromisso com a Responsabilidade Social os ensaios clínicos apresentados ficam a desejar no que diz respeito a inovações das drogas e aos medicamentos que atendam as necessidades locais. Atendendo aos interesses da indústria farmacêutica e o seu mercado produtivo, não se comprometendo com princípios que destacado na DUBDH.

Outro achado importante que ajuda a compreender o conflito de interesse refere-se aos desfechos favoráveis das drogas encontradas nos resumos investigados. Os desfechos dos estudos que declararam conflito de interesse foram de 24 resumos dos quais somente 1 referiu, na sua conclusão, que era um resultado “ns – não significante”. Tal achado é reforçado pela revisão sistemática realizado por Lundh e colaboradores (2018), que incluíram 75 artigos que confirmam que estudos patrocinados pelos laboratórios farmacêuticos têm maior inclinação a conclusões favoráveis às drogas (99), achado também encontrado no estudo de Schott e colaboradores (2010) em 57 publicações (100). Estudo de Lopez (2015), que foi voltado à investigação de conflitos de interesses financeiro, selecionou 568 artigos (101). Destes, apenas 17,6% declararam conflito financeiro (101). O autor demonstra que, dentro desse universo declarado, 66,2% deles tinham conclusões positivas ao estudo, chegando à conclusão de que os estudos que têm apoio financeiro têm 7,12% mais chances de serem favoráveis (101).

Lago e Costa (2017) alertam que conflitos são potencializadores de conclusões favoráveis a droga quando o pesquisador acumula variadas formas

de apoio sejam financeiro como honorários, pagamento de inscrições em congressos médicos, passagens aéreas e hospedagens (102).

Ao serem analisados os desfechos dos resumos investigados, foi importante destacar a inclusão ou não da significância estatística no resumo. Na investigação foi possível encontrar uma proporção parecida, praticamente 50% dos estudos tinham significância e 50% não tinham significância estatística. Em uma revisão sistemática realizada por Bradley (2017), o autor investigou o relato seletivo de desfechos significativos em que destacaram 13 estudos dos quais sete apresentavam resultados seletivos de significância e quatro deles haviam conclusões favoráveis com desfechos significativos questionáveis (103).

A droga apresentada sem significância estatística e ao mesmo tempo tendo desfecho favorável é um fator a ser questionando, já que Bajwa (2015) aponta que os dados estatísticos são indispensáveis para a apresentação das informações, legitimando os resultados (104). Para Chamon e colaboradores (2010), o fato de não apresentar os resultados estatísticos ao público é identificado pela comunidade científica e pelos pacientes, que decidiram participar do experimento científico, como uma traição da confiança depositada neles (105).

Chama atenção que independente da exposição de p-valor ou não, as expressões de sucesso encontradas na conclusão dos ensaios clínicos selecionados não mudaram. Essas expressões podem ser mais uma forma de apresentação de resultados e riscos que reforça o convencimento estatístico. E no estudo foi possível colher as palavras que mais predominaram nas conclusões dos resumos investigados como: redução significativa dos sintomas 35,1%; resultados benéficos 17,5%; opção segura 24,1%; e que a droga foi eficaz 23%. Palavras que têm uma força muito grande na decisão da prática clínica e que predominaram sozinhas ou em conjunto.

Goldacre (2013, p. 221-222) salienta que essa demonstração de benefício disfarça e minimiza os riscos que tendem influenciar na opção pelo tratamento. O autor chama a atenção para que é uma situação *“preocupante a elevada frequência com que a redução relativa dos riscos é usada na apresentação de benefícios modestos de novos tratamentos, tanto nos médicos como na literatura profissional”* (5).

O questionamento de estudos favoráveis patrocinados pelos laboratórios farmacêuticos é uma constante no meio científico, assim como a declaração de conflito de interesses. Estudos favoráveis que são patrocinados costumam maximizar os benefícios e ocultar riscos. Pois a tendência dos investimentos financeiros é sempre priorizar estudos que deem retorno ao investimento financeiro, logo os danos acabam sendo minimizados do ponto de vista a esconder resultados que possam por em dúvida a comunidade científica e assim não ser adotado como um tratamento confiável.

Uma possível ocultação de danos está relacionado ao fato de muitos resumos não terem apresentado no texto sua significância estatística ao apresentar seu desfecho favorável (106). A significância estatística é um dos pontos importantes a ser observado nos estudos, espera-se que todos os ensaios clínicos após a sua conclusão e posterior apresentação à comunidade científica tenha um embasamento não só em evidências, mas também o suporte estatístico na demonstração da sua eficácia e segurança.

Muitos estudos além de descartarem resultados negativos de suas pesquisas, eles também estrategicamente escondem a sua significância estatística como forma de valorizar seus resultados de forma a acrescentar adjetivos convincente no local da significância estatística. Fazendo com que quem leia seja levado a entender que os estudos foram bem sucedidos e favoráveis a droga. Para Chamon e colaboradores (2010) o fato de não apresentar os resultados ao público é identificado pela comunidade científica e pelos pacientes que se dispõem a participar do experimento científico, como uma traição da confiança depositada neles (105).

Estudos em conflito de interesses que são favoráveis, ocultam resultados negativos, não apresentam resultados de cálculos estatísticos e mesmo assim são favoráveis a droga teste. Tem grande potencial de causar danos, e no artigo 3 Benefício e Dano da DUBDH, os danos devem ser minimizados (82), em se tratando de ensaios clínicos, os primeiros a sofrerem, em caso de danos, são os participantes de pesquisas e posteriormente os pacientes em decorrência do avanço científico que direciona a prática médica. Desse conjunto é possível destacar o quanto estamos vulneráveis aos estudos que a indústria farmacêutica patrocina. No artigo 8 da DUBDH sobre Respeito pela Vulnerabilidade Humana e pela Integridade Individual, a vulnerabilidade

deve ser respeitada no que se refere as avanços do conhecimento e sua aplicação na prática médica. Demonstra a necessidade de proteger os participantes e os pacientes que estão envolvidos e são objetos desses avanços promovidos pelo patrocínio da indústria farmacêutica.

A atuação do pesquisador e toda sua equipe deve ser pautada na responsabilidade diante da sociedade com os seus experimentos científicos. Manipular os dados para que venham à tona somente os dados favoráveis é uma forma de falsear o estudo em favor de interesses que não estão relacionados ao conhecimento científico que o estudo poderia proporcionar. Ocultar dados negativos e forçar dados favoráveis aparecerem é uma das formas de falsificação do estudo (58).

Existem estudos que afirmam que esse comportamento de pesquisadores estão relacionados a pressão que os patrocinadores fazem em troca do investimento financeiro na pesquisa e que exigem uma resposta favorável a droga estudada. O que contraria toda a responsabilidade social que as empresas deveriam adotar, de realizar pesquisas voltadas para as necessidades de saúde pública da sociedade, que estão inseridas e consomem seus produtos e não somente voltada ao lucro que expõe todo o processo ao conflito de interesses e ao risco de comprometer vidas (107). Resaltando a DUBDH em seu artigo 14 sobre Responsabilidade Social e Saúde quando coloca a saúde como essencial à vida e deve ser considerada como um “bem social e humano” (82) e não a saúde como um bem financeiro como vem sendo praticado pela indústria farmacêutica.

Durante a investigação por conflito de interesses, o estudo constatou que o uso de placebo como comparador correspondeu a um quarto dos estudos, sendo que em sua grande maioria foi possível relacionar com conflito de interesse declarados ou não. Da mesma forma, essa questão foi constatada pelo estudo de Lathyris e colaboradores (2010) no qual analisaram-se 577 ensaios clínicos com uso de placebo como controle (108). Constataram-se que 187 tinham o uso de placebo como controle, apontando que os estudos patrocinados têm preferência pelo uso do placebo como comparador, dos quais 89% eram patrocinado por um único laboratório farmacêutico (108).

Cabe ressaltar que o Brasil vem se opondo a proposta da Declaração de Helsinque da flexibilização do uso de placebo, não cedeu ao seu uso em

ensaios clínicos realizados em território nacional e nunca foi aceito em suas normativas internas o uso de placebo para condições em que existam medicamentos efetivos (109).

A exemplo a Resolução 466/12 do CNS que trata das normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos em seu item III.3.b. Onde os resumos não expuseram a justificativa necessária como orienta na Resolução do CNS; não apontaram no caso se a doença estudada não apresentava algum medicamento no mercado para fazer a comparação; e os estudos não explicitaram o país de origem da pesquisa (110). E a Resolução editada pelo CFM vem reforçando a oposição ao uso de placebo no Brasil, a 1.885/2008, que veda a participação de médicos em pesquisas que utilizam placebo que envolva seres humanos em caso de haver tratamento disponível para a doença que estiver sendo pesquisada (111).

Os autores dos resumos apresentados nos congressos descumpriram o imperativo ético nacional que regulamenta entre outros o uso de placebo fora das condições recomendadas e as normas deontológicas direcionadas aos médicos.

Muitos autores criticam essa forma de utilização do placebo, que não trazem benefícios e deixam em risco a sociedade que pode vir a ser tratada com um medicamento que foi testado com um produto inerte (110). Como ressalta Vidal (2016), o uso de placebo, só é aceito eticamente na condição de não haver tratamento disponível para a doença estudada, o que segundo a autora existe um número muito limitado de doenças que se enquadram nesse critério (20). Sendo então, quase que em absoluto, a obrigatoriedade de utilizar o padrão ouro na comparação da nova droga em teste. Já que muitas drogas em teste estão tentando provar serem superiores a droga já existente no mercado e não a sua eficácia (20).

Os congressos contaram, em sua maioria, com patrocínio de laboratórios farmacêuticos e empresas de dispositivos médicos. No presente estudo, não foi possível ter acesso a todas programações dos congressos médicos, mas identificamos 20 estudos que contavam com o apoio do laboratório em seus respectivos congressos. No estudo realizado por Domingos Neto e colaboradores (2016), foi possível encontrar todos os patrocínios dos congressos (49). Eles realizaram breve consulta em

congressos de três especialidades médicas e descobriram uma média de cinquenta patrocinadores nos congressos dos quais 88% eram indústrias farmacêuticas (49).

No presente estudo ocorreu dificuldade de encontrar a associação de apoio ao congresso com os laboratórios farmacêuticos. O que não deveriam ocorrer, pois, a partir de dezembro do ano de 2008, pela Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 96 da ANVISA, que recomenda no art. 42 §1º que todo apoio, patrocínio a congressos médicos devem desde o momento da inscrição dos congressistas até a publicação dos anais conterem os patrocínios (67). Em todos os anais de congressos realizados a partir de dezembro de 2008 pesquisados para o estudo nenhum expôs conforme a RDC nº 96, deixando de transparecer os vínculos com os laboratórios patrocinadores mesmo após finalizado o congresso, dificultando quem não participou do congresso de ter suas próprias conclusões de conflitos que poderiam ter entre os congressos, resumos e o patrocínios.

Apesar da dificuldade do acesso a todos os patrocinadores, o presente estudo buscou, dentro da limitação, relacionar os desfechos favoráveis das drogas com a presença de apoio do laboratório ao congresso médico. Identificamos 50% dos estudos favoráveis que declararam conflito de interesses com o laboratório que estava apoiando o congresso e 40% dos ensaios tinham conflitos não declarados com os laboratórios presentes como apoiadores no congresso. No estudo Riaz e colaboradores (2015) apontam que estudos patrocinados por laboratórios farmacêuticos têm a tendência de ser quatro vezes mais favoráveis e, quando esse apoio é direcionado para especialidades, a tendência é de sete vezes mais favorável à droga (112).

No estudo foram identificados 46 resumos em conflito de interesses e destes cerca de 52,1% declararam conflito e 47,8% não declararam. Destes não declarados foi possível, em busca pela internet, verificar os conflitos não declarados com o laboratório dono da patente. Um total de 31 resumos não declararam e não foi encontrado vínculo com patrocinador. No estudo de Thompson e colegas (2016), foram analisados 335 médicos que apresentaram resumos no 41º *Society of Gynaecologic Surgeons*. Destes, 7% dos resumos continham declaração de conflito com empresas farmacêutica e 62% resumos tinham conflito de interesses não declarado (113). Demonstrou-se uma

associação elevada de conflitos não declarados que tinham vínculo com o laboratório patrocinador.

Ainda sobre conflitos de interesses em congresso, Grey e colaboradores (2017) encontraram divergências de declaração de conflitos em seu estudo, entre as comunicações orais e os respectivos resumos escritos. Constataram que 48% não declararam os mesmos conflitos nos anais das conferências médicas (114). No mesmo estudo, os autores demonstraram que, mesmo durante as apresentações orais, o *slide* do conflito de interesses levava em média 2 segundos de exibição, o que impossibilita a discussão a respeito do conflito e a compreensão de os congressistas avaliarem a imparcialidade do pesquisador (114).

A associação do presente estudo com a declaração de conflito de interesses foi de 31,1% declarados e 68,8% não declararam. Confirmando os achados do estudo de Luce e Jackman (2017), 20,2% dos autores declararam conflito de interesses e 45,5% não divulgaram conflitos (115).

A declaração de conflito de interesse é uma ferramenta que ajuda na transparência no meio científico. Proporciona a comunidade científica ter um olhar mais criterioso para esses estudos, mas a declaração sozinha não é suficiente, porque depende do auto relato dos autores.

Tal constatação foi possível de ser demonstrada neste estudo ao encontrar vínculos de autores que não relataram conflito, mas com uma busca mais criteriosa foi possível descobrir que existem subrelatos de conflitos. Tal descoberta levanta o questionamento da integridade na divulgação de conflitos na pesquisa. Ocultar conflito de interesses tira o foco de um possível viés que possa ter na conclusão da pesquisa. Visto que, pela literatura os estudos patrocinados tem mais chances de ter resultados favoráveis e a não declaração impede que o público deixe de ter uma análise crítica por esse aspecto.

Para os médicos pesquisadores não declarar conflito contraria também a resolução 1.595/2000 do CFM a qual devem seguir. No art. 2º é bem claro ao determinar que devem ser divulgados os vínculos com patrocínio de suas pesquisas, sejam elas escritas em artigos, em palestras e promoção produtos farmacêuticos (66).

Diante da não declaração de conflito de interesses nos resumos investigados e posteriormente encontrados na internet conflitos não

declarados, foi possível identificar vínculo com o laboratório dono da patente e caracterizar o tipo de relação que o autor tinha. E os conflitos não declarados mais presentes foram os conflitos de interesses financeiros – CIFIN 59%, conflitos de interesses científicos – CICIEN 31,8% e conflitos de interesses trabalhistas – CITRAB 9%. No estudo de Hampson (2007), que investigou o relato de conflito de interesses em resumos da Reuniões Anuais da Sociedade Americana de Oncologia Clínica entre 2004 e 2005, foi exposto que 23% declararam conflito de interesse financeiro e 20% tinham conflito trabalhista (97). Achado que confirma a existência de um maior conflito de interesses relacionado ao conflito financeiro.

A ocultação de conflitos de interesses, no presente estudo, como destacado é predominante quando envolve interesses financeiros dos autores. E estudos com apoio financeiro tende a favorecer a droga do laboratório farmacêutico patrocinador. Este fato é um potencializador também da vulnerabilidade. Estamos sujeitos não só pela condição humana que nos encontramos, do nosso estado de saúde, mas também da má conduta do pesquisador de esconder conflitos. A sua ocultação acaba por minar as possibilidade de avaliar criticamente aqueles resultados que servirão como parâmetro para médicos prescritores em seus consultórios.

Outro achado que chama a atenção na conclusão dos estudos refere-se ao fato de que, em nenhum momento, foi sugerido que novos estudos deveriam ser realizados. O que deixa a conclusão como definitiva e inquestionável, pronta para ser prescrita pelos médicos.

A DUBDH enfatiza em seu artigo 4, Benefício e Dano, a necessidade de se levar em consideração os *“sujeitos de pesquisas e os outros indivíduos”* nesta ocasião podemos notar que os *“outros indivíduos”* pode-se incluir os pacientes que irão fazer uso de medicamentos que serão apresentadas em congressos médicos (82). Medicamentos que se encontram em fase de expansão de divulgação e conhecimento para uma grande quantidade de especialistas.

É justamente nos congressos que muitos médicos prescritores têm seu primeiro contato com os novos medicamentos, tanto em quiosques dos laboratórios apoiadores como nas apresentações, seja por cientistas renomados em suas palestras ou nas apresentações de resumos, que em sua

maioria tem conclusões favoráveis sobre sua indicação. Neste momento, os possíveis danos podem ser potencializados por essa super valorização da droga que tende a se perpetuarem nas publicações de anais das apresentações e que servem de buscas posteriores passando a ser simplesmente interpretadas como benéficas.

Como apresentado, não é só o mero fato de declarar conflito de interesses que irá solucionar a má conduta científica. A má conduta pode estar infiltrada em todo processo da pesquisa clínica realizada e não só na declaração de conflito pelo pesquisador que está apresentando o estudo. Todo esse processo da pesquisa pode passar despercebido dos olhares mais atentos que só tem como base a declaração e não sabem se algum dado foi realmente manipulado para que o resultado tenha chegado a ser realmente positivo, se possíveis efeitos adversos tenha sido mesmo minimizados ou escondidos para se tornarem atraentes para os médicos prescritores dando-os segurança no tratamento de seus pacientes.

O estudo demonstra o descompromisso dos ensaios clínicos apresentados com abordagem dos artigos destacados da DUBDH por parte dos pesquisadores e as empresas farmacêuticas patrocinadoras. Artigos esses que consideram os direitos humanos, colocam acima de tudo o bem estar dos participantes das pesquisas, os pacientes, a sociedade como um todo e não os lucros que podem vir a ter com o potencial de comercialização dessas drogas.

O trabalho em questão apresenta limitações em relação a quantidade baixa de dados coletados, havendo a necessidade de ampliar o número de congressos para ter uma maior significância estatística nas variáveis identificadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo teve como objetivo investigar o conflito de interesse em resumos publicados em anais de congressos de especialidades médicas no Brasil e suas repercussões éticas.

Na análise dos resumos publicados nos anais foi possível identificar auto declaração de conflito de interesses e também um número considerável de autores que ocultaram conflito de interesses com laboratório dono da patente da droga que teve investigação clínica conduzida pelos autores do resumo. Demonstra uma baixa eficácia da declaração de conflitos, efeito de declarar não é o melhor desempenho real dos profissionais.

Outro achado importante foi o elevado número de resumos que continham desfechos favoráveis as drogas e sua associação com apoio declarado e os que não declararam com o laboratório que tinha o direito de explorar aquela droga em estudos no momento de sua apresentação no congresso médico.

Os achados demonstraram, dentre outros, haver ocultação de conflitos de interesses que não foram auto declarados nos resumos publicados e o número elevado de desfechos favoráveis nas drogas estudadas associada aos conflitos de interesses.

Apesar de haver regulamentação desde 2008 pela ANVISA os anais não contam com as informações dos apoiadores e patrocinadores dos congressos nos anais, o que dificultou associar os desfechos com o apoio do laboratório diretamente ao congresso.

Quase um terço dos ensaios apontaram o uso de placebo sem informações que as justificassem conforme a Resolução 466/12 do CNS prevê a justificativa em caso de uso comparado com placebo. Demonstra que os pesquisadores não vem dando a devida atenção e deixa a dúvida se esses ensaios foram realizados no Brasil o que contraria a Resolução vigente que regula o sistema ético de pesquisa com seres humanos. o que pode estar em conflito com os interesses econômicos.

Chegar a uma solução para o conflito não é um resultado fácil, ainda mais no contexto que envolve a relação da indústria farmacêutica com pesquisadores e médicos.

O trabalho em questão apresenta algumas limitações. Entre elas a dificuldade do acesso aos informativos dos congressos por não estarem mais disponíveis na página, juntamente com as programações gerais que contêm os apoiadores e patrocinadores, o não retorno dos correios eletrônicos com as informações solicitadas junto as associações médicas responsáveis pelos congressos médicos e o não cumprimento da RDC nº 96 da ANVISA que prevê nos anais publicados tenham os patrocinadores do evento, o que facilitaria muito o cruzamento de maiores informações com os possíveis conflitos de interesses.

Apesar das dificuldades apresentadas, o estudo demonstrou originalidade nos achados em resumos de congressos de especialidades médicas como uma primeira aproximação ao tema do conflitos de interesses não declarados e ainda a persistências de estudos randomizados com placebo, possivelmente realizados no Brasil. Os achados podem ser comparados com outros estudos internacionais e essa aproximação pode despertar a discussão do tema com a realidade do Brasil em relação ao conflito de interesses.

Ao destacar os conflitos de interesses ocultos que não foram declarados, o estudo tem o propósito de chamar a atenção para atitudes que não correspondem aos padrões éticos aceitos pela comunidade científica que permeiam todo o processo de pesquisas clínicas. O que demonstra uma fragilidade e potencializam suas consequências relacionadas aos benefícios e danos, a vulnerabilidade a qual se encontram não só os sujeitos de pesquisa mas sim toda a sociedade que confiam em estudos para desfrutar do compartilhamento de benefícios e dos conhecimentos gerados pelos estudos.

Logo, a ética em pesquisa e a bioética como campo de conhecimento plural busca discussão e a compreensão desses conflitos gerados no decorrer de todo o processo que leva o desenvolvimento de uma pesquisa clínica, oferecendo ferramentas para a proteção dos mais frágeis, por meio de um debate democrático no qual a responsabilidade social das empresas estejam acima dos lucros. Pelo fato de que o principal interessado no desenvolvimento de novas drogas é o paciente que invariavelmente aceita passivamente as prescrições dos médicos, em decorrência de sua fragilidade e do seu estado de saúde. E por isso os medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica

não devem ser encarados como um produto que atenda os interesses econômicos e sim como um bem social que deve ser compartilhado.

Vale destacar também o atual momento preocupante que vem passando o Brasil com a proposta que muda o sistema de revisão ética no país. Projeto de Lei do Senado 200 de 2015 (atualmente Projeto de Lei 7.082/2017) que irá substituir a Resolução 466/12, que entre outras: acabaria com o sistema que envolve os Comitês de Ética em Pesquisa e a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – sistema CEP/CONEP, criando comitês de ética independentes dentro das próprias instituições que realizam pesquisas e tirando da CONEP a responsabilidade de avaliar pesquisas transnacionais; retira os representantes dos usuários dos CEP; a flexibilização de normas como a garantia de acesso ao medicamento pós estudo, retirando o direito do participante de ter acesso a droga que foi eficiente durante a pesquisa e na garantia do melhor tratamento no grupo comparador, possibilitando o uso de placebo mesmo havendo tratamento disponível bastando justificativa científica; e a mudança da instancia nacional de análise ética passaria a ser responsabilidade da ANVISA e não mais da CONEP.

Tais mudanças só atenderiam aos interesses dos laboratórios farmacêuticos que realizam pesquisas transnacionais em nosso país, onde utilizariam das fragilidades propostas no PL 200 para realizarem suas pesquisas, comprometendo diretamente na qualidade, nos resultados dos estudos e conseqüentemente nas publicações internacionais que adotam padrões éticos como requisito em suas publicações.

REFERÊNCIAS

- (1) Anderson R. Pharmaceutical industry gets high on fat profits. BBC News , 6 nov de 2014. [online] [acesso em 01 dez 2018]. Disponível em:<<https://www.bbc.com/news/business-28212223>>.
- (2) Chen L. The most profitable industry in 2015. Forbes. 2015.. [online] [acesso em 12 dez 2018]. Disponível em:<<https://www.forbes.com/sites/liyanchen/2015/09/23/the-most-profitable-industries-in-2015/#30d6e1f6b732>>.
- (3) Santana RS, Leite SN. Prioridades da pesquisa clínica com medicamentos no Brasil e as doenças da pobreza. Rev Panam Salud Publica. 2016;40(5):356–62. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em:<https://www.scielo.org/scielo.php?pid=S102049892016001100356&script=sci_arttext>.
- (4) Angell M. La verdad acerca de la industria farmacéutica: cómo nos engaña y que acer al respecto/Marcia Angell; traducción Luz Freire. Bogotá: Grupo Editorial Norma, 2006.
- (5) Goldacre B. Farmacêuticas da Treta: como as empresas da indústria farmacêutica induzem os médicos em erro e fazem mal aos doentes. Lisboa: Bizancio; 2013.
- (6) Gøtzsche PC. A totally new system is needed for drug research and development. European Journal of Clinical Investigation. 2018;48,2. [online] [acesso em 01 dez 2018]. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12875>>.
- (7) Angell, M. Drug companies & doctors: a story of corruption. The New York Review of Books. 2008. [online] [acesso em 03 abr 2018]. Disponível em: <<http://www.nybooks.com/articles/2009/01/15/drug-companies-doctors-a-story-of-corruption/>>.
- (8) Soares JCRS, Depra AS. Ligações perigosas: indústria farmacêutica, associações de pacientes e as batalhas judiciais por acesso a medicamentos. Physis. 2012;22(1):311-329. [online] [acesso em 19 ago 2018]. Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010373312012000100017&lng=en&nrm=iso>.
- (9) World Preview 2018, Outlook to 2024 Executive Summary 11th Edition – June 2018. [online] [acesso em 12 dez 2018]. Disponível em:<<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma-World-Preview-2018-Executive-Summary.pdf>>.
- (10) ANVISA. Anuário estatístico do mercado farmacêutico 2017. [online] [acesso em 23 dez 2018]. Disponível em:<

<http://portal.anvisa.gov.br/documents/374947/3413536/Anu%C3%A1rio+Estat%C3%ADstico+do+Mercado+Farmac%C3%AAutico+-+2017/3179a522-1af4-4b4c-8014-cc25a90fb5a7>>.

(11) Petryna A. Experimentalidade: ciência, capital e poder no mundo dos ensaios clínicos. *Horiz Antropol.* 2011;17(35):127-160. [online] [acesso em 23 dez 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-71832011000100005>.

(12) Albuquerque A. Para uma ética em pesquisa fundada nos Direitos Humanos. *Rev Bioét.* 2013; 21(3): 412-422. [online] [acesso em 10 jun 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422013000300005&lng=en>.

(13) Glickman SW, McHutchison J, et al. Ethical and scientific implications of the globalization of clinical research. *New Engl J Med.* 2009;360:816e23. [online] [acesso em 22 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19228627>>.

(14) The Economist. Innovation: Patents that kill. October, 2014. Disponível em: <<http://www.economist.com/blogs/freeexchange/2014/08/innovation>>.

(15) Vondeling GT, Cao Q, Postma MJ, Rozenbaum MH. The Impact of Patent Expiry on Drug Prices: A Systematic Literature Review. *Applied health economics and health policy.* 2018;16(5):653-660. [online] [acesso em 22 dez 2018]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132437/>.

(16) Badcott D. Commercialism in scientific research. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.

(17) Giannuzzi V, Conte R, Landi A, et al. Orphan medicinal products in Europe and United States to cover needs of patients with rare diseases: an increased common effort is to be foreseen. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2017;12:64. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5376695/>>.

(18) Andrade BLA, Rocha DG. Há equidade na produção do conhecimento sobre as doenças negligenciadas no Brasil?. *Tempus actas de saúde colet.* 2015;9(3):21-34. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <<http://www.tempusactas.unb.br/index.php/tempus/article/download/1783/1650>>.

(19) Chirac P, Torreele E. Global framework on essential health R&D. *Lancet* 2006;367(9522):1560-61. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16698397>>.

(20) Vidal SM. Research: Clinical. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.

- (21) Global Forum for Health Research. The 10/90 Report on Health Research 2003-2004. Geneva: Global Forum for Health Research. 2004. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <http://announcementsfiles.cohred.org/gfhr_pub/assoc/s14792e/s14792e.pdf>.
- (22) Urquhart L . Top drugs and companies by sales in 2017. *Nat Rev Drug Discov.* 2018;17:232-232. [online] [acesso em 13 out 2018]. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd.2018.42>>.
- (23) National Institute for Health Care Management. Changing Patterns of Pharmaceutical Innovation A research report by The National Institute for Health Care Management Research and Educational Foundation. 2002 Disponível em: <<http://www.nihcm.org/search?searchword=innovations%20medicines&searchphrase=all>>.
- (24) Zhang H, Cong Y. Research Policy. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.
- (25) Garrafa V. Bioética. In: Giovanella, L; Escorel, S; Lobato, LVC; Carvalho, J. *Políticas e sistema de saúde no Brasil.* 2 ed. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2013. p 741-790.
- (26) Miguelote VRS, Camargo Jr KR. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. *Rev. Saúde Pública.* 2010;44(1):190-196. [online] [acesso em 08 dez 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000100021&lng=pt>.
- (27) Resnik DB. Scientific Misconduct. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.
- (28) Resnik DB. Scientific misconduct and research integrity. In: Ten Have HAMJ and Bert Gordijn (ed). *Handbook of global bioethics.* New York/London: Springer; 2014.
- (30) Cassimiro MC. Scientific integrity and Conflict of interest in biomedical research: the importance of collective responsibility. In: Cassimiro MC, Diós-Borges MMP, Almeida RMVR (Orgs.) *Políticas de integridade científica, Bioética e Biossegurança no século XXI - Porto Alegre, RS: Editora Fi, 2017.*
- (31) Sismondo S. Ghostwriting. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.
- (32) Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in clinicaltrials.gov. *Annals of Internal Medicine.* 2010;153(3):158-66. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679560>>.

- (33) Bero L, Oostvogel F, Bachetti P, Lee K. Factors Associated with findings of published trials of Drug-Drug Comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med.* 2007;5(4):184. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550302>>.
- (34) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: Systematic review. *BMJ* . 2003;326:1167–70. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775614>>.
- (35) Bekelman JE, Li Y, Gross GP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA.* 2003;289:454-65. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12533125>>.
- (36) Souza RP, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea R, Brandão LC. Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica. *Rev. bioét.* 2013;21(2):237-40. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/bioet/v21n2/a06v21n2.pdf>>.
- (37) Perry HB. Undergraduates' Perceptions of Conflict of Interest in Industry-Sponsored Research. *portal: Libraries and the Academy.* 2018;18(1):163-182. Johns Hopkins University Press. [online] [acesso em 10 nov 2018]. Disponível em: <<https://muse.jhu.edu/article/682831>>.
- (38) Begley CG, Ellis, LM. Drug development : raise standards for preclinical cancer research. *Nature.* 2012;483(7391):531-3. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: < <https://www.nature.com/articles/483531a>>.
- (39) Amsterdam JD, McHenry LB, Jureidini JN. Industry-corrupted psychiatric trials. *Psychiatr Pol.* 2017;30;51(6):993-1008. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <http://psychiatriapolska.pl/uploads/images/PP_6_2017/ENGver993Amsterdam_PsychiatrPol2017v51i6.pdf>.
- (40) Faro L, Russo JA. Testosterona, desejo sexual e conflito de interesse: periódicos biomédicos como espaços privilegiados de expansão do mercado de medicamentos. *Horiz.antropol.* 2017;23(47):61-92. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010471832017000100061&lng=en&nrm=iso>.
- (41) Xie G, Cong Y. Conflict of interest. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics.* New York/London: Springer; 2016.
- (42) Schofferman J. The Medical–Industrial Complex, Professional Medical Associations, and Continuing Medical Education. *Pain Med.* 2011;12:1713–9. [online] [acesso em 20 out 2018]. Disponível em: < <https://academic.oup.com/painmedicine/article/12/12/1713/1845598>>.

- (43) Mintzes B, Swandari S, Fabbri A, Grundy Q, Moynihan R, Bero L. Does industry-sponsored education foster overdiagnosis and overtreatment of depression, osteoporosis and overactive bladder syndrome? An Australian cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019027. [online] [acesso em 13 nov 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829862/>>.
- (44) Ruano-Ravina A. Sociedades científicas y su relación económica con la industria. Situación en España. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:614---6. [online] [acesso em 15 jul 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22440141>>.
- (45) Chiner E, Fernández-Fabrellas E, Lucas P. Aspectos éticos de los congresos y reuniones de invierno conjuntas de las áreas de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. *Arch Bronconeumol*. 2013. [online] [acesso em 15 jul 2018] Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300289612003110>>.
- (46) Sahm S. Commercialism in science education. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.
- (47) Fabbri A, Gregoraci G, Tedesco D, et al. Conflict of interest between professional medical societies and industry: a cross-sectional study of Italian medical societies' websites. *BMJ Open*. 2016;6:e011124. [online] [acesso em 15 jul 2018]. Disponível em: <<https://bmjopen.bmj.com/content/6/6/e011124>>.
- (48) Spithoff S. Industry involvement in continuing medical education. *Can Fam Physician*. 2014;60:694-6. [online] [acesso em 03 abr 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4131951/>>. The Economist. Innovation: Patents that kill. October, 2014. Disponível em: <<http://www.economist.com/blogs/freeexchange/2014/08/innovation>>.
- (49) Domingos Neto J, Bajerl JAH, Serodio A. Conflito de Interesses em Eventos de Educação Médica Continuada (EMC): o que Palestrantes e Ouvintes Consideram Importante que Seja Declarado?. *Rev bras educ med*. 2016;40(3):374-382. [online] [acesso em 03 abr 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022016000300374&lng=en&nrm=iso>.
- (50) Witiuk IP, França B, Krüger C, Guebert MC. *Ética em pesquisa envolvendo seres humanos*. Curitiba: PUCPRESS, 2018.
- (51) Rothman DJ. Were Tuskegee & Willowbrook “Studies in Nature”? The Hastings Center Report. 1982;12(2):5. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.2307/3561798>>.
- (52) Beauchamp TL, Childress JF. *Princípios da ética biomédica*. Loyola, São Paulo. 2002.
- (53) Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. *J Med Ethics*. 2010;36:111-5. [online]

[acesso em 11 abr 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133407>>.

(54) Garrafa V, Solbakk JH, Vidal S, Lorenzo C. Between the needy and the greedy: The quest for a just and fair ethics of clinical research. *Journal of Medical Ethics*. 2010;36:500–504. [acesso em 11 abr 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663769>>.

(55) Rotondo T. Conflicto de intereses. In: Tealdi JC, director. *Diccionario latinoamericano de bioética*. Bogotá: Unesco. 2008. p. 458-61. [online] [acesso em 05 out 2018]. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0016/001618/161848s.pdf>>.

(56) Davis M. Conflict of interest. In: Professor Sir Cary L Cooper .Wiley encyclopedia of management. John Wiley & Sons, Ltd. 2014. p. 1-3. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118785317.weom020056>>.

(57) Schafer A. Biomedical conflicts of interest: a defence of the sequestration thesis--learning from the cases of Nancy Olivieri and David Healy. *Journal of Medical Ethics*. 2004;30(1):8–24. [online] [acesso em 11 abr 2018]. Disponível em: <<https://jme.bmj.com/content/30/1/8>>.

(58) Borovecki A. Publication ethics. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.

(59) Ferris L, Fletcher R. Conflict of interest in peer-reviewed medical journals: the world association of medical editors position on a challenging problem. *Journal of Young Pharmacists: JYP*. 2010;2(2):113-115. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3021683/>>.

(60) Brody H. Professional medical organizations and commercial conflicts of interest: ethical issues. *Annals of Family Medicine*. 2010;8(4):354-358. [online] [acesso em 11 out 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2906531/>>.

(61) Robbins NM. Ethical issues pertaining to conflicts of interest between neurologists and the pharmaceutical and medical device industries. *Semin Neurol*. 2018;38(5):589-598. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1668081>>.

(62) Marques Filho J. A dimensão bioética dos conflitos de interesses na relação entre médico e indústria farmacêutica. *Rer Bras Clin Med* 2010;8(2):148-53. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n2/a011.pdf>>.

(63) Santos M, Silva DAC, Paranhos FRL. Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão. *Rev. Bioét.*

2014;22(3):500-508. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422014000300014&lng=en>.

(64) Ndbele P. Integrity: research. In: Ten Have HAMJ (ed). Encyclopedia of Global Bioethics. New York/London: Springer; 2016.

(65) Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A. Combating corruption in the pharmaceutical arena. Indian Journal of Medical Ethics. 2018;3(3):234. [online] [acesso em 12 dez 2018]. Disponível em: <<http://ijme.in/articles/combating-corruption-in-the-pharmaceutical-arena/>>.

(66) Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 1595/2000. Disciplinar a propaganda de equipamentos e produtos farmacêuticos junto à categoria médica, além de salientar a importância de que possíveis conflitos de interesse no relacionamento entre médicos e a indústria farmacêutica sejam explicitados, sempre que necessário. Brasília: CFM; 2000. [online] [acesso em 02 dez 2018]. Disponível em: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2000/1595_2000.htm>.

(67) ANVISA.. Resolução RDC nº 96, de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. [online] [acesso em 05 dez 2018]. Disponível em: <portal.anvisa.gov.br/documents/33864/284972/rdc_96_visa_legis.pdf/e85ad40d-5a19-45cd-8ea7-eba4d5d94975>.

(68) Conselho Federal de Medicina. Resolução 1931/2009. Aprova código de ética médica. Diário Oficial da União (DOU), 24 de setembro de 2009; seção I, p.90]. [online] [acesso em 02 dez 2018]. Disponível em: <<https://portal.cfm.org.br/images/stories/biblioteca/codigo%20de%20etica%20medica.pdf>>.

(69) Kottow M. História da ética em pesquisa com seres humanos. RECIIS –R. Eletr. de Com. Inf. Inov. Saúde. 2008;2. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/17570/2/2.pdf>>.

(70) Gherardi CR. Progreso científico y desarrollo social. In: Tealdi JC, director. Diccionario latinoamericano de bioética. Bogotá: Unesco. 2008. p.458-61. [online] [acesso em 05 out 2018]. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0016/001618/161848s.pdf>>.

(71) Lorenzo CFG. Sistemas de revisión ética. In: Tealdi JC, director. Diccionario latinoamericano de bioética. Bogotá: Unesco. 2008. p.458-61. [online] [acesso em 05 out 2018]. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0016/001618/161848s.pdf>>.

(72) Gefenas E. Research: Human Subjects. In: Ten Have HAMJ (ed). Encyclopedia of Global Bioethics. New York/London: Springer; 2016.

- (73) Paranhos FRL, Garrafa V, Melo RL. Estudo crítico do princípio de benefício e dano. *Revi Bioét.* 2015;23(1):12-9. [online] [acesso em 01 out 2018]. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/981/1185>.
- (74) Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. *Rev Assoc Med Bras.* 2009. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000500010&lng=en.
- (75) Belmont Report. Disponível em: < <https://www.hhs.gov/ohrp/regulations-and-policy/belmont-report/read-the-belmont-report/index.html>>.
- (76) Beecher HK. Ethics and clinical research. *New England J Med.* 1966; 274(24):1354-60. Disponível em: < <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196606162742405>>.
- (77) Diniz D, Guilhem D. O que é bioética. São Paulo: Brasiliense. 2002. p.11-71.
- (78) Figueiredo AM, França GV. Bioética: uma crítica ao principialismo. *Derec y Camb Soc.* 2009;17(6). [online] [acesso em 15 jul 2018]. Disponível em: <http://www.derechocambiosocial.com/revista017/bioetica.htm>
- (79) Pessini L, Barchifontaine CP. Problemas atuais de bioética. 8 ed. São Paulo: Edições Loyola. 2007. p 25-71.
- (80) Carreiro NMSC, Oliveira AAS. Interconexão entre direito e bioética à luz das dimensões teórica, institucional e normativa. *Rev Bioét.* 2013;1(1):53-61. [online] [acesso em 15 jul 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-80422013000100006>.
- (81) Garrafa V. Histórico e importância da Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos da UNESCO para o desenvolvimento da bioética no século XXI. In: *Bioética e humanização em oncologia.* Santos M (eds.). Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- (82) UNESCO. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. Tradução brasileira por Ana Tapajós e Mauro Machado do Prado, com revisão técnica de Volnei Garrafa, sob a responsabilidade da Cátedra UNESCO de Bioética da Universidade de Brasília/Sociedade Brasileira de Bioética e homologada pelo Ministério das Relações Exteriores do Brasil. Brasília, 2005. [online] [acesso em 10 abr 2018]. Disponível em: <https://bioetica.catedraunesco.unb.br/?page_id=250>.
- (83) Solbakk JH, Vidal SM. Research ethics, clinical. In Chadwick R. (Ed.), *Encyclopedia of applied ethics.* 2nd ed., Vol. 3, San Diego: Academic 2012.

- (84) Cruz MR, Oliveira SLT, Portillo JAC. A declaração universal sobre bioética e direitos humanos – contribuições ao Estado brasileiro. *Revi Bioét.* 2010;18 (1):93-107. [online] [acesso em 15 jul 2018]. Disponível em: <http://revistabioetica.cfm.org.br/index.php/revista_bioetica/article/view/538/524>.
- (85) Evans D. Benefit and harm. In: ten Have HAMJ, Gordijn B (eds). *Handbook of global bioethics*. London/New York: Springer, 2013.
- (86) Francis L. Benefit and harm. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.
- (87) Santos M. Princípios básicos de bioética. *Bioética e humanização em oncologia*. Santos M (eds.). Rio de Janeiro: Elsevier; 2017.
- (88) Roeser S, Fahlquist JN, Hillerbrand R. Risk. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.
- (89) Patrão Neves, M. Respect for human vulnerability and personal integrity. In H. A. M. J. Ten Have & M. S. Jean (Eds.), *The UNESCO Universal declaration on bioethics and human right*. Paris: UNESCO. 2009
- (90) Cunha T, Garrafa V. Vulnerability: a key principle for global bioethics? *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*. 2016;25:197-208. [online] [acesso em 10 abr 2018]. Disponível em: https://www.researchgate.net/profile/Volnei_Garrafa/publication/297726703_Vulnerability/links/56f0433508ae0dcdafd6a730.pdf?origin=publication_detail>.
- (91) Martinez-Palomo A. Social Responsibility and Health. In: ten Have HAMJ, Jean MS (Edited by). *The UNESCO Universal Declaration on Bioethics and Human Rights Background, principles and application*. UNESCO. 2009. Disponível em: <<https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000179844>>.
- (92) UNESCO. Report of the IBC on Social Responsibility and Health. 2010. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: <<http://unesdoc.unesco.org/images/0018/001878/187899E.pdf>>.
- (93) Bagheri A, Afshar L. Research: International Collaboration. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.
- (94) Bagheri A. Ethics review on externally- sponsored research in developing countries. In R. Luppigini & R. Adell (Eds.), *Handbook of research on technoethics*. New York: Information Science Reference. 2009.
- (95) Galjaard H. Sharing of Benefits. In: Ten Have HAMJ (ed). *Encyclopedia of Global Bioethics*. New York/London: Springer; 2016.

(96) Kessel M. Restoring the pharmaceutical industry's reputation *Nature Biotechnology*. 2014;32:983–90. [online] [acesso em 09 out 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299916>>.

(97) Hampson LA, Joffe S, Fowler R, et al. Frequency, type, and monetary value of financial conflicts of interest in cancer clinical research. *J Clin Oncol*. 2007;25:3609–3614. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704409>>.

(98) Schroeder D. Sharing of Benefits. In: Ten Have HAMJ and Bert Gordijn (ed). *Handbook of global bioethics*. New York/London: Springer; 2014.

(99) Lundh, A., Lexchin, J., Mintzes, B., Schroll, J. B., & Bero, L. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Medicine*. 2018;44(10):1603–1612. [online] [acesso em 31 out 2018]. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-018-5293-7>>.

(100) Schott G, Pachi H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig WD, Lieb K. The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Deutsches Arzteblatt International*. 2010;107(16):279–85. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20467553>>.

(101) Lopez J, Lopez S, Means J, et al. Financial conflicts of interest: an association between funding and findings in plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2015;136:690e. [online] [acesso em 30 nov 2018]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26505726>>.

(102) Lago RF, Costa NR. Comunidades de especialistas e formação de interesses no programa de aids do Brasil. *Ciênc saúde coletiva*. 2017;22(5):1479-1488. [online] [acesso em 05 nov 2018]. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002501479&lng=pt&nrm=iso>.

(103) Bradley HA, Rucklidge JJ, Mulder RT. A systematic review of trial registration and selective outcome reporting in psychotherapy randomized controlled trials. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;135:66–75. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27690210>>.

(104) Bajwa SJ. Basics, common errors, and essentials of statistical tools and techniques in anesthesiology research. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:547---53. [online] [acesso em 03 dez 2018]. Disponível em: < <http://www.joacp.org/article.asp?issn=0970-9185;year=2015;volume=31;issue=4;spage=547;epage=553;aualast=Bajwa>>.

(105) Chamon W, Melo Jr LAS, Paranhos Jr A. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq. Bras. Oftalmol*. 2010;73(2):107-109. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: <

http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000200001&lng=en.>.

(106) Bernal-Delgado E, Fisher ES. Abstracts in high profile journals often fail to report harm. *BMC medical research methodology*. 2008;8:14. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18371200>>.

(107) Semplici S. Social Responsibility and Health. In: Ten Have HAMJ and Bert Gordijn (ed). *Handbook of global bioethics*. New York/London: Springer; 2014.

(108) Lathyris DN, Patsopoulos NA, Salanti G, Ioannidis JP, Lexchin J et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326:1167-70. [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775614>>.

(109) Garrafa V, Lorenzo C. Helsinque 2008: redução de proteção e maximização de interesses privados. *Rev Assoc Med Bras*. 2009. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302009000500010&lng=en.

(110) Conselho Nacional de Saúde. Resolução CNS nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Brasília: Diário Oficial da União, nº 112, p. 59-62. Seção 1. 2012. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível em: <<http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>>.

(111) Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM nº 1.885, de 23 de outubro de 2008. É vedado ao médico participar de pesquisa envolvendo seres humanos utilizando placebo, quando houver tratamento disponível eficaz já conhecido. Brasília: Diário Oficial da União, nº 208, p. 90, 22 out. 2008. Seção 1. 2008. [online] [acesso em 10 dez 2018]. Disponível: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm/resolucoes/CFM/2008/1885_2008.htm>.

(112) Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of Funding Source on Clinical Trial Results Including Cardiovascular Outcome Trials. *The American Journal of Cardiology*. 2015;116(12). [online] [acesso em 13 dez 2018]. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611124>>.

(113) Thompson JC, Volpe KA, Bridgewater LK, et al. Sunshine Act: shedding light on inaccurate disclosures at a gynecologic annual meeting. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:661.e1-7. Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207790/>>.

(114) Grey A, Avenell A, Dalbeth N, Stewart F, Bolland MJ. Reporting of conflicts of interest in oral presentations at medical conferences: a delegate-based prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017019. [online]

[acesso em 12 dez 2018]. Disponível em:<
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623528/>>.

(115) Luce EA, Jackman CA. Disclosure of Financial Conflicts of Interest in Plastic and Reconstructive Surgery. *Plastic and Reconstructive Surgery* 2017;140(3):635–639. [online] [acesso em 05 nov 2018]. Disponível em: <<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/prs/2017/00000140/00000003/art00067>>.

APÊNDICE A - ENSAIOS CLÍNICOS EM CONGRESSOS MÉDICOS: UM ESTUDO SOBRE CONFLITO DE INTERESSES

Introdução

O desenvolvimento de tecnologias em saúde pelas empresas farmacêuticas transnacionais foi considerado no último ranqueamento a atividade industrial mais lucrativa do planeta (1). Está estimado que o faturamento mundial dessas empresas cresça 6% ao ano entre 2018 e 2024, atingindo no final desse período um faturamento total do montante de 1,2 trilhão de dólares (2).

Nas últimas três décadas vêm surgindo muitas críticas à estratégia de produção da indústria farmacêutica, arguindo que após a assinatura, em 1994, do acordo Trips da Organização Mundial do Comércio, estendendo aos medicamentos o direito de comercialização exclusiva durante os primeiros 20 anos de registro da patente, a produção passou a estar dirigida a um nicho específico de enfermidades crônico-degenerativas capazes de criar um mercado cativo e passou a haver um predomínio de medicamentos de imitação que buscam substituir um produto anterior com patente vencida ou concorrer com um medicamento de sucesso produzido por outra companhia. (3, 4, 5).

Outros estudos tem mostrado que as verdadeiras inovações tem se concentrado em medicamentos de alto custo visando doenças congênitas, autoimunes e câncer (6). Para a promoção dessas classes terapêuticas de alto custo a estratégia tem sido o lobby junto aos governos para incorporação nos sistemas públicos de saúde e o apoio à judicialização do acesso por indivíduos e associações de enfermos, antes que estejam concluídos os estudos de custo-efetividade (7).

Além disso, já está bem demonstrado que os ensaios clínicos financiados pela indústria resultam em desfechos favoráveis em frequência muitas vezes maior que nos ensaios independentes para as mesmas drogas, e que há uma prática sistemática de interdição à publicação de resultados negativos e de não disponibilização de dados brutos dos ensaios para uma checagem independente dos cálculos (8, 9, 10,). Para Gøtzsche (11), as

patentes em medicamentos são obstáculos à produção de inovações, uma vez que é muito mais lucrativo operar pequenas modificações em moléculas com boa aceitação no mercado e conseguir uma patente como droga nova, que investir desde o ponto zero em uma inovação verdadeira. Para alguns autores, esses resultados cientificamente duvidosos têm, cada vez mais, sido o centro do marketing agressivo dirigido aos médicos, incluindo o apoio às atividades acadêmicas e sociais da categoria (12).

Todo esse contexto favorece de maneira muito contundente a existência de conflitos de interesse, seja na participação dos médicos em ensaios clínicos, seja na divulgação científica de resultados, seja na realização de atividades acadêmicas em torno da escolha das melhores indicações terapêuticas. Estamos considerando como conflito de interesse, neste âmbito, os relacionamentos de um indivíduo com uma empresa ou instituição, no qual seus interesses pessoais de ordem financeira, profissional, acadêmica ou política, são capazes de reduzir sua capacidade em cumprir obrigações éticas ou legais (13).

Neste sentido, o massivo apoio financeiro da indústria farmacêutica a congressos médicos tem sido uma preocupação especial, pela possibilidade de influenciar a prática clínica em direção contrária ao interesse do paciente (14). Para Mintzes e cols. (15), o patrocínio de eventos médicos pela grande indústria disfarça de educação médica atividades de marketing e é muito eficaz por alcançar centenas de médicos e estudantes. Robbins (16) reconhece a importância de divulgar os conflitos de interesses, mas argui que, considerando o atual contexto, sua simples existência já é suficiente para prejudicar o julgamento sobre a imparcialidade dos dados.

Estudos avaliando conflitos de interesse em ensaios clínicos apresentados em congressos médicos brasileiros são ainda muito escassos na literatura e são importantes para informar a comunidade científica sobre o grau de imparcialidade dos estudos apresentados nesses eventos, melhorando a criticidade das tomadas de decisão terapêuticas.

O objetivo do presente artigo foi investigar a existência e a natureza de conflitos de interesse envolvendo ensaios clínicos publicados em anais de congressos brasileiros de especialidades médicas, comparando sua frequência

em duas categorias de drogas, aquelas com genéricos disponíveis no mercado e aquelas para as quais ainda não existem genéricos.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo documental no qual o corpus de análise foi formado por 22 anais dos últimos congressos brasileiros de cardiologia, endocrinologia, nefrologia, psiquiatria, e reumatologia, que se encontravam disponíveis na internet ou que foram enviados pelas associações de especialistas segundo solicitação por correspondência. A escolha das especialidades foi determinada por sua vinculação a condições mórbidas que, segundo a literatura, tem concentrado grande produção de novos medicamentos. Foram incluídos os ensaios clínicos de qualquer fase, excluindo-se os ensaios pré-clínicos e os estudos de caso.

Dois conjuntos de variáveis foram analisados. O primeiro conjunto é formado por variáveis relacionadas aos ensaios clínicos propriamente ditos: a classe terapêutica da droga teste, segundo seu registro na ANVISA; o ano de registro; proporção de resultados favoráveis e desfavoráveis para a droga teste; presença de cálculo de p-valor para o desfecho e uso de placebo no grupo controle. O segundo grupo incluía as variáveis relacionadas à identificação de conflitos de interesses: evidências de patrocínio das indústrias detentoras das patentes ao congresso em que o ensaio foi apresentado e a existência de vínculo, que segundo a literatura caracterizasse conflito de interesse, entre um dos autores do ensaio com a Indústria detentora da patente.

Esses conjuntos de variáveis foram então comparados entre dois grupos de drogas, aquelas que não dispunham de genéricos e, portanto, a exploração comercial era exclusiva de uma única indústria e aqueles que já dispõem de genéricos no mercado. As informações sobre existência de genéricos foram colhidas no banco de dados da ANVISA. Nossa hipótese central era de que os conflitos de interesse seriam mais frequentes nos ensaios envolvendo drogas para os quais não existem genéricos disponíveis. Utilizou-se o teste de igualdade de proporções com o software Stata versão 12 para avaliação da significância estatística das diferenças entre os grupos estudados.

A busca de dados sobre patrocínio da indústria foi realizada a partir de fontes múltiplas: os próprios anais; a programação geral do congresso; o *site* do evento; o *site* da sociedade médica da especialidade do congresso; o *site* da Interfarma e pesquisa direta em *sites* de busca da rede pelo cruzamento do nome das indústrias com o nome do congresso. A busca sobre conflitos de interesses envolvendo autores foram feitos a partir de bancos de informações de acesso público nos *sites* dos laboratórios, nos bancos de dados sobre profissionais da saúde e pesquisadores, em artigos anteriores publicados pelos autores ou como busca direta cruzando nome do autor com o nome da droga ou o nome laboratório. Ao encontrar a informação que caracterizava o conflito ele foi anotado seguido de *print* da tela e arquivamento.

Foi considerado conflito de interesse envolvendo um ou mais autores do ensaio as seguintes circunstâncias: 1. Recebimento de auxílio financeiro para viagem, honorários ou financiamento de estudos; 2. Participação em equipe de pesquisa do laboratório ou vínculo como consultor científico; 3. Vínculo empregatício com o laboratório. Foi observado também se houve a declaração de conflito pelo autor na publicação, tal como exigem normativas brasileiras.

Toda a investigação foi realizada sobre documentos e fontes de dados publicamente acessíveis e por esse motivo, a presente pesquisa não se enquadra, segundo a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, entre as que necessitam submissão a comitê de ética. Ainda assim, todas as medidas foram tomadas para resguardar o sigilo da identidade dos pesquisadores envolvidos nos ensaios.

Resultados

Foram encontradas 407 publicações nos 22 anais estudados no intervalo de tempo entre 2004 e 2018. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão o total de ensaios a analisar foi estabelecido em 77. Vinte e oito drogas diferentes estiveram envolvidas nesses ensaios. Apenas 6 das 28 drogas tinham 20 anos ou mais de registro. A tabela 1 mostra o resumo geral dos ensaios, drogas envolvidas, e variáveis estudadas.

Foi identificado vínculo envolvendo um ou mais autores do ensaio com a indústria responsável pela droga em 46 dos 77 ensaios analisados (59,7%).

Em 24 desses 46 (52,2%) o conflito foi declarado. A caracterização do conflito mostrou que em 38,1% dos casos houve recebimento de auxílio financeiro, honorários ou financiamento de pesquisas; em 23,8% participação em equipe de pesquisa ou vínculo como consultor científico e em 19% havia vínculo empregatício. Os 19,1% restantes foram conflitos declarados em que não foi possível caracterizar a natureza.

No que se refere ao patrocínio da indústria aos congressos, só foi possível confirmá-lo em 13 ensaios, sendo que em 11 deles os resultados foram favoráveis à droga teste e entre os 2 ensaios com resultados desfavoráveis, em um deles a droga teste não dispunha de genérico no mercado.

Os resultados favoráveis à droga teste ocorreu em 90,9% dos 77 ensaios. Quase metade dos resumos apresentando resultados favoráveis à droga teste, 34 de 70, ressaltavam a positividade dos achados, mas não reportavam o p valor. Em 20 dos 77 ensaios houve uso de placebo, todos eles com resultados positivos para a droga teste, mas somente um deles, o que testou a droga FTY720 para Esclerose Múltipla, utilizou o placebo em circunstância permitida pelas normativas brasileiras de ética em pesquisa. Nenhum resumo justificou a necessidade de comparação com o placebo.

A tabela 2 mostra o resultado do teste de igualdade de proporções das variáveis estudadas na comparação entre os grupos de drogas com e sem genéricos. A ocorrência de autores em conflito de interesse foi significativamente maior nos ensaios com drogas sem genéricos ($p = 0,000$). Da mesma forma, o patrocínio da indústria ao congresso onde o ensaio foi publicado ocorreu em maior frequência nos ensaios envolvendo drogas sem genéricos ($p = 0,006$). Entretanto, esse último dado deve ser analisado com bastante cautela, uma vez que o número total dos ensaios nesta condição foi de apenas 13. O mesmo acontece com o uso do placebo que também foi maior no grupo de drogas sem genérico, com $p = 0,000$, mas onde o N total foi de apenas 20 ensaios.

Os ensaios com resultados favoráveis às drogas teste que apresentaram comprovação estatística foram significativamente mais frequentes quando envolviam drogas sem genéricos ($p=0,000$), mas, é curioso notar que para os resultados favoráveis sem comprovação estatística também tenderam a maior

ocorrência nos ensaios com drogas sem genéricos, com $p = 0,052$, um pouco acima de valor significativo, mas onde é legítimo supor que um aumento do N, que nesta comparação foi de apenas 34 ensaios, poderia indicar significância estatística.

A tabela 3 mostra o conjunto de categorias terapêuticas das 28 drogas envolvidas por número de ensaios clínicos. Observa-se que o maior número de ensaios clínicos foram os imunossupressores e imunomodulares, a maioria sob forma de anticorpos monoclonais, representando 28,6% do total de drogas estudadas. Os antidiabéticos com 27%,3%; os antineoplásicos com 13% dos ensaios e os antiinflamatórios com 10,4% completam o grupo das categorias mais envolvidas. Juntas elas representaram 79,2% de todas as drogas envolvidas. Com exceção de apenas um ensaio envolvendo uma droga antiviral, para o qual já existia genérico no mercado, os 20,8% de ensaios restantes também envolviam categorias terapêuticas dirigidas à condições crônico-degenerativas. Foram elas: antiagregantes plaquetários, antilipêmicos, vasodilatadores e neurolépticos.

Discussão

A proporção de ensaios em que autores estão em conflitos de interesse com a indústria em nossos achados (59,7%) foi quase 10% menor que a encontrada por Thompson e cols quando examinaram 335 resumos em congressos internacionais de Ginecologia, e encontraram 69% de ensaios em conflito (17). Já a proporção de omissão de declaração de conflito em nosso estudo que foi de 33,3%, mostrou-se menor que o relatado em estudos internacionais. Grey e cols (18) e Luce e Jackman (19) também estudaram conferências e congressos médicos encontraram respectivamente uma omissão de declaração em 48% e 45,5%. Já no estudo de Thompson e cols (17) a omissão de declaração atingiu impressionantes 93% dos ensaios apresentados. Essa diferença tão grande pode estar relacionada com o rigor com que a organização dos eventos avalia os resumos enviados em relação a esta exigência ética.

No Brasil, a não declaração de conflito pelos médicos também contraria a resolução 1.595/2000 do CFM que determina a obrigatoriedade de divulgar

seus vínculos com a indústria quando envolvidos em promoção de produtos farmacêuticos (20).

Um dado original do nosso artigo, que não foi encontrado em outros estudos nacionais ou internacionais, foi a comparação da ocorrência do conflito de interesse em relação a ensaios envolvendo drogas testes com e sem genéricos. Consideramos este aspecto importante, uma vez que já está bem demonstrado que os maiores investimentos de marketing das indústrias dirigem-se a drogas em processo de lançamento no mercado, a aquelas que ainda tem patentes protegidas ou a aquelas que permanecem exclusivamente exploradas por elas. Neste sentido a comprovação de nossa hipótese central pela demonstração da significância estatística ($p = 0,000$) da maior ocorrência de autores com vínculos com a indústria no grupo de drogas sem genéricos tem, a nosso ver, grande relevância.

No que se refere ao patrocínio da indústria ao congresso onde o ensaio foi publicado, só conseguimos identificar em 13 ensaios. Não havia a informação sobre o patrocínio do congresso na maioria dos anais. Muitos dos programas de congressos passados já não estavam disponíveis na internet e apenas uma associação de especialidades médicas responsável pela organização do congresso atendeu à nossa solicitação por correspondência para enviar programações dos congressos.

No mesmo sentido, é curioso notar que no site da INTERFARMA/Brasil as declarações de apoio a eventos científicos, previstas em lei, estão presentes, mas quase que exclusivamente direcionadas a eventos de menor porte, como pequenas reuniões de associações e eventos acadêmicos locais. O que torna intrigante a dificuldade em encontrar os relatos de apoio a eventos de grande porte é o fato de ser consensualmente aceito na literatura e um fato empírico indiscutível que os grandes congressos nacionais e internacionais de especialidades médicas não ocorrem sem o apoio financeiro da indústria (14, 15). Domingos Neto e cols (21) fazendo rápidas consultas a congressos de três especialidades médicas em curso, descobriram uma média de cinquenta patrocinadores para cada um, dos quais 88% eram indústrias farmacêuticas.

Nossos resultados sugeriram uma tendência à maior ocorrência de patrocínio quando existem drogas de exploração comercial exclusivas apresentadas no congresso ($p = 0,006$), mas uma confirmação mais segura é

necessária pela ampliação do número de congressos estudados e de outras estratégias de busca de conflitos em futuros estudos. Apesar desse baixo número de confirmações de patrocínios, o comprometimento da indústria nos conflitos de interesse já estava amplamente comprovada em nosso estudo dada a demonstração do vínculo dessas empresas com os autores dos ensaios.

Outro achado que vai ao encontro de relatos da literatura é a frequência de resultados favoráveis à droga teste (8,9,10), que em nosso estudo ocorreu em 90,9% dos ensaios. Riaz e cols (22) comparou nos Estados Unidos um total de 226 ensaios clínicos entre os patrocinados pelo NIH e os patrocinados pela indústria farmacêutica e demonstrou, por meio de cálculos rigorosos, que ensaios da indústria eram favoráveis à droga teste entre 4 a 7 vezes mais que aqueles financiados pelo NIH. Lago e Costa (23), no Brasil, já haviam também demonstrado como as diversas formas de conflitos de interesse envolvendo os autores potencializam o encontro de achados favoráveis à droga teste.

Vale ressaltar que em nossa amostra quase metade dos resumos com resultados favoráveis à droga teste (34 de 70), ressaltavam a relevância dos achados, alguns deles usando expressões como: “redução significativa dos sintomas”, “resultado benéfico”, “mostrou-se eficaz” e “opção segura” mesmo em estudos de baixo N e sem reportar p valor. Entre os 24 resumos que declararam conflito de interesse, apenas 1 referiu na sua conclusão que era um resultado “não significativo”. Para Lexchin e cols (24) o financiamento de laboratórios controla as práticas médicas e as pesquisas, produzindo vieses tão graves que são capazes de transformar danos em benefícios, sustentado não em evidências, mas na produção de um “discurso médico” convincente.

Nós nos somamos a outros autores que, a partir de resultados semelhantes, reivindicam a apresentação de cálculos estatísticos como indispensáveis à legitimação dos resultados em ensaios clínicos, seja nas publicações em periódicos, seja na apresentação em eventos científicos (25) e como outros, também consideramos a omissão desses cálculos, uma traição à comunidade científica e à confiança depositada pelos pacientes que se dispuseram a participar do ensaio (26).

Em publicação de 2010, na Revista de Saúde Pública, Miguelote e Camargo Jr (27) chamavam atenção para a ameaça à credibilidade dos

ensaios clínicos para novos medicamentos, uma vez que, a elaboração e execução de pesquisa neste campo, bem como a divulgação de resultados estavam dominados por interesses privados e práticas de marketing, e assim a própria produção de conhecimento havia se tornado mercadoria.

Outro dado preocupante que deriva de nossos achados é o significativo uso de placebo em condições mórbidas claramente interdidas pelas normativas brasileiras, tais como em diabetes mellitus, artrite reumatoide ou mesmo em condições mais diretamente ameaçadoras da vida como angina pectoris, sem que houvesse qualquer justificativa para o uso nessas condições. Esse achado, que demonstra negligência ao atendimento às normativas nacionais, ocorreu em 19 dos 20 ensaios que usaram placebo. Duas outras conclusões também podem ser deduzidas desse achado: o fato do sistema de revisão ética da pesquisa no Brasil limitar-se à avaliação do protocolo, sem ser capaz de supervisão de pesquisas em curso, bem como a tolerância e talvez mesmo concordância das sociedades de especialistas com a negligência em relação à norma brasileira, provavelmente sob a justificativa de que a Declaração de Helsinque já permite.

Em nossa amostra, a clara tendência ao uso de placebo em ensaios com drogas ainda protegidas por patente ou de exploração ainda exclusiva por uma única indústria ($p= 0,000$), apesar de que maior força desse achado necessite de uma ampliação do N estudado, sugere confirmar a importância do uso de placebo para a produção de medicamentos para concorrência comercial ou renovação de patente, como já anteriormente arguido (5,7).

Os nossos dados sobre as categorias terapêuticas privilegiadas para a produção também corroboram outros estudos que mostram uma concentração de produção em dois nichos principais e negligência para com outras condições. São eles: doenças crônico-degenerativas e medicamentos de alto custo (3,6,8). Em nossa amostra, o primeiro desses nichos respondeu por 57,2% dos ensaios e o segundo nicho com 41,6%. Entretanto, considerando que as especialidades foram escolhidas entre as que a literatura aponta como algumas das que lidam com condições preferenciais para a produção de novas drogas, os resultados de concentração produtiva no primeiro nicho já era de certa forma esperado. Mais surpreendente foram os 41,6% em drogas de alto custo, em especial os anticorpos monoclonais, o que confirma a tendência

crecente de produção desta categoria de droga já apontado na literatura. Em recente publicação na revista Nature (6) Urquhart demonstrou que as dez drogas mais vendidas em 2017 renderam US\$ 75,3 bilhões e 6 delas eram anticorpos monoclonais responsáveis por 69% desse faturamento.

Os resultados do estudo apontam para a gravidade dos conflitos de interesse envolvendo congressos médicos no que tange à promoção de novas drogas. Nossos achados corroboram as preocupações e denúncias que vem surgindo na literatura científica nos últimos anos, refletindo-se tanto nas consequências éticas para a conduta profissional, quanto nas implicações técnicas para as tomadas de decisão relacionadas às escolhas terapêuticas.

Será necessário em estudos futuros ampliar o espectro de especialidades e o N de ensaios analisados para traçar um panorama mais amplo e robusto sobre o problema.

Considerações finais

Os nossos resultados trazem como elemento original a comparação da ocorrência de conflitos de interesse entre ensaios envolvendo drogas com e sem genéricos. Foi possível comprovar estatisticamente que os conflitos de interesse declarados, ou não, ocorrem significativamente em maior frequência em ensaios envolvendo drogas novas, protegidas por patente, ou ainda sob exploração exclusiva de uma única indústria.

Outros achados com significância estatística, tal como a ocorrência mais frequente do uso de placebo em ensaios com drogas sem genéricos, necessitarão ampliação futura para que a significância esteja apoiada em um N mais representativo. Entretanto o simples encontro de 19 ensaios clínicos usando placebo para condições interdidas pelas normas éticas de pesquisa do país e pela normas deontológicas da categoria médica, demonstra negligência para com o seu cumprimento, tanto por pesquisadores, quanto pelos avaliadores dos resumos escolhidos pelas sociedades de especialistas responsáveis pelo congresso.

A confirmação no contexto brasileiro da concentração de drogas nos nichos já devidamente identificados na literatura, demonstra que trata-se de

uma estratégia globalizada, que independe da realidade socioeconômica e da situação de saúde dos países.

O projeto de Lei 7.082/2017 que pretende substituir a Resolução 466/12 do CNS, acabando com as funções de avaliação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, e criando comitês de ética independentes dentro das próprias instituições parceiras das indústrias, prevendo, entre outras mudanças, a flexibilização do uso de placebo, favorece claramente o crescimento da ocorrência das práticas condenáveis aqui apontadas. Neste sentido, os setores da comunidade científica preocupados com uma produção de novos medicamentos comprometida com o rigor científico e com as prioridades de saúde e que reconhecem a proteção dos participantes nos ensaios como moralmente acima dos interesses lucrativos das indústrias, precisarão estar mobilizados para fazer chegar à sociedade em geral as informações sobre os riscos sociais implicados nessas mudanças e contribuir para barrá-las.

Referências

- 1 - Chen L. The most profitable industry in 2015. *Forbes*. 2015. [online] [acesso em 12 dez 2018]. Disponível em: <<https://www.forbes.com/sites/liyanchen/2015/09/23/the-most-profitable-industries-in-2015/#30d6e1f6b732>>.
- 2 –Evaluate. World Preview 2018, Outlook to 2024 Executive Summary 11th Edition. 2018. [online] [acesso em 12 dez 2018]. Disponível em: <<http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/EvaluatePharma-World-Preview-2018-Executive-Summary.pdf>>.
- 3 - Link W. Knowledge-based drug discovery intensifies private appropriation of publicly financed research. *Lancet Oncol*. 2018;19(8):1017-1018. [online] [acesso em 13 dez 2018]. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30437-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30437-6) Disponível em: <[https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(18\)30437-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(18)30437-6/abstract)>.
- 4 - Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk J, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. *J Med Ethics*. 2010;36:111-115. [online][acesso 14 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2009.031708> Disponível em: <<https://jme.bmj.com/content/36/2/111>>.
- 5 – Garrafa V, Solbakk J, Vidal S, Lorenzo C. Between the needy and the greedy: The quest for a just and fair ethics of clinical research. *J Med Ethics*. 2010;36(8):500-4. [online][acesso 14 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1136/jme.2009.032656> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20663769>>.
- 6 - Urquhart L. Top drugs and companies by sales in 2017. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17:232-232. [online] [acesso em 13 out 2018]. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrd.2018.42>>.
- 7 - Chieffi AL, Barata RCB. Ações judiciais: estratégia da indústria farmacêutica para introdução de novos medicamentos. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(3):421-429. [online] [acesso em 20 set 2018]. <https://doi.org/10.1038/nrd.2018.42> Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000300005&lng=pt>
- 8 – Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in clinicaltrials.gov. *Ann Intern Med* 2010; 153(3):158-66. [online] [acesso em 13 dez 2018]. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00006> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20679560>>.
- 9 - Bero L, Oostvogel F, Bachetti P, Lee K. Factors Associated with findings of published trials of Drug-Drug Comparisons: why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007;5(4):184. [online] [acesso em 13 dez

2018]. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040184> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17550302>>.

10 – Lexchin J, Bero L, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326:1167-70. [online] [acesso em 13 dez 2018]. <https://doi.org/10.1136/bmj.326.7400.1167> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12775614>>.

11 - Gøtzsche PC. A totally new system is needed for drug research and development. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:2. [online] [acesso em 01 dez 2018]. <https://doi.org/10.1111/eci.12875> Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/eci.12875>>.

12 - Kessel M. Restoring the pharmaceutical industry's reputation. *Nat Biotechnol*. 2014;32:983–90.[online] [acesso em 09 out 2018]. <https://doi.org/10.1038/nbt.3036> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25299916>>.

13 – Perry HB. Undergraduates' Perceptions of Conflict of Interest in Industry-Sponsored Research. *Libraries and the Academy*. 2018;18(1):163-182. Johns Hopkins University Press. [online] [acesso em 10 nov 2018]. Disponível em: <<https://muse.jhu.edu/article/682831>>.

14 - Schofferman J. The Medical–Industrial Complex, Professional Medical Associations, and Continuing Medical Education. *Pain Med*. 2011;12:1713–9. [online] [acesso em 20 out 2018]. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01282.x> Disponível em: <<https://academic.oup.com/painmedicine/article/12/12/1713/1845598>>.

15 – Mintzes B, Swandari S, Fabbri A, Grundy Q, Moynihan R, Bero L. Does industry-sponsored education foster overdiagnosis and overtreatment of depression, osteoporosis and over-active bladder syndrome? An Australian cohort study. *BMJ Open*. 2018;8(2):e019027. [online] [acesso em 13 nov 2018]. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019027> Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5829862/>>.

16 – Robbins NM. Ethical issues pertaining to conflicts of interest between neurologists and the pharmaceutical and medical device industries. *Semin Neurol*. 2018;38(5):589-598. [online] [acesso em 13 dez 2018]. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0038-1668081> Disponível em: <<https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0038-1668081>>.

17 - Thompson JC, Volpe KA, Bridgewater LK, Qeadan F, Dunivan GC, Komesu YM, et al. Sunshine Act: shedding light on inaccurate disclosures at a gynecologic annual meeting. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215:661.e1-7. [online]

[acesso em 13 dez 2018]. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.ajog.2016.06.015>
Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207790/>>.

18 - Grey A, Avenell A, Dalbeth N, Stewart F, Bolland MJ. Reporting of conflicts of interest in oral presentations at medical conferences: a delegate-based prospective observational study. *BMJ Open*. 2017;7(9):e017019. [online] [acesso em 12 dez 2018]. <https://dx.doi.org/10.1136%2Fbmjopen-2017-017019>
Disponível em:< <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5623528/>>.

19 - Luce EA, Jackman CA. Disclosure of Financial Conflicts of Interest in Plastic and Reconstructive Surgery. *Plast Reconstr Surg*. 2017;140(3), 635–639. [online] [acesso em 05 nov 2018]. <https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000003598> Disponível em:<<https://www.ingentaconnect.com/content/wk/prs/2017/00000140/00000003/art00067>>.

20 - Conselho Federal de Medicina. Resolução CFM n. 1595/2000. Brasília: CFM; 2000. [online] [acesso em 02 dez 2018]. Disponível em:<http://www.portalmedico.org.br/resolucoes/cfm/2000/1595_2000.htm>.

21 – Domingos Neto J, Bajerl JAH, Serodio A. Conflito de Interesses em Eventos de Educação Médica Continuada (EMC): o que Palestrantes e Ouvintes Consideram Importante que Seja Declarado?. *Rev Bras Educ Med*. 2016;40(3):374-382. [online] [acesso em 03 abr 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e00852015> Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-55022016000300374&lng=en&nrm=iso>.

22 – Riaz H, Raza S, Khan MS, Riaz IB, Krasuski RA. Impact of Funding Source on Clinical Trial Results Including Cardiovascular Outcome Trials. *Am J Cardiol*. 2015;116(12):1944–1947. [online] [acesso em 13 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/1981-52712015v40n3e00852015> Disponível em:<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26611124>>.

23 - Lago RF, Costa NR. Comunidades de especialistas e formação de interesses no programa de aids do Brasil. *Ciênc saúde coletiva*. 2017;22(5):1479-1488. [online] [acesso em 05 nov 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232017225.33512016> Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232017002501479&lng=pt&nrm=iso>.

24 - Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A. Combating corruption in the pharmaceutical arena. *Indian J Med Ethics*. 2018;3:234-9. [online] [acesso em 12 dez 2018]. <https://doi.org/10.20529/IJME.2018.022> Disponível em:<<http://ijme.in/articles/combating-corruption-in-the-pharmaceutical-arena/>>.

25 - Bajwa SJ. Basics, common errors, and essentials of statistical tools and techniques in anesthesiology research. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. 2015;31:547-53. [online] [acesso em 03 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.4103/0970-9185.169087> Disponível em: <<http://www.joacp.org/article.asp?issn=0970-9185;year=2015;volume=31;issue=4;spage=547;epage=553;auiast=Bajwa>>.

26 - Chamon W, Melo Jr LAS., Paranhos Jr A. Declaração de conflito de interesse em apresentações e publicações científicas. *Arq Bras Oftalmol*. 2010;73(2):107-109. [online] [acesso em 10 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/S0004-27492010000200001> Disponível em:<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492010000200001&lng=en>.

27 - Miguelote VRS, Camargo Jr KR. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. *Rev Saúde Pública*. 2010;44(1):190-196. [online] [acesso em 08 dez 2018]. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102010000100021> Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000100021&lng=pt>.

Tabela 1 – Total de ensaios e drogas envolvidas, segundo as variáveis estudadas.

Droga / data reg ANVISA	Droga sem genérico no mercado	Nº de Ens.	Ano de Publ. dos ensaios	Resultado favorável à droga teste		Resultado desfavorável à droga teste	Controle com placebo	Patrocínio da Industria ao congresso	Ensaio com autor em conflito	Decl. do conflito
				Com p valor	Sem p valor					
Abciximab/2001	X	01	2015	00	00	01	00	01	00	–
Baricitinib/ 2018	X	05	2015/2016 /2017	02	03	00	04	–	05	05
Basiliximab/1998	X	02	2012	00	01	01	00	–	00	–
Cinacalcete/ 2010		04	2004/2016	02	02	00	00	–	00	–
Daclizumab/1999	X	01	2004	00	01	00	00	–	00	–
Dapagliflozina/2017	X	01	2018	01	00	00	00	–	00	–
Dulaglutida/ 2015	X	01	2014	01	00	00	00	–	01	01
Etanercept/ 2009		02	2014	00	02	00	00	–	01	01
Fluvastatina/ 1997		02	2004	02	00	00	02	–	00	–
FTY720 /2011		04	2004	01	02	01	01	–	00	
Fondaparinux/2017	X	03	2014	03	00	00	00	–	03	01
GQ-16/ Sem Registro	X	01	2012	00	01	00	00	–	00	–
HD203 /Sem Registro	X	01	2014	00	00	01	00	–	00	–
HTK/Sem Registro	X	01	2004	01	00	00	00	–	00	–
Imunoglobulina /2006	X	01	2008	01	00	00	00	–	00	–
Ivabradina /2007	X	04	2013/2015	03	00	00	01	01	02	01
Liraglutide/2016	X	13	2016	08	05	00	05	–	10	07
Lixisenatida/2017	X	05	2014	04	00	01	03	–	05	00
Paliperidona/2011	X	01	2016	00	01	00	00	–	01	00
Palivizumabe/1999	X	01	2016	00	01	00	00	–	01	00
Rituximabe /1998	X	05	2014/2016	01	04	00	00	01	01	00
Secuquinumabe/2015	X	04	2015	03	00	01	04	04	04	04
Semaglutide/2018	X	01	2016	00	01	00	00	01	01	01
Sirolimo/ 2000		08	2004/2008	01	07	00	00	01	04	04
Tirofiban/ 1999		01	2013	00	00	01	00	01	00	–
Tocilizumabe/2009	X	02	2017	01	02	00	00	02	02	02
Tofacitinibe/2014	X	01	2015	00	01	00	00	–	00	01
Triancinolona/1988		01	2014	01	00	00	00	01	01	00
TOTAL	21	77	2004 a 2018	36	33	07	20	13	42	28

Tabela 2 – Teste de igualdade de proporções das variáveis em relação aos grupos de drogas com e sem genéricos

Variáveis analisadas	Proporção nos ensaios envolvendo drogas sem genérico	Proporção nos ensaios envolvendo drogas com genérico	Diferença entre as proporções	IC 95% para a diferença entre as proporções	P valor
Resultados Favoráveis	90,9% (50/55)	90,9% (20/22)	0	-14,2 - 14,2%	1.000
Resultados favoráveis com p valor	80,6% (29/36)	19,4% (07/36)	61,2%	42,8 - 79,4%	0.000
Resultados Favoráveis sem p valor	61,8% (21/34)	38,2% (13/34)	23,6%	0,04 - 4,7%	0.052
Controle com placebo	85% (17/20)	15% (3/20)	70%	47,9 - 92,1%	0.000
Patrocínio da Indústria interessada	76,9% (10/13)	23,1% (3/13)	53,8%	21,5 - 86,2%	0.006
Ensaios com autor em conflito	85,7% (36/42)	14,3% (6/42)	71,4%	56,5 - 86,4%	0.000
Declaração do conflito quando existente	66,9% (23/36)	83,3% (5/6)	-19,4%	-53,1 - 14,2%	0.350

Tabela 3 - Número de ensaios por classe terapêutica das drogas envolvidas.

Classe Terapêutica	Número de Ensaios realizados
Antiangionosos e Vasodilatadores	03
Antiagregantes plaquetários, Anticoagulantes e Antitrobóticos	05
Antidiabéticos	21
Antineoplásicos	10
Antiinflamatórios	08
Antiparatiroidianos	04
Antilipêmicos	02
Antiviral	01
Imunossupressores e Imunomoduladores	22
Neurolépticos	01
Total	77