

# Ensaio clínico (fase III) – perfil das publicações científicas. Aspectos bioéticos\*

*Clinical trials (phase III) - profile of scientific publications. Bioethical aspects.*

Elvira Miranda<sup>1</sup>, William Saad Hossne<sup>2</sup>

\*Recebido do Centro Universitário São Camilo – Mestrado em Bioética, São Paulo, SP

## RESUMO

**JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS:** Tendo como referência as disposições regulatórias e as diretrizes éticas, procurou-se analisar o conteúdo de publicações referentes à pesquisa clínica (fase III) com o objetivo de verificar o grau de informação fornecido ao leitor, de modo a permitir a devida avaliação crítica.

**CONTEÚDO:** Foram analisados 96 artigos, selecionados a partir da base de dados PubMed, publicados no ano 2005. Para a coleta dos dados foi elaborado um roteiro, tomando por base documentos regulatórios da (FDA, EMEA, MERCOSUL e ANVISA) e diretrizes Internacionais CIOMS/OMS e resoluções 196/96 e 251/97, do Conselho Nacional da Saúde.

**CONCLUSÃO:** Verificou-se que, não raras vezes, o leitor do artigo científico não encontra dados suficientes para a sua própria avaliação crítica; vários elementos referentes às fases anteriores da pesquisa fase III, bem como elementos importantes atinentes à própria fase III, não são apresentados nas publicações em periódicos.

**Descritores:** Bioética, Ensaio clínico, Publicação.

## SUMMARY

**BACKGROUND AND OBJECTIVES:** With reference to regulatory requirements and ethical guidelines sought to analyze the content of publications relating to clinical

research (Phase III) in order to verify the amount of information provided to the reader in order to enable proper critical assessment.

**CONTENTS:** We analyzed 96 articles, selected from the database PUBMED, published in 2005. For data collection was elaborated one, based on regulatory documents (FDA, EMEA, MERCOSUR and ANVISA) guidelines and International CIOMS / WHO and Resolutions 196/96 and 251/97 of the National Health

**CONCLUSION:** It was found that, often, the reader of the scientific data is not sufficient for its own critical assessment, several factors relating to earlier stages of the research stage III, and important elements inherent in the phase III are presented in publications in journals.

**Keywords:** Bioethics, Clinical trials, Publication.

## INTRODUÇÃO

As pesquisas com seres humanos sempre foram realizadas, desde os tempos mais remotos, sem que houvesse uma regulamentação específica. A ética do próprio pesquisador era tida como suficiente; não obstante, a história registra uma série de experimentos abusivos<sup>1-3</sup>.

Ao final da 2ª guerra mundial, tomou-se conhecimento de pesquisas executadas nos campos de concentração e que foram rotuladas como crimes contra a humanidade; os médicos responsáveis foram julgados no Tribunal de Nuremberg, resultando na elaboração do 1º documento internacional sobre ética na pesquisa médica em seres humanos – o Código de Nuremberg, 1947. Nele (item I) se consagra o princípio da autonomia do sujeito de pesquisa<sup>1-3</sup>.

Apesar de reconhecido pela maioria dos países, o Código de Nuremberg não impediu os abusos na experimentação<sup>4,5</sup>.

Em 1964, a Associação Médica Mundial, em sua Assembléia Anual (Finlândia) aprovou um novo documento, com novas exigências éticas, a Declaração de Helsinque, a qual tem sofrido várias revisões, conservando-se, porém, como o principal documento de interesse mundial.

Com o objetivo de aprimorar a implantação das disposições contidas na Declaração de Helsinque, foi elaborado (década de 1980), pelo Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) sob a égide da

1. Biomédica. Mestre em Bioética. Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

2. Médico. Professor Emérito da Faculdade de Medicina de Botucatu (UNESP); Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Bioética do Centro Universitário São Camilo. São Paulo, SP, Brasil

Apresentado em 04 de novembro de 2009

Aceito para publicação em 04 de fevereiro de 2010

Endereço para correspondência:

Elvira Miranda

Rua Raul Pompéia, 144 – Pompéia

05025-010 São Paulo, SP

E-mail: secretariamestrado@saocamilosp.br

Organização Mundial de Saúde (OMS), outro documento: “Diretrizes Internacionais para pesquisa biomédica em seres humanos”.

Em 1974, diante de novos escândalos na pesquisa médica, o governo e o parlamento estado unidense criaram a “Comissão nacional para a proteção dos sujeitos humanos nas pesquisas biomédicas e comportamentais”, a qual elaborou, em 1978, o Relatório Belmont atinente “aos princípios éticos que deveriam nortear a pesquisa médica em seres humanos”. Foram caracterizadas como princípios a autonomia, a beneficência (e não maleficência) e a justiça<sup>1,5-7</sup>.

Alguns países (América Latina, Estados Unidos, Canadá e Comunidades Europeia) elaboraram normas complementares internas, com base, sobretudo, na Declaração de Helsinque.

No Brasil, até 1988, contava-se apenas com as recomendações contidas nos três documentos internacionais (Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS).

Em 1981, o Conselho Nacional de Saúde (CNS), aprovou a Resolução nº 01/88, atinente à ética na pesquisa médica, a qual embora seja um marco, não conseguiu a efetiva implantação para elaborar as normas para a pesquisa envolvendo seres humanos; após ampla consulta aos diversos segmentos da sociedade, o Grupo Executivo de Trabalho (GET) elaborou o documento que veio a ser a Resolução 196/96 do CNS, à qual se seguiram outras resoluções complementares, merecendo destaque, no caso, a Resolução 251/97 referente à pesquisa com novos fármacos.

Em 1995, o CNS criou o GET, coordenado por William Saad Hossne e col.

Ao lado das diretrizes e normas éticas, consubstanciadas nos documentos referidos, estabeleceram-se exigências técnico-científicas pelas agências e organismos regulatórios de vigilância sanitária como a *Food and Drug Administration* (FDA), a *European Agency of Medicaments* (EMEN) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Além dos documentos específicos das agências e/ou organismos governamentais, existem outros documentos em paralelo e, ao mesmo tempo, suplementares, como a Resolução 129/96 do MERCOSUL.

Assim, na Conferência Internacional para a Harmonização - Boas Práticas Clínicas (MERCOSUL), em 1996, do Grupo Mercado Comum (MERCOSUL) foi promulgada a Resolução nº 129/96.

Nas pesquisas com novos fármacos estabeleceu-se classicamente a etapa pré-clínica e a etapa clínica com quatro fases (I, II, III e IV)<sup>8</sup>.

A etapa pré-clínica é realizada *in vitro* ou em animais de laboratório para estudos de toxicidade, propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas do fármaco; inclui testes de teratogenia, mutagenia e carcinogenia.

Na fase I se avalia a tolerabilidade do produto na espécie

humana analisando dados farmacocinéticos e farmacodinâmicos. Geralmente é realizada em voluntários sadios (n de 20 a 50). Esta é a primeira experiência do medicamento na espécie e seu objetivo prioritário é avaliar a segurança do fármaco.

Na fase II se estabelece a margem de segurança e a relação dose-resposta.

Ao lado da segurança busca-se investigar também sua eficiência; contudo o enfoque maior é o da segurança.

Na fase III procura-se estabelecer a eficácia do novo medicamento em comparação às alternativas disponíveis ou com placebo, identificam-se e quantificam-se os efeitos adversos mais frequentes. É realizada em pacientes, portadores da doença em estudo; é a última etapa da avaliação do fármaco, antes da comercialização.

A fase IV corresponde à fase da pesquisa realizada pós-comercialização do medicamento; o objetivo maior é o de estabelecer o valor terapêutico, a eficácia do produto, a ocorrência de reações adversas em longo prazo.

As diretrizes e normas éticas e os documentos de regulação estabelecem as exigências e os requisitos que devem ser rigorosamente cumpridos, quando da realização de pesquisa de farmacologia clínica com novos medicamentos.

Os protocolos de pesquisa fase III devem, portanto conter todas as informações e dados, desde a fase pré-clínica, de modo a embasar a autorização para a devida comercialização. Deve-se assinalar que, em média, de cerca de 5.000 fármacos testados na etapa pré-clínica, apenas dois fármacos chegam na fase III, isto é, conseguiram superar as exigências científicas e éticas previstas nas fases anteriores<sup>9</sup>.

Assim, evidencia-se a importância da apresentação adequada e completa do protocolo de pesquisa.

Portanto supõe-se que todas as informações e dados científicos estejam expostos a fim de permitir a análise e julgamento dos projetos para a devida aprovação. Os membros dos Comitês de Ética (ou equivalente) e os das agências regulatórias devem ter acesso a tais informações.

Entretanto, a publicação científica de um artigo sobre pesquisa Fase III destina-se à comunidade científica e, em última análise, ao profissional que irá receitar ou empregar o novo medicamento.

Como assinala Angel<sup>10</sup>, as publicações científicas constituem fonte importante para que os médicos decidam quais medicamentos indicar para seus pacientes; a autora indaga se pode acreditar em todos os ensaios clínicos. Nota-se que a indagação parte de uma pessoa que por duas décadas esteve na editoria do prestigioso periódico médico (*New England Medicine*)<sup>11</sup>.

Nesta altura, cabe a seguinte indagação: os artigos publicados em periódicos contêm todas as informações relevantes e necessárias?

A simples análise de algumas publicações levou a questionar se as publicações da fase III contêm todos os dados in-

dispensáveis, tanto de ponto de vista ético como do ponto de vista técnico científico.

Movido por essas indagações delineou-se o presente projeto, procurando avaliar, à luz da bioética as publicações de fase III (ano 2005) frente aos documentos de natureza ética e frente aos documentos regulatórios, com o objetivo de verificar o grau de informação fornecido ao leitor, de modo a permitir a devida avaliação crítica.

## COMPILAÇÃO DOS DADOS

A amostra (publicações no ano de 2005) foi extraída do banco de dados PubMed, que inclui 9.444 revistas médicas cadastradas, usando-se as palavras-chave *clinical trials*, *phase III*, *ethics* e *Bioethics*.

De 169 estudos indexados, obteve-se 96 na íntegra, que constituem a amostra. Para a sua análise utilizaram-se como referenciais os três documentos internacionais atinentes à ética em pesquisa (Código de Nuremberg, Declaração de Helsinque, Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS), as Resoluções 196/96 e 251/97 do CNS/MS, bem como as normas da FDA, da EMEA, do MERCOSUL e da ANVISA.

A partir das disposições contidas nesses documentos foi elaborado o roteiro para a coleta dos dados, contemplando as exigências referentes à etapa pré-clínica e às fases I, II e III da pesquisa.

## DISCUSSÃO

Do total de estudos, cerca de um terço (32%) é atinentes à área de Oncologia; 96 foram publicados em 34 periódicos; dos 34 periódicos, cerca de metade, apenas (49%) faz constar, na instrução dos autores, a necessidade de aprovação por Comitê de Ética; o número de autores variou de um a 20, com média de 10 autores; em 4 estudos há coautor brasileiro.

Em relação aos dados da etapa pré-clínica: apenas 4% dos estudos de fase III fazem referência no texto aos estudos da fase pré-clínica; nenhum deles consta nas referências bibliográficas os estudos da etapa pré-clínica; Todos os documentos internacionais de ética (Código de Nuremberg, item 3; Declaração de Helsinque, 2000, item 2; Diretrizes Internacionais CIOMS/OMS, 2002, item 5), bem como as diretrizes brasileiras (Resolução 196/96-III-3.b; Resolução 251/97-IV-1.c) enfatizam a importância e as exigências referentes à etapa pré-clínica.

Os documentos regulatórios da FDA, da EMEA, às “Boas Práticas de Pesquisa Clínica, estabelecem a exigência da análise da etapa pré-clínica para justificar a execução da pesquisa em seres humanos”.

A ausência de informações da etapa pré-clínica, priva o leitor de condições para avaliar diversos aspectos éticos e científicos, tais como: animal de experimentação, se sa-

do ou portador da doença (modelo experimental), sexo dos animais, adequação do animal para o tipo de estudo, adequação do tamanho da amostra, farmacodinâmica e a farmacocinética dos fármacos, eventos adversos ocorridos, os estudos de toxicidade aguda, subaguda e crônica, duração do estudo, análise de efeitos oncogênicos, mutagênicos, embriotóxicos, efeitos sobre fertilidade, via de administração (se a mesma na fase clínica).

Considera-se relevante assinalar que o leitor não dispõe de tais informações no texto, mas, o mais grave, é que não tem condições de acessar os dados, pois na maioria das vezes não constam as fontes nas referências bibliográficas.

Quanto aos dados referentes da fase I: 90% dos estudos de fase III não fazem referência à fase I, seja no texto, seja nas referências bibliográficas.

De acordo com a Resolução do Grupo Mercado Comum (MERCOSUL nº 129/96), incorporada pela Resolução nº 196/96 CNS/MS, “a fase I é o primeiro estudo em seres humanos em pequenos grupos de pessoas voluntários, em geral saudáveis, de um novo princípio ativo, ou nova formulação, pesquisado geralmente em pessoas voluntárias”. Estas pesquisas se propõem estabelecer uma evolução preliminar da segurança e do perfil farmacocinético e quando possível, um perfil farmacodinâmico.

Nessa fase a preocupação maior é a de testar a segurança do fármaco, não sua eficiência.

Os dados obtidos no presente estudo mostram que o leitor, na maioria das vezes, não dispõe de informações fundamentais obtidas na fase I para poder avaliar criticamente o que é apresentado na publicação referente à fase III; não lhe é informado se o estudo inicial foi realizado com pacientes saudáveis ou portadores da doença, a adequação do tamanho das amostras, as vias de administração (nem mesmo se foram as mesmas empregadas na fase III), se houve grupo placebo, se houve (e quais) eventos adversos.

Quanto aos dados da fase II: menos da metade (45%) dos estudos faz referência, seja no texto ou nas indicações bibliográficas quanto à fase II. Em 82% estudos da fase II não foram publicados.

Em 94% dos estudos da fase III não há referência aos eventos adversos ou a efeitos colaterais observados na fase II.

De acordo com a Resolução do Grupo Mercado Comum (GMC nº 129/96), incorporada pela Resolução 196/96-CNS/MS, “a fase II se destina a estabelecer a segurança e a eficiência do fármaco em curto prazo. A pesquisa deve ser realizada em um número limitado de pessoas”.

A pesquisa é realizada em sujeitos portadores da doença a que se destina o emprego do fármaco. O número de sujeitos incluídos na pesquisa é relativamente pequeno (20 a 80 pacientes). É uma fase importante para o estabelecimento das doses e das margens de segurança; os resultados são fundamentais, pois condicionam a suspensão ou a continuidade da pesquisa.

Os dados obtidos demonstram, pois que nem sempre são fornecidos ao leitor elementos suficientes para sua própria avaliação crítica quanto à indicação do prosseguimento da pesquisa para a fase III.

Quanto aos dados da fase III: 51% dos estudos não fazem referência à aprovação prévia do projeto por Comitê de Ética em Pesquisa; 82% não fazem referência à ocorrência ou não de eventos adversos durante a realização do projeto; apenas 19% fazem referência a “wash-out”, sem justificar a medida e sem informar se houve dano à saúde do sujeito de pesquisa; quanto à existência de grupo placebo, há referência em 22% dos estudos; no entanto, não é apresentada justificativa, do ponto de vista ético, para o grupo placebo; apenas 2% relataram o que aconteceu com os sujeitos da pesquisa incluídos no grupo placebo.

De acordo com a Resolução do Grupo do Mercado Comum (GMC nº 129/96), incorporada pela Resolução nº 196/96-CNS/MS, “a fase III é realizada em grandes e variados grupos de pacientes com o objetivo de determinar os riscos/benefícios em curto e longo prazo das formulações do princípio ativo. Nessa fase são avaliados o tipo e perfil das reações adversas mais frequentes, assim como características especiais do medicamento e/ou especialidade medicinal (por exemplo: interações clinicamente relevantes, principais fatores modificadores do efeito, tais como idade, etc.)”.

Sendo a publicação especificamente referente à fase III seria de se esperar que fossem fornecidos os dados previstos nos documentos atinentes às diretrizes éticas internacionais e aos documentos regulatórios de natureza técnico-científico. Em suma, verifica-se com base na amostra que publicações de fase III deixam de fornecer uma série de dados das fases progressas (pré-clínica, fase I e II) bem como da própria fase de pesquisa, não permitindo, muitas vezes, a avaliação ética e científica por parte do leitor e da comunidade científica. Brick e col.<sup>16</sup>, analisando as publicações referentes à pesquisa clínica (fase I) observaram da mesma forma, a ausência de dados importantes tanto no que se referia à fase pré-clínica como da própria fase I.

Poder-se-ia argumentar que, em vista da exiguidade de espaço e de custos, o estudo deva ser condensado, e por isso, dados das fases anteriores seriam dispensáveis. Contudo, há dados relevantes que devem ser fornecidos e cuja ausência não permite avaliar o próprio estudo e a sua razão de publicação; dados das fases anteriores, se não apresentados no texto, deveriam ao menos ser acessíveis por meio das referências bibliográficas. É possível que a referência bibliográfica seja omissa porque os resultados das fases anteriores não foram publicados; constando apenas na chamada “brochura do investigador”, de caráter confidencial e só a ele fornecida. Quanto aos dados da fase III, obviamente, os mesmos devem constar das publicações; a ausência é absolutamente inaceitável, do ponto de vista científico e ético. A falta de informações se torna mais relevante na medida

em que diversos autores assinalam a ocorrência, não rara, de tendenciosidade na publicação de resultados das pesquisas, sobretudo de fase III<sup>10,12-15</sup>.

Reflete bem a situação o próprio título de publicação como “Can you believe what you read?” (Você pode acreditar no que lê?), de Kolfshootten<sup>17</sup> na qual se relata que editores de 11 grandes periódicos concordaram em estabelecer política mais rígida com relação à aceitação de estudo para publicação, incluindo exigir dos autores a assinatura do documento declarando que estiveram envolvidos no desenvolvimento, na análise e na interpretação dos dados, a fim de evitar a tendenciosidade ou a própria fraude. Parte dessas exigências já estava contida nas normas brasileiras (Resolução 196/96 CNS/ NS).

No que se refere aos aspectos bioéticos das publicações científicas, Lolas<sup>18</sup> responsável pelo Programa de Bioética da OPAS (América Latina e Caribe) propõe os conceitos de legalidade e legitimidade, destacando a responsabilidade do editor científico, que deve atuar como “gatekeeper”.

Bodenheimer<sup>19</sup> chama a atenção para o fato de que, com o advento dos estudos multicêntricos, envolvendo diversos países, a companhia farmacêutica patrocinadora do projeto ou *Contract Research Organization* (CRO), se encarrega de escrever o relatório final, passando-o aos participantes, que serão incluídos como autores. O autor chama, ainda, a atenção para uma nova prática, por ele denominada de “nonwriting author – nonauthor writer syndrome”. A síndrome tem dois aspectos: um relator (ghost author), médico, empregado do patrocinador ou da CRO é pago para escrever o artigo, porém não é designado autor; um pesquisador clínico (guest-author), de prestígio, aparece como autor, porém não coletou, nem analisou os dados e nem redigiu o estudo.

Acrescente-se ao quadro, a possibilidade de fraude científica consubstanciada na “fabricação, na falsificação” e, sobretudo na “omissão dos dados”. Nessas circunstâncias, corre-se o risco de haver falhas ou tendenciosidade nos resultados, tornando-se ainda mais relevante poder-se dispor de dados que permitam a análise crítica por parte da comunidade científica<sup>3,11,20-22</sup>.

Von Elm e col.<sup>23</sup>, analisando 451 protocolos de ensaios clínicos aleatórios avaliados pelo Comitê de Ética de Hospital na Suíça, entre 1988 e 1998, verificaram em 2006 que apenas cerca de 50% resultaram em publicações; o motivo da não publicação se deveu a que os resultados teriam sido negativos; a propósito, vale lembrar que pelas normas brasileiras (Resolução 196/96) os resultados devem sempre ser tornados públicos, sejam eles favoráveis ou não; afinal o estudo foi realizado, envolveu seres humanos e a comunidade científica tem o direito (e até o dever) de avaliar criticamente sob o ponto de vista ético e científico o que foi realizado. Vale ressaltar que a qualidade dos estudos submetidos à publicação tem sido uma constante preocupação por par-



te da editoria de inúmeras revistas científicas do mundo todo, como atesta a criação de organizações (Committee on Publication Ethics – Cope, criada em 1997; o *Council of Science Editors* (CSE), criada em 2000, bem como a proposta de diretrizes e recomendações<sup>24-27</sup>.

As publicações científicas, a nosso ver, devem passar por dois momentos de avaliação crítica, à luz da ética e do rigor científico: na pré-publicação e na pós-publicação.

Na pré-publicação a responsabilidade é dada aos Comitês de Ética (na verdade, a avaliação é antes realização do projeto), às agências regulatórias, aos pareceristas dos periódicos, e à editoria da revista.

Na pós-publicação (que na realidade se destina ao leitor e a comunidade) a responsabilidade da avaliação é do leitor, e em última análise, da comunidade científica. Por isso cabe-lhe o direito de exigir a apresentação dos dados necessários e adequados para a sua própria análise crítica.

## CONCLUSÃO

Com base na análise de 96 publicações referentes à pesquisa clínica fase III, tomando como referencial as diretrizes éticas atinentes à pesquisa envolvendo seres humanos e os documentos regulatórios técnico-científicos, é possível concluir que a publicações de fase III deixam de fornecer ao leitor e, em última análise, à comunidade científica, elementos suficientes para a sua própria avaliação ética e tecnocientífica. Assim, parece cabível incluir nas recomendações aos editores das revistas e nas exigências dos autores, a apresentação dos dados que permitam ao leitor a devida análise. No presente estudo, referente às publicações de pesquisas em novos fármacos – fase III ficou evidente que, na maioria dos casos, isso não ocorreu.

## REFERÊNCIAS

1. Katz J. Experimentation with human beings, New York: Russel Sage-Foudation; 1972.
2. Thomas SB, Quinn SC. The Tuskegee Syphilis Study, 1932 to 1972: implications for HIV education and AIDS risk programs in the black community. *Am J Public Health* 1991;81(11):1498-505.
3. Vieira S, Hossne WS, editores. Experimentação com seres humanos. 3ª ed. São Paulo: Moderna; 1987.
4. Beecher HK. Ethics and clinical research. *N Engl J Med* 1966;274(24):1354-60.
5. Vieira S, Hossne WS, editores. Pesquisa médica. A ética e a metodologia, São Paulo: Pioneira; 1998.
6. Brandt AM. Racism and research: the case of the Tuskegee Syphilis Study. *Hastings Cent Rep* 1978;8(6):21-9.
7. Levine RJ. Ethics and regulation of clinical research. Baltimore: Urban & Schwarzenberg; 1981.
8. Brunton L, Goodman e Gilman: as bases farmacológicas da terapêutica. 11ª ed. Rio de Janeiro: McGraw Hill; 2006.
9. Febrafarma. Indústria Farmacêutica no Brasil: Uma Contribuição para a Política Pública, 2ª ed. Brasília: Federação Brasileira da Indústria Farmacêutica; 2007.
10. Angel M. A Verdade sobre os laboratórios farmacêuticos. Como somos enganados e o que podemos fazer a respeito, Rio de Janeiro: Record; 2007.
11. Reflections on scientific fraud. *Nature* 2002;419(6906):417.
12. Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, et al. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326(7400):1167-70.
13. Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, et al. Evidence based medicine--selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new drug application. *BMJ* 2003;326(7400):1171-3.
14. Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationships between doctors and drug companies, 1: entanglement. *BMJ* 2003;326(7400):1189-92.
15. Hall R, de Antueno C, Webber A. Publication bias in the medical literature: a review by a Canadian Research Ethics Board. *Can J Anaesth* 2007;54(5):380-8.
16. Brick Vde S, Hossne WS, Saad Hossne R. Clinical research on new drugs (Phase I). Profile of scientific publications: data from the pre-clinical phase and bioethical aspects. *Acta Chir Bras* 2008;23(6):531-5.
17. van Kolschooten F. Conflicts of interest: can you believe what you read? *Nature* 2002;416(6879):360-3.
18. Lolás F. Ética de la publicación médica: legalidad y legitimidad. *Acta Bioethica* 2000;6:283-91.
19. Bodenheimer T. Uneasy alliance--clinical investigators and the pharmaceutical industry. *N Engl J Med* 2000;342(20):1539-44.
20. Broad WJ. Fraud and the structure of science. *Science* 1981;212(4491):137-41.
21. Protti M. Policing fraud and deceit: the legal aspects of misconduct in scientific inquiry. *J Inform Ethics* 1996;5(1):59-71.
22. Geggie D. A survey of newly appointed consultants' attitudes towards research fraud. *J Med Ethics* 2001;27(5):344-6.
23. von Elm E, Röllin A, Blümle A, et al. Publication and non-publication of clinical trials: longitudinal study of applications submitted to a research ethics committee. *Swiss Med Wkly* 2008;138(13-14):197-203.
24. Committee on Publication Ethics. COPE Committee on Publication Ethics [Internet]. 1997. Disponível em: <http://www.publicationethics.org.uk>.
25. Council of Science Editors. CSE Council of Science Editors 2000. Disponível em: <http://www.councilscieditors.org>.
26. Wager E, Field EA, Grossman L. Good publication practice for pharmaceutical companies. *Curr Med Res Opin* 2003;19(3):149-54.
27. Graf C, Wager E, Bowman A, et al. Best Practice Guidelines on Publication Ethics: a publisher's perspective. *Int J Clin Pract Suppl* 2007;(152):1-26.