

# Ensaio clínico em congressos médicos: estudo sobre conflito de interesses

Milton Luiz Nascimento<sup>1</sup>, Cláudio Lorenzo<sup>1</sup>, Mauro Niskier Sanchez<sup>1</sup>

1. Universidade de Brasília, Brasília/DF, Brasil.

## Resumo

Este artigo busca investigar conflitos de interesses envolvendo a apresentação de ensaios clínicos em congressos brasileiros de cinco especialidades médicas, ocorridos entre 2004 e 2018. Foram estudados 407 resumos em 22 anais. Após aplicar critérios de seleção, obteve-se um *corpus* de 77 ensaios. Detectou-se maior frequência de conflitos de interesses envolvendo ensaios com drogas para as quais não havia genéricos/similares ( $p=0,000$ ), sendo que em 48% daqueles em conflito de interesses não houve declaração. Os resultados favoráveis à droga-teste ocorreram em 90,9% do total de ensaios, mas em 48,6% deles não foi reportado valor de  $p$ . As categorias terapêuticas mais testadas foram imunossuppressores e imunomoduladores, antidiabéticos e antineoplásicos, que, juntas, representaram 68,9% do total de drogas envolvidas. Os resultados apontam conflitos de interesses ocultos, supervalorização de resultados positivos de drogas-testes, nem sempre com evidências suficientes, e concentração de produção em drogas de alto custo.

**Palavras-chave:** Ensaio clínico. Indústria farmacêutica. Conflito de interesses. Ética em pesquisa. Conferência clínica.

## Resumen

### Ensayos clínicos en congresos médicos: un estudio sobre conflicto de intereses

Este artículo analiza los conflictos de intereses en ensayos clínicos presentados en congresos brasileños de cinco especialidades médicas, realizados entre 2004 y 2018. Se analizaron 407 resúmenes de 22 anales. Tras aplicados los criterios de selección se obtuvo un *corpus* de 77 ensayos. Hubo una mayor frecuencia de conflictos de intereses en ensayos con medicamentos para los que no había medicaciones genéricas/similares ( $p=0,000$ ), y el 48% con conflictos no hubo su declaración. Los resultados favorables para droga prueba están en el 90,9% del total de ensayos, pero el 48,6% de ellos no informó el valor de  $p$ . Las categorías terapéuticas más probadas fueron inmunosupresores e inmunomoduladores, antidiabéticos y antineoplásicos, que juntas compusieron el 68,9% del total de fármacos. Los resultados apuntan a conflictos de intereses ocultos, sobreestimación de los resultados positivos de las drogas prueba, no siempre con evidencia suficiente, y concentración de la producción en medicamentos de alto costo.

**Palabras clave:** Ensayo clínico. Industria farmacéutica. Conflicto de intereses. Ética en investigación. Conferencia clínica.

## Abstract

### Clinical trials in medical conferences: a study on conflict of interest

This article seeks to investigate conflicts of interest involving the presentation of clinical trials in Brazilian congresses of five medical specialties between 2004 and 2018. A total of 407 abstracts in 22 annals were studied. After applying selection criteria, we reached a corpus of 77 essays. A higher frequency of conflicts of interest was found involving essays with drugs for which no generic/similar option was available ( $p=0.000$ ), and 48% of those with a conflict of interest declared nothing. Favorable results to the test drug occurred in 90.9% of the total of essays, but 48.6% of them lacked the  $p$ -value. The most tested therapeutic categories were immunosuppressors and immunomodulators, antidiabetic, and antineoplastic, which, together, amounted to 68.9% of the total of the involved drugs. The results pointed to hidden conflicts of interest, overvaluing of positive results of test drugs, not always with sufficient evidence, and focus of production on high-cost drugs.

**Keywords:** Clinical trial. Drug industry. Conflict of interests. Research, ethics. Clinical conference.

Declararam não haver conflito de interesse.

Segundo *ranking* publicado pela revista *Forbes* em 2015<sup>1</sup> o desenvolvimento de tecnologias em saúde pelas empresas farmacêuticas transnacionais foi considerado a atividade industrial mais lucrativa do planeta. Levantamento realizado pela EvaluatePharma em 2018 estimou um crescimento anual de 6% no faturamento dessas empresas em todo o mundo, podendo alcançar, em 2024, um faturamento total de 1,2 trilhão de dólares<sup>2</sup>.

Nas últimas três décadas, a estratégia de produção da indústria farmacêutica vem recebendo muitas críticas, sob o argumento de que, após a assinatura do *Acordo sobre Aspectos dos Direitos de Propriedade Intelectual Relacionados ao Comércio*<sup>3</sup>, em 1994, a produção passou a se dirigir a um nicho específico de enfermidades crônico-degenerativas, com 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<sup>4-7</sup>.

Outros estudos têm demonstrado que as verdadeiras inovações se concentram em medicamentos de alto custo voltados a doenças congênitas e autoimunes e ao câncer<sup>8</sup>. Hoefler e colaboradores<sup>9</sup>, em estudo que investigou o valor terapêutico dos 236 novos fármacos analisados e aprovados no Brasil entre 2004 e 2016, demonstraram uma discrepância entre as necessidades de saúde pública e os objetivos dos ensaios clínicos. Segundo os autores, apenas 14% do total foi considerado inovador, e essa foi, também, a proporção aproximada dos fármacos incorporados à assistência farmacêutica pelo Sistema Único de Saúde (SUS)<sup>9</sup>.

Além disso, já está bem demonstrado na literatura 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<sup>10-13</sup>.

Para alguns autores, esses resultados cientificamente duvidosos têm sido o centro do *marketing* agressivo dirigido aos médicos, incluindo o apoio às atividades acadêmicas e sociais da categoria<sup>14</sup>. A prática clínica também é afetada por essas relações, uma vez que a prescrição de medicamentos é incentivada por intensa propaganda e por

outros esforços da indústria que, veladamente, têm o objetivo final de angariar prescrições<sup>15</sup>.

Desse modo, o massivo apoio financeiro da indústria farmacêutica a congressos médicos tem trazido uma preocupação especial, haja vista a possibilidade de influenciar a prática clínica em direção contrária ao interesse do paciente e de disfarçar de educação médica atividades de *marketing*, com potencial de atingir milhares de médicos e estudantes<sup>16,17</sup>. A esse respeito, Massud<sup>15</sup> demonstra que cerca de um terço dos gastos das empresas farmacêuticas é voltado ao *marketing*, que a taxa de prescrição aumenta quando médicos assistem a simpósios financiados pelas empresas e recebem amostras e que essa prática é prejudicial aos pacientes<sup>15,18</sup>. Uma revisão sistemática de 2003, ainda sem atualização, mostrou que cerca de um quarto dos pesquisadores clínicos tinham algum tipo de vínculo financeiro com a indústria farmacêutica e que aproximadamente dois terços das instituições acadêmicas tinham parcerias com empresas para financiamento de pesquisas<sup>19</sup>.

Entretanto, o conceito de conflito de interesses não é consensual na literatura. Alguns autores<sup>14,16</sup>, seguindo a Associação Médica Mundial<sup>20</sup>, consideram que o conflito de interesses é real ou factual apenas quando estiver demonstrado que um interesse secundário influenciou a avaliação do interesse primário, que seria o bem-estar do paciente ou a contribuição científica pela interpretação rigorosa dos dados. Neste caso, a simples existência de vínculos financeiros entre indústria e médicos caracterizaria um “potencial conflito de interesses”, e não um conflito de interesses factual.

Para outros autores<sup>21-23</sup>, a influência de interesses nos resultados de um estudo já caracteriza má conduta científica, e não simplesmente conflito de interesses. Nessa perspectiva, o conflito de interesses já seria real quando da comprovação de existência de um interesse secundário que poderia influenciar, ainda que inconscientemente, o interesse primário ou que pudesse ser percebido pelo destinatário da comunicação científica como capaz de tê-lo influenciado. Conforme essa definição, toda e qualquer relação financeira entre pesquisadores e indústria já caracteriza conflito de interesses factual, ainda que isso não implique, necessariamente, qualquer desvio de conduta ética profissional ou falta de integridade científica nos dados apresentados. Assim, o “conflito

de interesses potencial” ocorreria quando houvesse razões para supor um vínculo financeiro desconhecido ou outras situações que pudessem envolver interesses secundários não financeiros, como aqueles de ordem ideológica, política, acadêmica, religiosa, entre outras<sup>21-23</sup>. Importantes periódicos, como a revista *Nature*, utilizam essa última distinção em sua política de publicação<sup>24</sup>, assim como o próprio Conselho Internacional de Editores Científicos<sup>25</sup>, e é essa a perspectiva assumida pelos autores deste artigo.

Estudos avaliando conflitos de interesses em ensaios clínicos apresentados em congressos médicos são importantes para informar a comunidade científica sobre o grau de imparcialidade dos estudos apresentados nesses eventos, mas ainda são muito escassos na literatura. O objetivo deste artigo é investigar a existência de conflitos de interesses financeiros envolvendo autores de ensaios clínicos publicados em anais de congressos brasileiros de especialidades médicas, comparando sua frequência em duas categorias de drogas: 1) aquelas com genéricos disponíveis no mercado; e 2) aquelas para as quais ainda não existem genéricos e cuja exploração comercial pertence a apenas uma indústria.

## Materiais e métodos

Trata-se de estudo documental cujo *corpus* de análise foi formado por resumos de ensaios clínicos publicados em 22 anais dos congressos brasileiros de cardiologia, endocrinologia, nefrologia, psiquiatria e reumatologia. Os congressos de especialidades foram selecionados por conveniência, buscando associar a disponibilidade de acesso aos anais às especialidades implicadas no tratamento de enfermidades crônico-degenerativas que, segundo a literatura<sup>7,8,10,11</sup>, têm concentrado a maior produção de novos medicamentos.

Os anais estudados foram obtidos na internet ou recebidos das associações de especialistas, segundo solicitação por correspondência. Definiu-se o período de 2004 a 2018 para estudar drogas com menos de 20 anos e, portanto, com patentes protegidas, já que o registro da molécula costuma ser feito alguns anos antes do início dos primeiros testes. Foram incluídos 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 era formado por variáveis relacionadas aos ensaios clínicos propriamente ditos: classe terapêutica da droga teste, segundo seu registro na Anvisa; ano de registro; proporção de resultados favoráveis e desfavoráveis para a droga teste; e presença de cálculo do valor *p* para o desfecho. 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 existência de vínculo, que, segundo a literatura<sup>21-25</sup>, caracterizasse conflito de interesses financeiro entre pelo menos um dos autores do ensaio e a indústria detentora da patente.

Na sequência, esses conjuntos de variáveis foram comparados entre dois grupos de drogas: 1) aquelas que não dispunham de genéricos ou similares e cuja exploração comercial era, portanto, exclusiva de uma única indústria; e 2) aquelas que já dispõem de genéricos ou similares no mercado. As informações sobre existência de genéricos e similares foram colhidas no banco de dados da Anvisa.

Utilizou-se o teste de igualdade de proporções com o *software* Stata versão 12 para avaliar a significância estatística das diferenças entre os grupos estudados. A hipótese central era de que os conflitos de interesses seriam mais frequentes nos ensaios envolvendo drogas para as quais não existem genéricos ou similares disponíveis.

A busca de dados sobre patrocínio da indústria foi realizada a partir de múltiplas fontes: os próprios anais; programação geral do congresso; *site* do evento; *site* da sociedade médica da especialidade do congresso; *site* da Interfarma; e pesquisa direta em plataformas de busca na rede pelo cruzamento do nome das indústrias com o nome do congresso. A busca sobre vínculos financeiros entre os autores e as empresas produtoras das drogas foi feita em bancos de informações de acesso público: *sites* dos laboratórios; bancos de dados sobre profissionais da saúde e pesquisadores; e artigos anteriores publicados pelos autores. Realizou-se, também, busca direta cruzando o nome do autor com o nome da droga ou do laboratório. Ao encontrar a informação que caracterizava o vínculo financeiro, este foi anotado, seguido de captura de tela e arquivamento.

As seguintes circunstâncias foram consideradas vínculo que caracterizasse conflito de interesses financeiro:

1. Recebimento de auxílio para viagem, honorários ou financiamento de estudos;
2. Participação em equipe de pesquisa do laboratório ou contrato de consultor científico;
3. Vínculo empregatício com o laboratório (verificou-se, também, se houve declaração de conflito pelo autor na publicação, tal como exigem as normativas brasileiras).

Toda a investigação foi realizada com base em documentos e fontes de dados publicamente acessíveis, razão pela qual esta pesquisa não se enquadra entre as que devem ser submetidas a comitê de ética, segundo a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde<sup>26</sup>. Ainda assim, todas as medidas foram tomadas para

resguardar o sigilo da identidade dos pesquisadores envolvidos nos ensaios.

## Resultados

Foram encontrados 407 resumos nos 22 anais estudados no intervalo de tempo entre 2004 e 2018. Após aplicar critérios de inclusão e exclusão, o *corpus* de análise ficou estabelecido em 77 resumos. Estiveram envolvidas nesses ensaios 28 drogas diferentes, sendo que apenas seis delas tinham 20 anos ou mais anos de registro. A Tabela 1 mostra o resumo geral dos ensaios, as drogas envolvidas e as variáveis estudadas.

**Tabela 1.** Resumo geral dos ensaios

Drogas envolvidas nos ensaios e ano de registro na Anvisa	Quantidade de ensaios por ano de publicações nos anais	Quantidade de ensaios da droga publicados em relação ao ano de registro		Quantidade de ensaios da droga com resultados favoráveis à droga teste		Quantidade de ensaios com resultados desfavoráveis à droga teste	Quantidade de ensaios com um ou mais autores em conflito de interesses	Presença de declaração do conflito na publicação
		≤5 anos	≥5 anos	Com valor de p	Sem valor de p			
<b>Abciximab</b> 2001	1 (2015)	0	1	1	0	1	0	–
<b>Baricitinib</b> 2018	2 (2015)	2	0	2	2	0	2	2
	2 (2016)	2	0	2	0	0	2	2
	1 (2017)	1	0	0	1	0	1	1
<b>Basiliximab</b> 1998	2 (2012)	0	2	0	0	1	0	–
<b>Cinacalcete</b> 2010	4 (2012)	4	0	2	2	0	0	–
<b>Daclizumab</b> 1999	1 (2004)	1	0	0	1	0	0	–
<b>Dapagliflozina</b> 2017	1 (2018)	1	0	1	0	0	0	–
<b>Dulaglutida</b> 2015	1 (2018)	1	0	0	1	0	1	1
	1 (2014)	1	0	1	0	0	1	1
<b>Etanercepte</b> 2009	2 (2014)	2	0	0	2	0	1	1
<b>Fluvastatina</b> 1997	2 (2004)	0	4	2	0	0	0	–
<b>FTY720</b> 2011	4 (2004)	4	0	1	2	1	0	–

continua...

Tabela 1. Continuação

Drogas envolvidas nos ensaios e ano de registro na Anvisa	Quantidade de ensaios por ano de publicações nos anais	Quantidade de ensaios da droga publicados em relação ao ano de registro		Quantidade de ensaios da droga com resultados favoráveis à droga teste		Quantidade de ensaios com resultados desfavoráveis à droga teste	Quantidade de ensaios com um ou mais autores em conflito de interesses	Presença de declaração do conflito na publicação
		≤5 anos	≥5 anos	Com valor de <i>p</i>	Sem valor de <i>p</i>			
Fondaparinux 2017	3 (2014)	3	0	3	0	0	3	1
GQ-16 Sem Registro	1 (2012)	1	0	0	1	0	0	–
HD203 Sem Registro	1 (2014)	1	0	0	0	1	0	–
HTK Sem Registro	1 (2004)	1	0	1	0	0	0	–
Imunoglobulina 2006	1 (2008)	1	0	1	0	0	0	–
Ivabradina 2007	1 (2013)	0	1	1	0	0	0	–
	1 (2015)	0	1	1	0	0	0	–
	2 (2016)	0	2	2	0	0	2	–
Liraglutide 2016	13 (2016)	13	0	8	5	0	10	–
Lixisenatida 2017	5 (2014)	5	0	4	0	1	5	–
Paliperidona 2011	1 (2016)	1	0	0	1	0	1	–
Palivizumabe 1999	1 (2016)	0	1	0	1	0	1	–
Rituximabe 1998	1 (2014)	0	1	0	1	0	1	–
	3 (2016)	0	3	1	2	0	2	–
Secuquinumabe 2015	4 (2015)	4	0	3	0	1	4	–
Semaglutide 2018	1 (2016)	1	0	0	1	0	1	–
Sirolimo 2000	4 (2004)	4	0	2	2	0	3	–
	4 (2008)	0	4	2	2	1	1	–
Tirofiban 1999	1(2013)	0	1	0	0	1	0	–
Tocilizumabe 2009	3 (2017)	0	3	1	2	0	3	–
Tofacitinibe 2014	1 (2015)	1	0	0	1	0	1	–
Triancinolona 1988	1 (2014)	1	0	1	0	0	1	–
<b>Total</b> 28 drogas	77 ensaios	55 <5a	22 >5a	43	34	8	47	–

Identificou-se vínculo envolvendo um ou mais autores do ensaio com a indústria responsável pela droga em 46 dos 77 ensaios analisados (59,7%). Em apenas 24 desses 46 (52,2%) o conflito foi declarado. A caracterização do vínculo financeiro mostrou que em 38,1% dos casos houve recebimento de auxílio para viagem, honorários ou financiamento de pesquisas; em 23,8%, houve participação em equipe de pesquisa ou vínculo como consultor científico; e em 19% havia vínculo empregatício. Os 19,1% restantes referem-se a situações em que houve declaração de conflito de interesses pelo autor, mas não foi possível caracterizar a natureza do vínculo pelos procedimentos de busca utilizados pelos autores deste artigo.

No que se refere ao patrocínio da indústria aos congressos nos quais drogas de interesse dessa indústria estavam sendo apresentadas, foi possível confirmá-lo somente em 13 resumos de ensaios. Em 11 deles os resultados foram favoráveis à droga teste, representando 90,9% do total de 77 ensaios. É interessante notar que, em 48,6% dos resumos

(34 de 70) que apresentavam resultados favoráveis à droga teste, os autores destacavam a positividade dos achados, sem comprovação estatística pela apresentação do valor de *p* ou outro indicador de significância.

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 interesses foi significativamente maior nos ensaios com drogas sem genéricos, isto é, 36 de 42 ensaios, contra seis ensaios de drogas com genérico entre 42 ensaios, o que produziu um valor de  $p < 0,001$ . O patrocínio ao congresso em que o ensaio de droga de interesse da indústria patrocinadora foi apresentado também teve maior frequência entre ensaios envolvendo drogas sem genéricos, 11/13 contra 2/13 ( $p = 0,006$ ). Os ensaios com resultados favoráveis às drogas testes que apresentaram comprovação estatística pelo valor de *p* foram significativamente mais frequentes quando envolviam drogas sem genéricos ( $p < 0,001$ ).

**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	Valor de <i>p</i>
Resultados favoráveis	90,9% (50/55)	90,9% (20/22)	0	-14,2-14,2%	1.000
Resultados favoráveis com valor de <i>p</i>	80,6% (29/36)	19,4% (07/36)	61,2%	42,8-79,4%	<b>0.000</b>
Resultados favoráveis sem valor de <i>p</i>	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%	<b>0.000</b>
Patrocínio da indústria interessada	76,9% (10/13)	23,1% (3/13)	53,8%	21,5-86,2%	<b>0.006</b>
Ensaio com autor em conflito	85,7% (36/42)	14,3% (6/42)	71,4%	56,5-86,4%	<b>0.000</b>
Declaração do conflito, quando existente	66,9% (23/36)	83,3% (5/6)	-19,4%	-53,1-14,2%	0.350

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 imunossuppressores e imunomoduladores, a maioria na 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 anti-inflamatórios, com 10,4%, completam o grupo das categorias mais envolvidas. Juntas, elas representaram 79,2% de todas as drogas envolvidas. Nos 20,8% de ensaios

restantes, com exceção de apenas um ensaio envolvendo uma droga antiviral, as drogas testadas também envolviam categorias terapêuticas dirigidas a condições crônico-degenerativas.

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

Classe terapêutica	Número de ensaios
Antianginosos e vasodilatadores	3
Antiagregantes plaquetários, anticoagulantes e antitrombóticos	5
Antidiabéticos	21
Antineoplásicos	10
Anti-inflamatórios	8
Antiparatiroidianos	4
Antilipêmicos	2
Antiviral	1
Imunossupressores e imunomoduladores	22
Neurolépticos	1
Total	77

## Discussão

Neste estudo, a proporção de ensaios estudados em que autores estavam em situação de conflito de interesses foi de 59,7%, quase 10% menor que a encontrada por Thompson e colaboradores<sup>27</sup>, quando examinaram 335 resumos em congressos internacionais de Ginecologia e encontraram 69% de ensaios com autores em conflito de interesses. Já os 33,3% de omissão de declaração de conflito de interesses mostrou-se menor que o relatado em estudos internacionais anteriores. Grey e colaboradores<sup>28</sup> e Luce e Jackman<sup>29</sup> também estudaram conferências e congressos médicos e encontraram uma omissão de declaração em 48% e 45,5% das apresentações, respectivamente, em autores com vínculos financeiros com a indústria. Já no estudo de Thompson e colaboradores<sup>27</sup> a omissão de declaração alcançou impressionantes 93% dos ensaios apresentados.

Essa diferença tão grande pode estar relacionada ao rigor com o qual as comissões científicas dos congressos avaliam o cumprimento dessa exigência ética e ao modo como a exigência de declaração está definida nas resoluções deontológicas e sanitárias do país. No Brasil, vigoram a Resolução 1.595/2000, do Conselho Federal de Medicina (CFM)<sup>30</sup>, e a Resolução da Diretoria Colegiada (RDC)

96/2008, da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)<sup>31</sup>, ambas exigindo declaração de conflitos de interesses em eventos.

Um dado original deste artigo, que não foi encontrado em outros estudos nacionais ou internacionais, foi a comparação da ocorrência do conflito de interesses em relação a ensaios envolvendo drogas testes com e sem genéricos. Considera-se esse aspecto importante, uma vez que já está bem demonstrado que os maiores investimentos de *marketing* das indústrias são dirigidos às drogas em processo de lançamento no mercado ou àquelas que ainda têm patentes<sup>32</sup>.

Nesse sentido, para os autores deste artigo, tem grande relevância a comprovação da hipótese central pela demonstração da significância estatística da maior ocorrência de autores com conflitos de interesses no grupo de drogas sem genéricos. Ao comparar essas variáveis, ainda que o tamanho amostral final de 42 ensaios sobre o qual a comparação foi realizada não seja tão expressivo, o confronto das proporções 34/42 contra 6/42 permitiu obter valor de  $p < 0,001$ , o que, ainda assim, indica probabilidade muito reduzida de ter encontrado esse resultado ao acaso, ou seja, de ter cometido um erro de tipo I.

Situação semelhante ocorre em relação ao achado de maior confirmação de resultados favoráveis por demonstração do valor de  $p$  em ensaios de drogas sem genéricos. Entretanto, os autores deste artigo estão cientes de que uma conclusão de maior força generalizadora dependeria de uma ampliação desse tamanho amostral.

O baixo número de identificação de patrocínios aos congressos no quais ensaios de drogas de interesse das indústrias patrocinadoras foram apresentados, em um N total de 13, não permite afirmar que o valor de  $p$  encontrado, ainda que bem distante da linha divisória de significância ( $p=0,006$ ), confirma estatisticamente a maior tendência a patrocínio de ensaios a drogas sem genéricos ou similares. Contudo, considera-se relevante a apresentação do dado, uma vez que, na visão dos autores deste artigo, esse baixo número revela a omissão da informação de patrocínio das indústrias aos congressos. Não havia informações sobre o patrocínio do congresso em nenhum dos 22 ensaios estudados, contrariando a RDC 96/2008, que cita explicitamente a obrigatoriedade dessas informações em anais de congressos<sup>31</sup>.

No mesmo sentido, é curioso notar que, no site da Interfarma, as declarações de apoio a eventos científicos, também regimentalmente exigidas, encontram-se exclusivamente direcionadas a eventos de pequeno porte, como pequenas reuniões de associações e eventos acadêmicos locais, sem haver nenhum relato de grandes congressos<sup>33</sup>.

O que torna intrigante esse achado e faz legítimo supor a omissão da informação pelas indústrias e pelas associações de especialistas responsáveis pelo congresso é o fato empírico indiscutível, já consensualmente aceito na literatura, de que os grandes congressos nacionais e internacionais de especialidades médicas não ocorrem sem o apoio financeiro da indústria. Domingos Neto, Bajerl e Serodio<sup>34</sup>, em rápidas consultas a congressos brasileiros de três especialidades médicas em curso, descobriram uma média de 50 patrocinadores para cada um, dos quais 88% eram indústrias farmacêuticas.

Apesar desse baixo número de confirmações, o comprometimento da indústria nos conflitos de interesses já estava amplamente demonstrado neste estudo, haja vista o vínculo financeiro dessas empresas com os autores dos ensaios em 59% dos 77 ensaios estudados, em que cerca de 40% desses conflitos eram apoios para viagem, pagamentos de honorários ou financiamento de pesquisa, além de vínculos empregatícios ou contratos de consultoria.

Outro achado que vai ao encontro de relatos da literatura é a frequência de resultados favoráveis à droga teste em estudos financiados pela indústria. Este estudo constatou que resultados positivos ocorreram em 90,9% dos ensaios. Aqui, poder-se-ia arguir que esse dado seria um viés provocado pela seleção dos ensaios por parte das comissões científicas do congresso, e não responsabilidade das indústrias. Apesar de não se ter encontrado estudos que examinassem essa tendência de ensaios favoráveis à droga teste especificamente em congressos, no que se refere à publicação em periódicos, estudos têm apontado que esse viés de seleção de resultados positivos é, ele próprio, um favorecedor dos interesses das indústrias<sup>10-12,15,19</sup>.

Em publicação recente, Lexchin e colaboradores<sup>35</sup> compilaram uma série de estudos que demonstravam notificação seletiva de dados em ensaios clínicos publicados em periódicos, com poder para induzir conclusões de eficácia e

segurança que não correspondiam à realidade, o que os autores denominaram “apresentação promocional de ensaios clínicos”. Os autores também afirmam que, até a data do estudo (2018), persistia sem publicação grande quantidade de ensaios clínicos com resultados desfavoráveis, situação que eles reputam como “vergonhosa”, uma vez que a inacessibilidade a resultados negativos traz falsa impressão de superioridade de drogas mais novas e permite que ensaios clínicos envolvendo riscos para os seres humanos sejam repetidos em função do desconhecimento do insucesso de tentativas anteriores. Os autores discutem, então, recomendações de melhorias na revisão dos artigos, incluindo plano e execução da análise estatística. Acredita-se que as mesmas preocupações deveriam estar presentes na avaliação de ensaios a serem apresentados em congressos.

Vale ressaltar que, na amostra deste estudo, 48,6% dos resumos dos 70 ensaios com resultados favoráveis à droga teste sequer apresentavam o valor de *p*, mas, ainda assim, ressaltavam a relevância dos achados, alguns deles utilizando expressões de impacto como: “redução significativa dos sintomas”, “resultado benéfico”, “mostrou-se eficaz” e “opção segura”. Entre os 24 resumos que declararam conflito de interesses, apenas um mencionou, em sua conclusão, que obteve resultado “não significativo”. Esses achados parecem corroborar a contundente afirmação de Lexchin e colaboradores<sup>35</sup> de que o financiamento das indústrias aos eventos médicos é um meio de controlar as práticas de assistência e pesquisa, sendo capazes de produzir tão graves vieses que chegam ao ponto de transformar desvantagens em vantagens. Para esses autores, muitos resultados positivos em ensaios clínicos da indústria estão sustentados não em evidências, mas, sim, na produção de um “discurso médico convincente”.

Parece evidente que as comissões científicas dos congressos têm agido de maneira semelhante ao que tem sido denunciado na literatura com relação a alguns editores científicos no que se refere à quase exclusividade de publicação de ensaios favoráveis às novas drogas, mesmo que não esteja evidente sua confirmação estatística. Isso aponta a existência de amplo espaço nos congressos brasileiros estudados para as chamadas “apresentações promocionais de ensaios clínicos”, tal como relatam Paul e Tauber<sup>36</sup>.

Em estudo comparando ensaios clínicos patrocinados pelo National Institute of Health (NIH) e aqueles patrocinados pela indústria farmacêutica, de um total de 226 ensaios, Riaz e colaboradores<sup>37</sup> demonstraram, por meio de cálculos rigorosos, que ensaios da indústria eram favoráveis à droga teste entre quatro e sete vezes mais que aqueles financiados pelo NIH. No Brasil, também se demonstrou como diversos tipos de conflitos de interesses potencializam o encontro de achados favoráveis à droga teste<sup>38,39</sup>. Na metanálise de Belkeman, Li e Gross<sup>19</sup> envolvendo oito artigos de revisão, somados a 1.140 ensaios clínicos originais publicados em periódicos, concluiu-se por uma forte associação, estatisticamente significativa, entre o patrocínio da indústria e as conclusões pró-indústria. No mesmo estudo, patrocínio da indústria também foi associado a restrições de publicação de resultados negativos e de compartilhamento de dados.

Miguelote e Camargo<sup>40</sup> chamaram atenção para a ameaça à credibilidade dos ensaios clínicos para novos medicamentos, uma vez que a elaboração e a execução de pesquisa nesse campo, bem como a divulgação de resultados, estavam dominadas por interesses privados e práticas de *marketing*, o que estava transformando a própria produção de conhecimento em mercadoria. Souza e colaboradores<sup>39</sup> acrescentam que, ao agir assim, a indústria farmacêutica passa a ser produtora de resultados alterados e de má ciência, com repercussões diretas na saúde dos pacientes.

Os dados obtidos por este estudo sobre as categorias terapêuticas privilegiadas para a produção também corroboram outros estudos que mostram uma concentração de produção em dois nichos principais, as drogas dirigidas às doenças crônico-degenerativas e aquelas de alto custo, mantendo negligência mediante outras condições mórbidas<sup>4,7,10</sup>.

Na amostra deste estudo, drogas dirigidas a doenças crônico-degenerativas responderam por 57,2% dos ensaios, ao passo que drogas de alto custo representaram 41,6% das 22 envolvidas nos ensaios clínicos apresentados nos congressos. Porém, considerando que as especialidades escolhidas também estão entre aquelas que lidam preferencialmente com doenças crônico-degenerativas, a primeira parte desses resultados já seria esperada. Entretanto, o encontro de 41,6% em drogas de alto custo, sobretudo os anticorpos monoclonais, corrobora a tendência crescente de produção dessa

categoria farmacológica, já apontada na literatura. Em recente publicação, Urquhart<sup>8</sup> demonstrou que as dez drogas mais vendidas em 2017 renderam US\$ 75,3 bilhões, e seis delas eram anticorpos monoclonais, responsáveis por 69% desse faturamento. Os resultados obtidos no estudo de Urquhart<sup>8</sup> são semelhantes aos do estudo de Hoefler e colaboradores<sup>9</sup> sobre novos fármacos registrados entre 2004 e 2016 no Brasil, demonstrando que entre 253 novas drogas registradas no período, as de alto custo, como antineoplásicos e imunossuppressores, seguidas dos antidiabéticos estiveram entre os registros mais frequentes.

Os resultados desses estudos apontam a gravidade dos conflitos de interesses envolvendo congressos médicos no que tange à promoção de novas drogas. Os achados reforçam as preocupações e denúncias que vêm surgindo na literatura científica nos últimos anos acerca das consequências éticas para a conduta profissional e das implicações técnicas para as tomadas de decisão relacionadas às escolhas terapêuticas.

## Considerações finais

Os resultados obtidos por este estudo trouxeram como achado original, ainda não explorado na literatura brasileira, a demonstração de maior ocorrência de conflitos de interesses em ensaios clínicos envolvendo drogas sem genéricos ou similares. Merecem destaque, também, os achados referentes à ausência sistemática de informações sobre o patrocínio das indústrias a congressos nos 22 anais estudados, bem como nos *sites* das indústrias farmacêuticas.

No mesmo sentido, chama atenção a omissão de declaração de conflito em mais de um terço dos ensaios em que ao menos um dos autores tinham algum tipo de vínculo financeiro com a indústria responsável pela droga estudada. Todas essas condutas implicam negligência no que tange ao atendimento de normativas brasileiras.

Por outro lado, a confirmação no contexto brasileiro da concentração de drogas em nichos de produção já devidamente identificados na literatura internacional é mais uma demonstração de que a estratégia de produção das indústrias é globalizada e independente da realidade socioeconômica e das prioridades de saúde dos países onde elas realizam seus ensaios.

É preciso reconhecer, entretanto, que, mesmo tendo sido analisados 407 resumos nos 22 anais que compuseram o *corpus* do estudo, o tamanho amostral final, após o atendimento dos critérios de exclusão, foi de apenas 77 ensaios, sendo este o principal limite deste estudo. Ainda assim, a significância estatística em algumas das comparações estabelecidas pelos autores, entre elas, a que confirmou a hipótese central de maior ocorrência de conflitos de interesses financeiros nos ensaios de drogas sem genéricos ou similares, é relevante e aceitável, considerando o tamanho do efeito e a diferença entre os grupos.

Nesses casos, o valor de *p* significativo e muito pequeno (não *borderline*) indicou probabilidade muito reduzida de se ter encontrado os resultados ao acaso. Os autores reconhecem, contudo, que serão necessários estudos futuros com expressiva ampliação do espectro de congressos estudados para obter tamanho amostral que produza conclusões mais seguras, generalizáveis e definitivas. Ainda assim, considera-se que este estudo traz importantes contribuições à reflexão sobre o problema dos conflitos de interesses em eventos médicos no contexto brasileiro.

A análise dos resultados deste trabalho e de estudos recentes publicados na literatura torna

pertinente reivindicar que as comissões científicas dos congressos comecem a adequar ao âmbito das comunicações orais e publicação de resumos em anais o uso de alguns dos critérios já estabelecidos pelo Conselho Internacional de Editores Científicos, sobretudo aqueles que tratam de clareza na apresentação e interpretação de dados estatísticos, espaço para ensaios com resultados não favoráveis à droga teste e maior rigor na exigência de declaração de conflitos de interesses.

A omissão dos cálculos estatísticos e a inacessibilidade aos dados brutos podem ser compreendidas como traição dos responsáveis pelos ensaios clínicos à confiança depositada pelos pacientes que se dispuseram a participar. Em última análise, esses procedimentos não permitem distinguir ciência de publicidade, já que sem acesso aos cálculos e aos dados brutos não se pode comprovar a reprodutibilidade dos resultados, um dos critérios centrais de cientificidade nas ciências da natureza, nem realizar metanálises, método mais seguro para afirmar a eficácia e a segurança dos novos medicamentos.

Acredita-se que a solução para o problema não pode prescindir de regulação mais rigorosa por parte de colégios e conselhos de medicina e farmácia dirigida à organização de congressos e outros eventos de caráter acadêmico-educativo.

## Referências

1. Chen L. The most profitable industries in 2015. Forbes [Internet]. 2015 [acesso 28 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/38QXwkG>
2. Evaluate. EvaluatePharma: World preview 2018, outlook to 2024: executive summary [Internet]. 11ª ed. 2018 [acesso 28 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3w9LomD>
3. World Trade Organization. Agreement on Trade-Related Aspects of Intellectual Property Rights [Internet]. Morocco, 15 apr. 1994 [acesso 5 maio 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3KGTicE>
4. Link W. Knowledge-based drug discovery intensifies private appropriation of publicly financed research. Lancet Oncol [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];19(8):1017-1018. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30437-6
5. Lorenzo C, Garrafa V, Solbakk J, Vidal S. Hidden risks associated with clinical trials in developing countries. J Med Ethics [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];36:111-5. DOI: 10.1136/jme.2009.031708
6. 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 [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];36(8):500-4. DOI: 10.1136/jme.2009.032656
7. Jannuzzi A, Vasconcellos A, Souza C. Especificidades do patenteamento no setor farmacêutico: modalidades e aspectos da proteção intelectual. Cad Saúde Pública [Internet]. 2008 [acesso 28 mar 2022];24(6):1205-1218, 2008. DOI: 10.1590/S0102-311X2008000600002
8. Urquhart L. Top drugs and companies by sales in 2017. Nat Rev Drug Discov [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];17:232. Disponível: <https://go.nature.com/3FmcgUF>

9. Hoefler R, Alves T, Leufkens H, Naves J. Added therapeutic value of new drugs approved in Brazil from 2004 to 2016. *Cad Saúde Pública* [Internet]. 2019 [acesso 28 mar 2022];35(5):e00070018. DOI: 10.1590/0102-311X00070018
10. Bourgeois FT, Murthy S, Mandl KD. Outcome reporting among drug trials registered in clinicaltrials.gov. *Ann Intern Med* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];153(3):158-66. DOI: 10.7326/0003-4819-153-3-201008030-00006
11. Lexchin J, Bero L, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* [Internet]. 2003 [acesso 28 mar 2022];326:1167-70. DOI: 10.1136/bmj.326.7400.1167
12. Gøtzsche PC. A totally new system is needed for drug research and development. *Eur J Clin Invest* [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];48(2):e12883. DOI: 10.1111/eci.12883
13. 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* [Internet]. 2007 [acesso 28 mar 2022];4(6):e184. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040184
14. Kessel M. Restoring the pharmaceutical industry's reputation. *Nat Biotechnol* [Internet]. 2014 [acesso 28 mar 2022];32(10):983-90. DOI: 10.1038/nbt.3036
15. Massud M. Conflito de interesses entre os médicos e a indústria farmacêutica. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];18(1):75-91. Disponível: <https://bit.ly/38UAmTR>
16. Schofferman J. The medical-industrial complex, professional medical associations, and continuing medical education. *Pain Med* [Internet]. 2011 [acesso 28 mar 2022];12(12):1713-9. DOI: 10.1111/j.1526-4637.2011.01282.x
17. 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* [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];8(2):e019027. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019027
18. Santos M, Silva DAC, Paranhos, FRL. Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão. *Rev. bioét. (Impr.)*. [Internet]. 2014 [acesso 28 mar 2022];22(3):500-8. DOI: 10.1590/1983-80422014223033
19. Bekelman JE, Li Y, Gross CP. Scope and impact of financial conflicts of interest in biomedical research: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2003 [acesso 28 mar 2022];289(4):454-65. DOI: 10.1001/jama.289.4.454
20. World Medical Association. WMA statement on conflict of interest [Internet]. 2015 [acesso 15 mar 2020]. Disponível: <https://bit.ly/3sbdTZB>
21. Fabbri A, Gregoraci G, Tedesco D, Ferretti F, Gilardi F, Lemmi D *et al.* Conflict of interest between professional medical societies and industry: a cross-sectional study of Italian medical societies websites. *BMJ Open* [Internet]. 2016 [acesso 28 mar 2022];1;6(6):e011124. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011124
22. Greco D, Diniz N. Conflicts of interest in research involving human beings. *J Int Bioethique* [Internet]. 2008 [acesso 28 mar 2022];19(1-2):143-54, 202-3. DOI: 10.3917/jib.191.0143
23. Ferris LE, Fletcher RH. Conflict of interest in peer-reviewed medical journals: the world association of medical editors position on a challenging problem. *J Young Pharm* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];2(2):113-5. DOI: 10.4103/0975-1483.63143
24. Nature. Editorial and publishing policies [Internet]. 2020 [acesso 10 jun 2020]. Disponível: <https://go.nature.com/3FISOHC>
25. Ancker J, Flanagan A, Perkins M, Bero L, Gross C, Gross RA *et al.* Guidance for journals developing or revising policies on conflict of interest, disclosure, or competing financial interests. Council of Science Editors [Internet]. 2005 [acesso 28 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/37p22Xm>
26. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos e revoga as Resoluções CNS nos. 196/96, 303/2000 e 404/2008. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, p. 59, 13 jun. 2013 [acesso 5 maio 2022]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3w4T2yR>
27. 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* [Internet]. 2016 [acesso 28 mar 2022];215(5):661.e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.06.015
28. 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* [Internet]. 2017 [acesso 28 mar 2022];7(9):e017019. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017019

29. Luce EA, Jackman CA. Disclosure of financial conflicts of interest in plastic and reconstructive surgery. *Plast Reconstr Surg* [Internet]. 2017 [acesso 28 mar 2022];140(3):635-9. DOI: 10.1097/PRS.0000000000003598
30. Conselho Federal de Medicina. Resolução nº 1.595/2000. Proíbe a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais oferecidas por agentes econômicos interessados na produção ou comercialização de produtos farmacêuticos ou equipamentos de uso na área médica. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, nº 97, p. 106, 22 maio 2000 [acesso 5 maio 2022]. Seção 1. Disponível: <https://bit.ly/3LQVcJ8>
31. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução nº 96, de 17 de dezembro de 2008. Dispõe sobre a propaganda, publicidade, informação e outras práticas cujo objetivo seja a divulgação ou promoção comercial de medicamentos. *Diário Oficial da União* [Internet]. Brasília, 2008 [acesso 5 maio 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3vPeyc5>
32. Dana J, Lowenstein G. A social science perspective on gifts to physicians from industry. *JAMA* [Internet]. 2003 [acesso 28 mar 2022];290(2):252-5. DOI: 10.1001/jama.290.2.252
33. Associação da Indústria Farmacêutica de Pesquisa. Código de Conduta 2016. Interfarma [Internet]. 2016 [acesso 12 mar 2022]. Disponível: <https://bit.ly/3R7dw3l>
34. 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* [Internet]. 2016 [acesso 28 mar 2022];40(3):374-82. DOI: 10.1590/1981-52712015v40n3e00852015
35. Lexchin J, Kohler JC, Gagnon MA, Crombie J, Thacker P, Shnier A. Combating corruption in the pharmaceutical arena. *Indian J Med Ethics* [Internet]. 2018 [acesso 28 mar 2022];3(3):234-9. DOI: 10.20529/IJME.2018.022
36. Paul C, Tauber M. Conflicts of interest and authorship of industry-sponsored publications perspectives. *Br J Dermatol* [Internet]. 2017 [acesso 28 mar 2022];176(1):200-3. DOI: 10.1111/bjd.15147
37. 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* [Internet]. 2015 [acesso 28 mar 2022];116(12):1944-7. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.09.034
38. Lago RF, Costa NR. Comunidades de especialistas e formação de interesses no programa de aids do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva* [Internet]. 2017 [acesso 28 mar 2022];22(5):1479-88. DOI: 10.1590/1413-81232017225.33512016
39. Souza RP, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea CR, Brandão LG. Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica. *Rev. bioét. (Impr.)* [Internet]. 2013 [acesso 28 mar 2022];21(2):237-40. Disponível: <https://bit.ly/3vODQHm>
40. Miguelote VRS, Camargo KR Jr. Indústria do conhecimento: uma poderosa engrenagem. *Rev Saúde Pública* [Internet]. 2010 [acesso 28 mar 2022];44(1):190-6. DOI: 10.1590/S0034-89102010000100021

Milton Luiz Nascimento – Doutorando – mylthon@hotmail.com

 0000-0001-9542-1497

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo – Doutor – claudiolorenzo.unb@gmail.com

 0000-0003-3542-5829

Mauro Niskier Sanchez – Doutor – mauro.sanchez4@gmail.com

 0000-0002-0472-1804

#### Correspondência

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo – Universidade de Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Saúde Coletiva, Campus Darcy Ribeiro – Ala Sul, Asa Norte CEP 70910-900. Brasília/DF, Brasil.

#### Participação dos autores

Cláudio Fortes Garcia Lorenzo e Milton Luiz Nascimento conceberam a ideia da pesquisa e trabalharam na coleta dos dados. Mauro Sanchez atuou na análise dos dados e na discussão dos resultados. Os três autores trabalharam na redação e na revisão do texto a ser publicado.

**Recebido:** 25.10.2021

**Revisado:** 30.3.2022

**Aprovado:** 31.3.2022