

Bioética



Revista Bioética

ISSN: 1943-8042

bioetica@portalmedico.org.br

Conselho Federal de Medicina

Brasil

Santos, Marcos; da Silva, Dillian Adelaine Cesar; Rocha Lima Paranhos, Flavio
Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão
Revista Bioética, vol. 22, núm. 3, 2014, pp. 500-508
Conselho Federal de Medicina
Brasília, Brasil

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=361533266014>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica
Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe, Espanha e Portugal
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto

Conflito de interesses em ensaios clínicos iniciais envolvendo pacientes com neoplasia de pulmão

Marcos Santos ¹, Dillian Adelaine Cesar da Silva ², Flavio Rocha Lima Paranhos ³

Resumo

O tratamento padrão para neoplasia de pulmão de não pequenas células (NPNPC) localmente avançada é radioquimioterapia (RQT). Resultados insatisfatórios de sobrevida estimularam estudos iniciais com drogas-alvo. O presente trabalho analisou conflitos de interesse envolvidos em ensaios clínicos fase I/II utilizando-se terapia-alvo + RQT, em pacientes com NPNPC localmente avançada, com base em metanálise apresentada anteriormente. A sobrevida alcançada não demonstrou diferença estatística, comparada ao tratamento-padrão. No entanto, houve aumento da toxicidade. Além disso, 85,7% dos estudos registraram existência de conflitos de interesses. Avaliou-se que o financiamento, pela indústria farmacêutica, está associado a conclusões favoráveis ao tratamento testado. Conforme a DUBDH, benefícios devem ser maximizados e qualquer dano possível, minimizado. E, no entanto, pacientes com enfermidade potencialmente curável, submetendo-se a estudos frequentemente patrocinados pela indústria, apresentaram qualidade de vida diminuída. A conclusão desses estudos, possivelmente influenciada pelos conflitos de interesses dos pesquisadores, está frequentemente distanciada da realidade.

Palavras-chave: Conflito de interesses. Medição de risco. Pesquisa biomédica-risco.

Resumen

Conflicto de intereses en ensayos clínicos iniciales involucrando pacientes con neoplasia de pulmón

El tratamiento estándar para la neoplasia de pulmón de células no pequeñas (NPNPC) localmente avanzada es la radio quimioterapia (RQT). Resultados de supervivencia, todavía, insatisfactoria, han estimulado estudios iniciales con drogas blanco. El presente estudio ha examinado los conflictos de interés que influyen en ensayos clínicos de fase I/II utilizando la terapia blanco + RQT en pacientes con NPNPC localmente avanzada, basada en meta análisis presentada precedentemente. La supervivencia alcanzada no ha resultado en ninguna diferencia estadística si comparada con el tratamiento estándar. Sin embargo, se ha visto un aumento de la toxicidad. Y además, el 85,7% de los estudios han informado la existencia de conflictos de intereses. Se ve, entonces, que la financiación de la industria farmacéutica puede estar asociada con resultados favorables para el tratamiento probado. De acuerdo con la DUBDH, los beneficios deben ser maximizados y los posibles daños deben ser, minimizados. Y entre tanto, los pacientes con enfermedad potencialmente curable, que se someten a estudios a menudo patrocinados por la industria presentaron una disminución de la calidad de vida. La conclusión de estos estudios, posiblemente influenciada por los conflictos de intereses de los investigadores, se aleja, frecuentemente de la realidad.

Palabras-clave: Conflicto de intereses. Medición de riesgo. Investigación biomédica-riesgo.

Abstract

Conflict of interests in initial clinical practice involving patients with lung neoplasia

The standard treatment for locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) is radiochemotherapy (RCT). Unsatisfactory overall survival stimulated initial studies with targeted therapy. This study examined conflicts of interest involved in phase I/II clinical trials using targeted therapy + RQT in patients with NSCLC, based on a previously presented metanalysis. The survival achieved with targeted therapy showed no statistical difference, when compared to standard treatment. However, an increase of toxicities was observed. Besides, 85.7 % of the studies reported conflict of interests. It was found, thus, that the pharmaceutical industry funding is probably associated with favorable results. As shown in the DUBDH, benefits should be maximized and any possible harm, minimized. In this sense, patients with potentially curable disease, undergoing studies (often industry-sponsored), exhibit, though, diminished quality of life. The conclusion of these studies, considered the financial interests of investigators, is often detached from reality.

Keywords: Conflict of interest. Risk assessment. Biomedical research-risk.

1. **Doutorando** mrcsantos@unb.br 2. **Mestranda** dilliances@gmail.com 3. **Pós-doutor** flavioparanhos@uol.com.br – Universidade de Brasília, Brasília/DF, Brasil.

Correspondência

Marcos Santos – Cátedra Unesco de Bioética. Campus Universitário Darcy Ribeiro CEP 70910-900. Brasília/DF, Brasil.

Declararam não haver conflitos de interesse.

A neoplasia de pulmão é o mais comum de todos os tumores malignos, quando homens e mulheres são considerados em conjunto. Em 2012 eram esperados no Brasil 18 casos novos para cada 100.000 homens, e 10 para a mesma quantidade de mulheres, segundo estimativas do Instituto Nacional de Câncer. Doença rara até o final do século XIX, essa neoplasia teve sua incidência aumentada no século posterior, até atingir a cifra de 12,7% de todos os casos de câncer no mundo em 2008 (1,61 milhão de novos casos previstos para aquele ano) ¹.

Os tumores de pulmão dividem-se em dois tipos principais: neoplasia de pequenas células (NPC) e neoplasia de não pequenas células (NPNPC). A NPNPC está dividida em vários subtipos de tumores, principalmente adenocarcinomas, carcinomas espinocelulares e carcinomas de células gigantes. Todos eles, até há bem pouco tempo, eram tratados da mesma maneira. Os NPC são tumores menos frequentes (aproximadamente 15% do total), muito agressivos do ponto de vista celular, e são tratados fundamentalmente com quimioterapia e, ocasionalmente, radioterapia. Os NPNPC, por sua vez, podem ser divididos em inicial – quando não há linfonodos comprometidos ou há somente acometimento de linfonodos peribrônquicos ou hilares ipsilaterais (estádios I e II) – e localmente avançada (estádios IIIa e IIIb), quando há acometimento de linfonodos mediastinais homolaterais, subcarinais ou mediastinais contralaterais. Há, ainda, a possibilidade de evidência de doença metastática já no momento do diagnóstico inicial (estádio IV). A NPNPC, quando localmente avançada, dado o acometimento extenso, raramente é abordável cirurgicamente ².

O tratamento-padrão atual para a NPNPC localmente avançada é radioterapia associada à quimioterapia, modalidades aplicadas de maneira concomitante (RQT), durante aproximadamente 45 dias. Tal abordagem foi definida como *standard* por metanálise publicada pelo grupo de bioestatística do Instituto Gustave Roussy, de Paris, em 2010 ³. Nesse estudo, a sobrevida global (SG) de cinco anos entre os pacientes que receberam terapia concomitante foi de 15,1%, enquanto somente 10,6% dos pacientes que receberam tratamento sequencial (uma das modalidades seguida da outra) estavam vivos ao final desse período. No entanto, apesar desses avanços estratégicos, e considerando os números apresentados, o prognóstico desses pacientes continua ruim, e novas modalidades terapêuticas são urgentemente necessárias.

Dados pré-clínicos, provenientes de estudos em laboratório, permitiram a identificação de alvos celulares potenciais que poderiam, em tese, melhorar o resultado do tratamento da neoplasia de pulmão. Muitas drogas vêm sendo testadas desde então. Uma estratégia estudada é a inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) ⁴. Outra é a inibição da angiogênese da vasculatura tumoral ^{5,6}. Em ambos os exemplos, os novos medicamentos – desenhados especificamente para que se liguem aos alvos previamente definidos (terapia-alvo) – não são usados isoladamente, mas em conjunto com o que se sabe aportar os melhores resultados clínicos atualmente: a radioquimioterapia, conforme descrito anteriormente ³.

Ensaios de fase I oncológicos são, em geral, projetados para avaliar a segurança e toxicidade de novos agentes terapêuticos ⁷⁻⁹, com padrão de toxicidade desconhecido. Tais estudos, porém, quando incluem a utilização de radioterapia, apresentam características que os tornam especiais: em primeiro lugar, a dose máxima tolerada desse novo medicamento, quando combinado à radiação, não é necessariamente a mesma de quando esse remédio é utilizado como único agente, isoladamente. Tende a ser menor, embora isso não seja regra. O controle inadequado de eventos adversos (com a utilização de uma dose que é, provavelmente, exagerada) pode resultar no abandono de uma combinação devido à sua elevada toxicidade, quando tal combinação teria potencial relevante se testada com doses mais modestas ⁹. Em segundo lugar, os estudos que avaliam uma única droga anticâncer tipicamente recrutam pacientes com doença avançada, refratários aos tratamentos convencionais ¹⁰. São, em geral, pacientes fora de possibilidades terapêuticas, com reserva orgânica diminuída (baixa resistência à toxicidade) e baixa probabilidade de resposta antitumoral.

Por outro lado, os ensaios com uso de radioterapia são geralmente realizados com intenção curativa em pacientes sem nenhum tratamento iniciado anteriormente e que têm sempre, em última análise, a possibilidade de receber o tratamento considerado padrão, com chances de cura e desenvolvimento de toxicidade já fartamente conhecidos ⁹. Em outras palavras, esses estudos (fase I com uso de radioterapia) fornecem informações não só relativas à segurança, mas também quanto à eficácia terapêutica, *endpoints* normalmente avaliados em estudos de fase II ou III. No entanto, com um grupo menor de pacientes.

Em recente metanálise ¹¹, observou-se que, até aquele momento, se considerados todos os estudos de fase I, I/II ou II nos quais havia o emprego de terapia-alvo com RQT em pacientes com NPNPC localmente avançada ¹²⁻¹⁸, quando os resultados eram comparados com o tratamento-padrão, os pacientes não apresentavam melhora clinicamente relevante, como sobrevida livre de doença ou sobrevida global. Apresentavam, no entanto, aumento estatisticamente significativo do nível de efeitos secundários graves (grau III a V) ¹⁹ durante o tratamento – o que é bastante preocupante, já que esses pacientes tinham, no momento do estudo, diagnóstico de enfermidade com potencial curativo.

Assume-se, para a apresentação dos dados a seguir, que o tratamento-padrão de pacientes com neoplasia de pulmão NPNPC é RQT, e que o tratamento testado pelos estudos componentes da metanálise é a associação de terapia-alvo à RQT.

Sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG)

Como mostra a Tabela 1, a metanálise demonstrou que a sobrevida livre de doença no tratamento testado não difere da encontrada no tratamento-padrão ($p > 0,05$). De maneira semelhante, a mediana calculada para a sobrevida global não apresenta diferença significativa, do ponto de vista estatístico, entre o tratamento proposto e o tratamento *standard*. Isso significa que a terapia-alvo não apresenta, até o momento da divulgação deste estudo, vantagem sobre o tratamento-padrão no que se refere a resultados positivos relacionados ao seu emprego rotineiro. A coluna nomeada como “p*”, refere-se ao nível descritivo do teste. O valor superior a 0,05 indica que não há relação entre as variáveis estudadas. Neste caso, indica que a utilização de terapias alvo não alterou a SLD ou a SG destes pacientes.

Tabela 1. Sobrevida livre de doença (SLD) e sobrevida global (SG) no tratamento testado e no tratamento-padrão

Sobrevida de acordo com o tipo de tratamento	Tempo de sobrevida no tratamento testado (meses)	Tempo de sobrevida no tratamento-padrão (meses)	p*
SLD	10,0 (7,1-14,3)	9,9 (3,1-31,8)	p = 0,98
SG	18,4 (12,9-26,3)	16,2 (14,9-17,7)	p = 0,37

Fonte: Santos *et al.*, 2012 ¹¹.

Toxicidade

Definiu-se a toxicidade do tratamento como sendo qualquer sinal ou sintoma desfavorável (incluindo avaliações laboratoriais) ocasionalmente associado ao uso de uma medicação ou procedimento. Analisando os dados referentes aos efeitos adversos graves presentes nos dois tipos de tratamento, testado e padrão, tem-se que o tratamento testado apresentou 118,5 efeitos adversos graves, e o tratamento-padrão, 27, durante o período de tratamento, com incidência ajustada em função do tempo (1.000 pacientes/mês). Ou seja, o tratamento-padrão apresenta muito menos efeitos adversos graves do que o tratamento testado ¹¹.

Apesar de tais achados a respeito de sobrevida e toxicidade, as conclusões relatadas nos estudos indicavam interpretação no sentido contrário, clas-

sificando as diversas abordagens como *seguras e promissoras*. É compreensível que haja empenho da indústria farmacêutica na execução desses estudos, com ou sem a aplicação de radioterapia, pois envolvem moléculas de custo consideravelmente elevado. Entretanto, dada a incoerência entre os resultados e as conclusões tiradas a partir destes, consideramos pertinente uma análise pela perspectiva bioética.

O objetivo deste trabalho foi, então, analisar potenciais conflitos de interesse envolvidos nas conclusões de ensaios clínicos de fase I/II utilizando-se de drogas-alvo e radioquimioterapia (RQT), realizados em pacientes com neoplasia de pulmão de não pequenas células localmente avançada (NPNPC LA), com base em dados de estudo prévio ¹¹ avaliando toxicidade e sobrevida global relatados nesses ensaios. Investigou-se, ainda, a correlação entre a efetividade dos tratamentos baseados em terapia-

alvo e a participação no financiamento e potencial influência da indústria farmacêutica na condução dos estudos em questão.

Método

Este artigo apresenta a análise bioética dos resultados da metanálise de autoria de Santos *et al.* ¹¹, com enfoque nos potenciais conflitos de interesse. A metanálise reuniu um total de sete ensaios clínicos de fase I/II realizados nos Estados Unidos e em países europeus, durante o período de 2000 a 2011, empregando terapia-alvo e RQT, em pacientes com NPNPC localmente avançada ¹²⁻¹⁸. As conclusões apresentadas foram então classificadas, pelos autores do presente estudo, em favorável, desfavorável ou neutra em relação à terapia-alvo testada, de acordo com a recomendação (ou não) da utilização da droga em ensaios clínicos posteriores ou, eventualmente, na prática clínica cotidiana, posteriormente ao estudo. Em seguida, compararam-se tais conclusões com o tipo de financiamento (patrocinado ou não pela indústria farmacêutica) declarado nos respectivos ensaios.

Finalmente, avaliamos questões relacionadas a procedimentos de seleção de pacientes, obtenção do consentimento informado, benefícios e danos aos pacientes. Tal discussão teve como base e foco principal a *Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos* (DUBDH) ²⁰.

Resultados

Com base nos resultados e conclusões apresentados pela metanálise ¹¹, optou-se por destacar

dois pontos de estudo, referentes aos conflitos de interesse e à relação entre conclusões emitidas e origem de financiamento dos estudos.

Conflito de interesses

Quando da publicação, e conforme normatização internacional, os estudos componentes da metanálise declararam a existência ou não de conflitos de interesse, indicando o tipo de financiamento recebido (patrocínio ou remuneração da indústria farmacêutica).

Dos sete estudos que compõem a metanálise, quatro receberam patrocínio direto da indústria produtora da droga estudada; em dois estudos, os autores receberam remuneração da indústria produtora da droga estudada, e apenas um estudo declarou não haver conflito de interesses, e foi patrocinado por órgãos governamentais. Tais dados demonstram que, do universo estudado, a grande maioria (85,7%) registrou a existência de algum tipo de conflito de interesse.

Conclusões emitidas pelos estudos de acordo com a origem de financiamento

Quando se cruza a informação sobre o tipo de conclusão emitida pelo estudo com o relato de financiamento ou não pela indústria farmacêutica, infere-se, a partir da Tabela 2, que o financiamento pela indústria está, provavelmente, associado a conclusões favoráveis ao tratamento estudado, uma vez que a maioria dos estudos patrocinados apresentou conclusão favorável e, dentre todos os ensaios incluídos, o único que não foi patrocinado pela indústria apresentou conclusão desfavorável.

Tabela 2. Conclusões emitidas pelos estudos (favorável ou não ao tratamento testado) de acordo com a origem de financiamento (patrocinado/financiado ou não pela indústria farmacêutica)

Tipo de conclusão/remuneração ou patrocínio	Estudo patrocinado/financiado pela indústria farmacêutica	Estudo não patrocinado/financiado pela indústria farmacêutica
Conclusão favorável	4	0
Conclusão mediana/desfavorável	2	1

Fonte: Santos *et al.*, 2012 ¹¹.

Assim, observa-se, por meio dos resultados extraídos da metanálise e aqui apresentados, que o uso de terapia-alvo combinada à RQT para o tra-

tamento de NPNPC LA, até o momento, levou a aumento significativo dos efeitos adversos, com ausência de alteração na SLD ou SG desses pacientes.

E que esses estudos são frequentemente patrocinados/financiados pela indústria produtora da droga. Sendo assim, tais conflitos de interesse provavelmente estão relacionados a conclusões favoráveis aos tratamentos em teste.

Discussão

Com relação aos resultados apresentados, percebeu-se que a sobrevida – tanto global como livre de doença – alcançada com os tratamentos baseados em terapia-alvo não foi diferente daquela de pacientes que foram submetidos ao tratamento-padrão. No entanto, ao avaliar-se os efeitos tóxicos, percebe-se nítida diferença estatística, que demonstra claramente que o tratamento inovador não trouxe benefícios aos pacientes. Ao contrário, verificou-se aumento da toxicidade (inclusive dos óbitos) quando os estudos analisados são considerados em conjunto.

Dessa forma, tal ausência de benefícios, tanto para os participantes da pesquisa quanto para os possíveis futuros usuários dos medicamentos em teste, em futuros ensaios, comparada ao grau de riscos a que foram e que poderão vir a ser expostos outros pacientes, não se justifica, dado o conhecimento atual a respeito dessas medicações. Muito embora o prognóstico dos pacientes com diagnóstico de NPNPC localmente avançada seja pobre, ainda há a possibilidade de 15% de cura, estabelecida pelo tratamento-padrão. Ao aceitar participar de ensaios clínicos com terapia-alvo, os pacientes estão assumindo os riscos e possíveis danos envolvidos na terapia em teste, provavelmente sem adequada compreensão a esse respeito.

De acordo com a literatura, existe pouco entendimento, por parte dos participantes de pesquisa, sobre os propósitos de um estudo com medicamentos em teste. Beauchamp e Childress²¹ tratam desse tema ao apresentar o consentimento informado como parte importante do processo de autonomia de sujeitos de pesquisa, destacando a situação que denominam “equivoco terapêutico”. Os autores em questão afirmam que a existência de conflitos de interesses é um importante fator que limita o entendimento dos sujeitos de pesquisa. Estudo de Steven Joffe *et al.*, de 2001, citado por Beauchamp e Childress²¹, realizou levantamento a respeito da qualidade da informação recebida por participantes de ensaios clínicos relacionados ao tratamento de câncer, encontrando os dados que seguem:

- 90% dos participantes estavam satisfeitos com o processo de consentimento informado, a maioria considerando-se bem informada a respeito;

- 75% não entenderam que os estudos incluíam tratamento não padronizado e não aprovado;
- 25% não sabiam que o propósito primário dos estudos do qual participavam era beneficiar futuros pacientes e que benefícios aos participantes eram incertos.

Quanto aos estudos incluídos na metanálise ora em avaliação, é importante destacar que não foi possível obter acesso, por meio dos artigos originais, ou mesmo após busca nos registros dos estudos, a dados sobre procedimentos de seleção de pacientes, obtenção do consentimento informado, informações oferecidas aos pacientes sobre o tipo de tratamento envolvido nos ensaios clínicos, e seus eventuais riscos e/ou benefícios. No entanto, inferem-se aqui algumas questões relativas a essas temáticas, uma vez que são pontos, em geral, sensíveis, no âmbito da pesquisa clínica. Trata-se de uma das áreas que têm sido apontadas como mais propensas à discussão sobre ética e conflitos de interesse, especialmente no que diz respeito à participação da indústria farmacêutica na definição, processos de seleção de pacientes, condução, avaliação e divulgação de resultados das pesquisas em referência²². Interesses comerciais podem acabar prevalecendo sobre avaliações não enviesadas de eficácia, segurança e custo-efetividade²³.

Ainda conforme Beauchamp e Childress, os *processos de consentimento informado e o lugar da autonomia na ética biomédica encontram-se, ainda, em desenvolvimento*²⁴. É sabido que a percepção de risco difere entre as pessoas, especialmente entre os participantes de pesquisa e os pesquisadores. Dessa forma, as informações relevantes para a tomada de decisão sobre a participação ou não em uma pesquisa, quando definidas pelos pesquisadores, podem não ser aquelas que o paciente necessita para apoiar sua decisão. Assim, a autonomia necessária para que um paciente decida pela participação em uma pesquisa deveria ser construída com informações as mais amplas e detalhadas possíveis, especialmente aquelas relacionadas aos riscos e benefícios envolvidos, de maneira clara e completa. O paciente deve ser informado, como no caso dos estudos em questão, de que está abrindo mão do tratamento-padrão, com seu percentual de cura estabelecido²¹. Da mesma forma, deve estar ciente dos riscos inerentes à terapêutica em teste.

Para além da questão da informação, mesmo de posse de toda a qualidade e quantidade necessária, a vulnerabilidade dos pacientes portadores de neoplasias malignas e participantes de pesquisa clínica é apontada como limite à autonomia ideal para

a tomada de decisão. Tais pacientes encontram-se em situação de vulnerabilidade pela própria doença, que pode colocá-los em posição de aceitar qualquer alternativa que se apresente, dada a pequena chance de cura existente para NPNPC localmente avançada (15% em cinco anos). Por esse motivo, entende-se que sejam diminuídos os limites aceitáveis de risco a que esses pacientes podem ser expostos, e também que devem ser ampliadas as medidas de proteção a eles oferecidas.

Ainda com respeito à vulnerabilidade, cabe discutir as relações que se estabelecem entre os sujeitos de pesquisa e os pesquisadores. Como foi dito, a vulnerabilidade do paciente, imposta pela própria doença, implica relativa incapacidade de proteger os próprios interesses, fazendo com que depositem toda a confiança no médico que os acompanha – em geral, o mesmo profissional que oferece ao paciente a “oportunidade” de ingressar em um protocolo de pesquisa, atuando como recrutador. O duplo papel do clínico investigador é apontado por Beauchamp e Childress como possível gerador de relações conflituosas e que interferem na autonomia do paciente, relações essas que podem variar entre influência, paternalismo e dependência ²¹.

Analisando situações como essa, é possível inferir que o paciente, confiando plenamente em seu médico, não tem conhecimento e pleno entendimento de que esse médico tem interesses outros ao recrutá-lo para participar da pesquisa. Provavelmente, não tem acesso a informações sobre o financiamento da pesquisa, nem sobre possíveis vínculos entre seu médico – o pesquisador – e a indústria produtora da droga em teste. E, mesmo que fosse informado sobre tais vínculos, saberia o paciente, em sua situação de vulnerabilidade, avaliar as implicações desses vínculos sobre o estudo do qual vai participar? Possivelmente, nem mesmo os profissionais de saúde têm discernimento para avaliar tais implicações. O que reforça a perspectiva de análise dos conflitos de interesse como importante e necessária.

Além da questão da autonomia e do conhecimento de que dispõe o paciente para sua tomada de decisão, Beauchamp e Childress discorrem também sobre o princípio da não maleficência, que obriga o profissional de saúde envolvido com o tratamento de doentes a abster-se de lhes causar qualquer dano. Como se pôde observar posteriormente, os dados pré-clínicos disponíveis não eram suficientemente seguros para autorizar a translação dos dados para estudos clínicos iniciais com seres humanos, o que implicaria desrespeitar esse princípio bioético básico. Segundo os autores, mais do que *não infringir*

gir dano, os pesquisadores devem *não infringir risco elevado de dano* ²⁵ – mesmo diante de uma doença cujo desfecho é, normalmente, desfavorável, como a NPNPC localmente avançada. Provavelmente não havia, no momento do recrutamento dos pacientes, nível razoável de segurança para tanto.

Em complementação à abordagem de Beauchamp e Childress, a linha de pensamento bioético desenvolvida na América Latina, conhecida como “Bioética de Intervenção”, propõe a utilização da DUBDH ²⁰ como instrumento orientador *mais abrangente, mais democrático* [...], *mais preocupado com os anseios dos mais vulneráveis*, oferecendo, portanto, uma perspectiva também pertinente para a avaliação crítica dos potenciais conflitos de interesse na condução e interpretação de resultados de ensaios clínicos ²⁶. Particularmente em seu artigo 4º, a DUBDH traz textualmente a seguinte recomendação: *Benefício e dano: Os benefícios diretos e indiretos a pacientes, sujeitos de pesquisa e outros indivíduos afetados 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* ²⁰. Por tratar do benefício e dano a sujeitos de pesquisa, o artigo 4º da DUBDH tem relevância e aplicabilidade na análise dos estudos clínicos com terapias-alvo no tratamento de câncer, dada a já discutida vulnerabilidade em que se encontram os pacientes que se sujeitam a participar de tais estudos.

Apesar da nitidez da situação para o leitor, as conclusões emitidas pelos ensaios clínicos analisados apontam em sentido totalmente inverso. Dos sete estudos, quatro concluem pela sugestão de aprovação da droga em estudo, afirmando ser o tratamento proposto “seguro e efetivo”. Apenas um deles indica a ineficácia da terapia-alvo e dois consideram necessário mais estudos para esclarecimentos. Ao analisar tal discrepância entre resultados e conclusões, lança-se luz sobre a situação. Dos quatro estudos com conclusões favoráveis ao tratamento proposto, todos foram financiados pela indústria farmacêutica. E o único estudo não patrocinado pela indústria contraindicou a continuidade de utilização da droga estudada (Tabela 2).

Diversas publicações vêm discutindo e evidenciando os efeitos de potenciais conflitos de interesses em estudos clínicos, que incluem desde vieses nos resultados até a geração de efeitos prejudiciais aos sujeitos envolvidos. Tais conflitos são apontados por muitos autores que, de maneira geral, abordam as condições em que a decisão profissional é

influenciada de maneira indevida por interesses alheios ao bem-estar de pacientes, por exemplo. Essa definição clássica é tratada por Thompson, ao apontar o perigo de se considerar conflitos de interesses como apenas mais um tipo de escolha entre valores concorrentes, o que diluiria a natureza do conflito e reforçaria a ideia de que não podem, finalmente, serem evitados ²⁷, afirmação essa que é feita por diversos outros autores que tratam do tema.

Thompson ainda afirma que, quando se trata de conflitos financeiros, apenas um dos interesses tem presunção de prioridade. E é justamente essa assimetria que faz a distinção entre conflitos de interesses e dilemas éticos (em que ambos os interesses têm presunção de prioridade). Os dilemas éticos estariam envolvidos em questões como terminalidade da vida, confidencialidade ou uso de seres humanos em pesquisas ²⁷. No caso dos estudos aqui analisados, fica claro que os conflitos financeiros interferiram na avaliação de resultados e definição de conclusões, tendo gerado discrepância entre eles. Ora, se um medicamento em teste causou aumento de toxicidade sem proporcional melhoria de sobrevida, como é possível concluir favoravelmente ao seu uso? Tal situação não apresenta dilema ético, e sim grave distorção do método científico, dado que resultados e conclusões devem guardar inequívoca relação positiva. Tal distorção está aqui claramente determinada pelo conflito financeiro de interesse que se impõe, que pode até mesmo, a depender da situação, ser considerado fraude.

Os conflitos de interesse podem, ainda, influenciar a definição das perguntas de pesquisa, o desenho dos estudos, a análise de dados, a interpretação de resultados, a decisão sobre a publicação ou não dos resultados, e quais resultados relatar. Com relação aos resultados, aqueles advindos de estudos positivos e de análises favoráveis são mais propensos a ser publicados do que resultados desfavoráveis aos patrocinadores. Ainda, em comparação com os estudos não financiados pela indústria, os patrocinados produzem, mais frequentemente, resultados ou conclusões favoráveis às drogas dos patrocinadores; exatamente como demonstram os resultados descritos no presente trabalho. As relações entre autores dos estudos e fabricantes de medicamentos têm sido ligadas a avaliações diretas favoráveis à eficácia e segurança das drogas em estudo ²⁸.

Em seu relatório sobre políticas de saúde, Bodenheimer retoma conclusões de diversos estudos, demonstrando claramente a influência da indústria farmacêutica em pesquisas clínicas com fármacos, e reforçando as inúmeras teses sobre os indesejá-

veis conflitos de interesses ²⁹. No mesmo relatório, Bodenheimer conclui, com base em entrevistas realizadas com atores das diversas áreas envolvidas em pesquisas clínicas, que *sem o financiamento da indústria, importantes avanços na prevenção e tratamento de doenças não teriam ocorrido; mas, quando os resultados são ruins para uma determinada empresa, os conflitos podem aflorar* ³⁰. Tratando justamente de estudos com fármacos antineoplásicos, Friedberg e colaboradores apontam que esses apresentam resultados mais desfavoráveis quando realizados por centros de pesquisas sem fins lucrativos (39%) do que quando realizados sob o patrocínio da indústria (5%) ³¹.

Outros estudiosos do tema, embora reconheçam que a influência da indústria farmacêutica em diversas fases da pesquisa clínica possa ser danosa do ponto de vista ético, afirmam que, quando o médico-pesquisador e sua equipe recebem pagamento de honorários da indústria, *o valor do honorário é assunto que, segundo o pacto social, não interessa a ninguém senão aos contratantes* ³², opinião não compartilhada, haja vista o que vai discutido acima, pelos autores deste estudo.

Considerações finais

O presente trabalho procurou explorar, como problema central, a divergência apresentada entre os resultados encontrados pelos ensaios clínicos iniciais com terapia-alvo para pacientes em tratamento radioquimioterápico de NPNPC localmente avançada, e suas conclusões, tendo analisado também os conflitos de interesse relatados, e sua influência final em tais estudos.

No campo de pesquisas relacionadas ao tratamento de câncer, é urgente e importante que sejam desenvolvidas estratégias preventivas e terapêuticas, e a pesquisa científica com medicamentos tem fundamental contribuição. A questão apresentada por estudiosos de conflito de interesses como crucial, nessa matéria, é a existência de diferentes objetivos entre a indústria farmacêutica, os centros de tratamento de câncer, os formuladores de políticas, os pesquisadores e o conjunto da sociedade, o que pode resultar em danos à integridade e utilidade da pesquisa ²³.

A literatura têm destacado a importância de debater, no âmbito dos conflitos de interesses, se é suficiente que simplesmente seja declarado um interesse financeiro ou se é o caso de, obrigatoriamente, admitir que o interesse financeiro é fonte

potencial de viés²³. Nesse sentido, declarar a existência de conflitos de interesses é um passo necessário, porém insuficiente para mitigar os efeitos dos conflitos de interesses na pesquisa biomédica³³.

Nosso entendimento aponta no sentido de tornar a declaração dos conflitos de interesse obrigatória não somente na publicação dos estudos, como também na apresentação dos protocolos de pesquisa aos comitês de ética correspondentes, e, de maneira clara, também aos sujeitos de pesquisa. Para além da declaração, é importante pensar no detalhamento do tipo de conflito existente, especificando valores de financiamento e/ou remuneração recebidos pelos pesquisadores e dando destaque aos possíveis vieses que esses conflitos podem denotar.

Partindo dos resultados e conclusões e da contradição interna encontrada entre essas duas etapas nas pesquisas analisadas, avalia-se que a beneficência advinda aos pacientes é insuficiente para justificar o uso dos medicamentos em teste, e, que, além

disso, o princípio da não maleficência foi pouco aplicado, pois a toxicidade observada em grande parte dos estudos estava aumentada em relação ao tratamento-padrão, com pouco ou nenhum benefício adicional justificável²¹. Mesmo considerando que toda intervenção terapêutica envolve algum risco de dano, os danos poderiam ser justificados somente se os benefícios fossem maiores que os riscos envolvidos, o que não se provou verdadeiro.

O respeito à autonomia dos pacientes e sujeitos de pesquisa implica, no caso de estudos de novas terapêuticas, tratá-los como fins em si mesmos, nunca apenas como meios. Na perspectiva da Bioética de Intervenção – que, todavia, não se esgota na atuação sobre os conflitos de natureza biomédica, nem tampouco na relação entre pesquisadores e sujeitos de pesquisa –, o reconhecimento da saúde como qualidade de vida e da doença como socialmente produzida reforça a necessidade de adoção de padrões éticos que respeitem a dignidade humana, conforme assentado também na DUBDH.

Trabalho realizado a partir de pesquisa no âmbito da Especialização, Programa de Pós-Graduação em Bioética da Universidade de Brasília (UnB).

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. [Internet]. Rio de Janeiro: Inca; 2012 [acesso 26 jul 2013]. Disponível: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2012>
2. Spira A, Ettinger DS. Multidisciplinary management of lung cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:379-92.
3. Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P *et al*. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28:2:181-90.
4. Nyati MK, Morgan MA, Feng FY, Lawrence TS. Integration of EGFR inhibitors with radiochemotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2006;6:876-85.
5. Koh PK, Faivre-Finn C, Blackhall FH, Ruyscher D. Target agents in non-small cell lung cancer (NSCLC): clinical developments and rationale for the combination with thoracic radiotherapy. *Cancer Treat Rev*. 2012;38:626-40.
6. Rivera S, Quero L, Kam SWH, Maylin C, Deutsch E, Hennequin C. Targeted therapies and radiation therapy in non-small cell lung cancer. *Cancer Radiother*. 2011;15:527-35.
7. Kodish E, Stocking C, Ratain MJ, Kohrman A, Siegler M. Ethical issues in phase I oncology research: a comparison of investigators and institutional review board chairpersons. *J Clin Oncol*. 1992;10:1.810-6.
8. Agrawal M, Grady C, Fairclough DL, Meropol NJ, Maynard K, Emanuel EJ. Patients' decision-making process regarding participation in phase I oncology research. *J Clin Oncol*. 2006;24:4.479-84.
9. Deutsch E, Soria JC, Armand JP. New concepts for phase I trials: evaluating new drugs combined with radiation therapy. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005;2:456-65.
10. Meropol NJ, Weinfurt KP, Burnett CB, Balshem A, Benson AB, Castel I *et al*. Perceptions of patients and physicians regarding phase I cancer clinical trials: implications for physician-patient communication. *J Clin Oncol*. 2003;21:2.589-96.
11. Abstracts of the Chicago Multidisciplinary Symposium in Thoracic Oncology; 6-8 set 2012; Chicago. *J Thorac Oncol*. 2012;7 (Suppl 4):S203-340. Abstratc, Santos MA, Lefeuvre D, Le Teuff G, Bourcier C, Le Péchoux C, Soria JC *et al*. Meta-analysis of toxicities in phase I or II trials studying the use of target therapy (TT) combined to radiotherapy in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC), p. S234-5.
12. Rothschild S, Bucher SE, Bernier J, Aebbersold DM, Zouhair A, Ries G *et al*. Gefitinib in combination with irradiation with or without cisplatin in patients with inoperable stage III NSCLC: a phase I trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011;80(1):126-32.

13. Ready N, Janne PA, Bogart J, DiPetrillo T, Garst J, Graziano S *et al.* Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III NSCLC with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis – CALEB 30106. *J Thorac Oncol.* 2010;5:1.382-90.
14. Center B, Patty WJ, Ayala D, Hinson WH, Lovato J, Capellari J *et al.* A phase I study of gefitinib with concurrent dose-escalated weekly docetaxel and conformal 3D TRT followed by consolidative docetaxel and maintenance gefitinib for patients with stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2010;5:69-74.
15. Choong N, Mauer AM, Haraf DJ, Lester E, Hoffman PC, Kozloff M *et al.* Phase I trial of erlotinib-based multimodality therapy for inoperable stage III NSCLC. *J Thorac Oncol.* 2008;3:1.003-11.
16. Blumenschein GR, Paulus R, Curran WJ, Robert F, Fossella F, Wasik MW *et al.* Phase II study of cetuximab in combination with chemoradiation in patients with stage IIIa/b NSCLC: RTOG 0324. *J Clin Oncol.* 2011;29:2.312-8.
17. Gonvidan R, Bogart J, Stinchcombe T, Wang X, Hodgson L, Kratzke R *et al.* Randomized phase II study of permethrexed, carboplatin, and TRT with or without cetuximab in patients with locally advanced NSCLC: CALGB 30407. *J Clin Oncol.* 2011;29:3.120-5.
18. Spiegel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N *et al.* Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2010;28:43-8.
19. National Cancer Institute. Common toxicity criteria manual, version 2.0. [Internet]. 1999 [acesso 8 set 2014]. Disponível: http://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/ctcmanual_v4_10-4-99.pdf
20. Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura. Declaração Universal sobre Bioética e Direitos Humanos. [Internet]. Paris: Unesco; 2005 [acesso 8 set 2014]. Disponível: <http://www.sbbioetica.org.br/wp-content/uploads/2011/11/TEXTODADUBDH.pdf>
21. Beauchamp TL, Childress JF. Principles of biomedical ethics. 7ª ed. Washington: Oxford University Press; 2012.
22. Angell M. A verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Rio de Janeiro: Record; 2007.
23. Djulbegovic B, Moffitt HL, Angelotta C, Knox KE, Bennett CL. The sound and the fury: financial conflicts of interest in oncology. *J Clin Oncol.* 2007;25(24):3.567-9.
24. Beauchamp TL, Childress JF. Op. cit. p. 90.
25. Beauchamp TL, Childress JF. Op. cit. p. 349.
26. Garrafa V, Porto D. Intervention bioethics: a proposal for peripheral countries in a context of power and injustice. *Bioethics.* 2003;17(5-6):399-416.
27. Thompson DF. Understanding financial conflicts of interest. *N Engl J Med.* 1993;329:573-6.
28. Souza RP, Rapoport A, Dedivitis RA, Cernea R, Brandão LC. Conflitos de interesses na pesquisa médico-farmacológica. *Rev. bioét. (Impr.).* 2013;21(2):237-40.
29. Bodenheimer T. Health policy report: uneasy alliance. Clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1.539-44.
30. Bodenheimer T. Op. cit. p. 1.542.
31. Friedberg M, Saffran B, Stinson TJ, Nelson W, Bennett CL. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *Jama.* 1999;282:1.453-7.
32. Roseman M, Milete K, Bero LA, Coyne JC, Lexchin J, Turner EH *et al.* Reporting of conflicts of interest in meta-analyses of trials of pharmacological treatments. *Jama.* 2011;305(10):1.008-17.
33. Bero LA. Accepting commercial sponsorship: disclosure helps, but is not a panacea. *BMJ.* 1999;319:653-4.

Participação dos autores

Os autores participaram igualmente de todas as fases da produção do artigo: desenvolvimento da ideia, aferição dos resultados, discussão, redação e revisão final.

Recebido: 10. 6.2014
Revisado: 3. 9.2014
Aprovado: 29.10.2014