

## CONFLITO DE INTERESSES FRAUDE E MÁ CONDUTA NA INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Maria Alexandra Ribeiro<sup>1</sup>

Resumo: Nunca como agora se escreveu tanto e se falou tanto sobre Ética e Bioética, nem nunca se viu, como agora, tanta literatura sobre o que é uma investigação ética e sobre a integridade na investigação, nem nunca existiram tantos recursos para poder agir com consciência ética e científica.

No entanto, a questão ética dos conflitos de interesses, da fraude e da má conduta continua tão atual quanto pertinente. É responsabilidade de todos nós, em particular dos investigadores e dos membros de comissões de ética, combater os conflitos de interesses e impedir a fraude e má conduta na investigação em geral e na investigação clínica em particular. Dados inválidos, produzidos ou falsificados e outras práticas fraudulentas comprometem a validade do conhecimento científico levando a práticas profissionais pouco adequadas ou erróneas. Com este artigo pretende-se possibilitar aos leitores, compreender a questão ética dos conflitos de interesses, identificar áreas de potenciais conflitos de interesses e listar os indicadores que podem levar a

---

<sup>1</sup> Professor Auxiliar Convidada da NOVA Medical School (Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Nova de Lisboa) e Vice-Presidente da Comissão de Ética para a Investigação Clínica (CEIC). Licenciada em Biologia, e doutorada em Biologia: Fisiologia e Bioquímica, ambas pela Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa. Membro do *board* da Rede Europeia de Comissões de Ética (EUREC). Representante Portuguesa da Ética nos Grupos de Trabalho dos Ensaios Clínicos a nível da Comissão Europeia e no Portal Europeu dos ensaios clínicos e base de dados (EUPDB).

suspeita de fraude e má conduta, bem como reconhecer as implicações dos conflitos de interesses e das práticas de fraude ou má conduta na investigação em geral, e na investigação clínica e ensaios clínicos; procura, assim, contribuir para a consciencialização sobre as questões da ética e da integridade da investigação.

**Abstract:** Never before has so much been written and spoken about Ethics and Bioethics, nor have we ever seen so much literature about ethical research and its integrity. Never before have we had so many resources to be able to act with ethical and scientific awareness. However, the ethical issue of conflicts of interest, fraud and misconduct remains as current as pertinent. It is responsibility of all of us, in particular investigators and ethics committees' members to combat conflicts of interest and prevent fraud and misconduct in research in general and in clinical research in particular. Fabricated, falsified or invalid research data and other fraudulent practices compromise the validity of scientific knowledge leading to improper or erroneous professional practices. This article aims to understand the ethical issue of the conflicts of interest, identify areas of potential conflict of interests, recognize signals for suspecting of fraud or misconduct, and to understand the implications of conflicts of interest and practices of fraud or misconduct in research in general, and in clinical research and clinical trials in particular. For this reason, this article can contribute for raising awareness on research ethics and research integrity issues in the readers.

**Palavras-Chave:** interesses; fraude; má conduta; integridade; responsabilidade; honestidade.

## 1. INTRODUÇÃO



integridade da investigação clínica e, neste contexto, o tema dos conflitos de interesses e da fraude e má conduta – temas cada vez mais atuais e pertinentes, face aos avanços científicos e tecnológicos do mundo atual – não podem ser ignorados quando se fala de Bioética.

A questão da integridade, dos conflitos de interesses, da fraude e da má conduta e outras más práticas da investigação, constituem uma preocupação de há longa data, tendo levado diferentes organizações, a nível nacional e internacional, ao estabelecimento de critérios de identificação e punição destas práticas bem como à elaboração de orientações específicas sobre a Integridade da investigação e as suas boas práticas<sup>[1,5,14,17,18,19,20,25,29,42,43,44,45,48,49]</sup>; também, diversas orientações éticas sobre a investigação biomédica abordam o tema da integridade científica como princípio norteador da investigação<sup>[9, 10, 18]</sup>. A necessidade de construção de um referencial único, transversalmente reconhecida em todo o mundo, levou à organização em 2007 da primeira Conferência Mundial sobre Integridade na Investigação e Promoção de uma Conduta Responsável, sob iniciativa europeia e americana, e que juntando diversos parceiros mundiais definiu, de entre outros objetivos, o estabelecimento de um Conselho Global para a Integridade na Investigação<sup>[48]</sup>. A “Declaração de Singapura”<sup>[49]</sup> acordada em 2010 na segunda Conferência Mundial, e que estabelece princípios e responsabilidades sobre integridade da investigação, constitui o primeiro documento internacional de incentivo ao desenvolvimento de políticas, diretrizes e códigos de conduta uniformizados, e globalmente aceites.

Estes temas não são exclusivos da investigação em geral ou biomédica e clínica, em particular. No entanto, será talvez nesta que o conflito de interesses, a fraude e a má conduta possam ter um maior impacto, na medida em que desvios naquilo que são as melhores práticas científicas e éticas podem afetar

não só a integridade, segurança e bem-estar dos participantes que, nalguns casos, são os doentes, mas também comprometer a base de evidência em que assenta o exercício da medicina<sup>[30,38]</sup>. De facto, citando Lobo Antunes<sup>[32]</sup>:

“A confiança na impecabilidade da ética profissional é indispensável não só na prática clínica, mas também em todas as outras áreas do exercício profissional, [...] e na pesquisa e, por essa razão, é necessário encarar frontalmente a questão dos conflitos de interesse, definir os seus contornos e propor soluções para a sua eliminação.”

Lobo Antunes, 2008, p. 154.

Nas duas próximas secções, irei, assim, explorar a problemática do Conflito de Interesses da Fraude e da Má Conduta e os seus impactos (negativos) na investigação em geral, e na investigação clínica em particular.

## 2. CONFLITO DE INTERESSES

Importa começar por explicar o conceito de Conflito de Interesses *per si*, alargando-o depois ao domínio da investigação.

Como a expressão indica, Conflito de Interesses significa que existem interesses norteadores da tomada de decisão em conflito. De facto, todos nós temos interesses diversos a nível pessoal ou profissional, sendo que alguns são antagónicos ou impossíveis de seguir em simultâneo, se presentes para a mesma situação em concreto. Isso não significa que ter interesses ou ter interesses em conflito seja mau ou negativo. Então, onde reside a questão ética do conflito de interesses? De acordo com Lobo Antunes<sup>[32]</sup>:

“Conflito de interesse acontece sempre que uma instituição ou um individuo têm um compromisso primário e, simultaneamente, um compromisso secundário que pode anular o primeiro ou é suficientemente tentador para criar a possibilidade ou aparência de que isso pode de facto acontecer. [...]”

A questão ética surge quando nesse confronto o interesse secundário, de uma forma declarada ou oculta, se sobrepõe ao

interesse primário, que encerra na sua essência valores morais superiores.”

Lobo Antunes, 2008, p. 155.

De facto, a questão ética do conflito de interesses surge quando um compromisso ou interesse secundário afeta negativamente o juízo moral e profissional de cada pessoa relativamente a um compromisso primário moralmente superior<sup>[4,15,31,41,46]</sup>; então, a conduta ética e profissional errada (pode) ocorre(r).

No contexto da investigação, existem, a nível internacional, várias definições de conflito de interesses, como a descrita pela Associação das Universidades Americanas<sup>[3]</sup> que se refere a situações em que a integridade da investigação pode ser, ou pode ser percebida como podendo ser, comprometida por interesses financeiros ou outros interesses; isto é, situações em que considerações financeiras podem comprometer, ou ter a aparência de comprometer, o julgamento profissional do investigador, na condução ou reporte de uma investigação. Esta definição aponta para o conflito de interesses como sendo, do ponto de vista ético, uma tendência e não uma ocorrência<sup>[15]</sup>. De facto, é mais adequado, quando falamos da questão ética do conflito de interesses, referirmo-nos a potenciais conflitos de interesses. A percepção da possibilidade de interesses em conflito, tal como a sua existência real, requer uma abordagem ativa no sentido da minimização, se não eliminação<sup>[15,31,46]</sup>, como se verá mais adiante.

Um dos paradigmas de conflitos de interesse são os acordos entre a Academia e a Indústria<sup>[3,6,28,32]</sup>, nos quais, os investigadores desenvolvem investigação e oferecem os benefícios do seu conhecimento ou propriedade intelectual à indústria, e recebem desta, benefícios tais como financiamento para a investigação, honorários, pagamentos por consultorias, *royalties*, e/ou outros pagamentos ou outros benefícios financeiros; ou, noutros casos, uma dependência ou influência da indústria na própria natureza da investigação e/ou publicação dos resultados<sup>[7,15, 28, 32,</sup>

38]

De facto, os interesses financeiros são apenas um tipo particular de conflito de interesses, mas, por sinal, os mais objetivos, tangíveis e mensuráveis<sup>[41]</sup>. Estes interesses económicos não se restringem apenas ao Promotor (Indústria) ou ao Investigador académico e instituições<sup>[28,31]</sup>; podem envolver também os próprios médicos-investigadores ou as instituições prestadoras de cuidados de saúde<sup>[15,28]</sup>. Descrevo de seguida, com mais detalhe a temática do conflito de interesses.

Os conflitos de interesses dizem respeito ao tipo de interesses em si, às pessoas envolvidas e às circunstâncias políticas e/ou institucionais que os determinam. Considerando o tipo de interesses, são várias as motivações para (potenciais) conflitos, além dos financeiros: ambição de reconhecimento público, desejo de Poder, pressão institucional e/ou política, progressão na carreira (académica), rivalidades individuais e/ou de grupos, procura de prémios e recompensas, satisfação pessoal e Interesse intelectual<sup>[3,7,31,32]</sup>; estes são interesses que podem conflitar com as melhores práticas da investigação<sup>[4,7, 32,46]</sup>.

No que diz respeito às pessoas envolvidas na investigação em geral, e na investigação clínica em particular, é possível identificar diferentes interesses em função dos vários intervenientes<sup>[7,15,15,28,31,32,46]</sup>. O Investigador, em geral, tem como interesses primários, produzir conhecimento científico e disseminar os resultados dos estudos<sup>[15]</sup>, mas também garantir a segurança dos participantes da investigação<sup>[15]</sup>. Como interesses secundários, poderá quer publicar, obter financiamento futuro para investigação<sup>[15,32]</sup>, reconhecimento e fama<sup>[15]</sup>, ou até, apenas retorno financeiro<sup>[32]</sup>. O médico tem como interesse primário cuidar dos doentes, agindo de acordo com os melhores interesses destes. A indústria farmacêutica, enquanto promotor e/ou financiador da investigação, tem como principal interesse a aprovação e a comercialização de medicamentos<sup>[32]</sup>, não obstante os seus interesses pelo cumprimento das boas práticas da

investigação, na garantia da validade científica desta e proteção dos participantes. Os editores “querem publicar”, e os membros das Comissões de Ética têm a responsabilidade da avaliação ética independente dos projetos de investigação.

Sempre que o médico e o investigador são um só, esta pessoa está perante um confronto entre dois compromissos antagônicos primários. Enquanto clínico, tem o dever primário de cuidar do doente; dever de providenciar o melhor cuidado médico disponível no interesse do doente individual. Enquanto investigador, tem o dever primário de conduzir uma investigação robusta que envolve procedimentos de investigação que diferem dos cuidados médicos individualizados. Portanto, este conflito de interesses, melhor dizendo, conflito de compromissos, é real e impossível de anular por completo. O conceito de *equipoise*<sup>2</sup> em investigação clínica e particularmente nos ensaios clínicos, constitui ela própria, a demonstração da existência de uma tensão entre as diferentes responsabilidades e deveres dos médicos e dos investigadores<sup>[23]</sup>. A conduta ética profissional errada do médico-investigador acontece quando um interesse enquanto investigador, põem em causa o juízo moral de clínico e o compromisso primário do dever de cuidar dos doentes, afetando o seu bem-estar e segurança. Também, em relação à pessoa do médico-investigador, presume-se que existe conflito de interesses financeiros quando este tem, interesses como a recompensa financeira pela inclusão de participantes; recompensa financeira dependente do número de participantes recrutados, ou em função do tempo para o recrutamento; quando a verba em causa pode “tentar” para um recrutamento mais rápido<sup>[15]</sup>; ou quando lhe são oferecidos prémios relacionados com a investigação, nomeadamente equipamento gratuito, livros ou financiamento para

---

<sup>2</sup> Entenda-se neste contexto, *equipoise* (equipolência) clínica como a suposição de que uma das intervenções - grupo controle ou experimental, num estudo randomizado-, não é melhor do que a outra. Existe um verdadeiro estado de equipolência quando não existe qualquer base de evidência para a escolha de uma ou outra opção de prestação de cuidados médicos.

reuniões<sup>[46]</sup>.

Outros tipos de potenciais conflitos de interesses do médico-investigador (ou do investigador em geral), podem determinar desvios ao estudo em si quer desde a fase de conceção e desenho, condução, ou comunicação e/ou publicação dos resultados da investigação<sup>[4,14,28,31,32,35,38]</sup>. A nível do desenho do estudo, os conflitos de interesses, podem fazer-se sentir a nível a seleção do comparador para tratamento a ser testado (controlo com placebo<sup>3</sup> *versus* controlo ativo), da escolha ou definição de parâmetros de avaliação (mais) favoráveis<sup>[32]</sup>; de critérios de inclusão/exclusão dos participantes favoráveis ao estudo<sup>[32]</sup>, ou até à previsão (possibilidade) ou não de Interrupção ou de alteração ao desenho do estudo, por questões de segurança, por exemplo. Durante a condução do estudo, as principais questões éticas do conflito de interesses podem colocar-se a nível da forma como decorreu o recrutamento dos participantes e do processo de obtenção do consentimento informado<sup>[47]</sup>, e, portanto, do modo como os eventuais doentes possam ter sido tratados durante o estudo, mas também a nível da qualidade dos dados produzidos<sup>[41]</sup>. A questão é, se os interesses secundários do investigador para o recrutamento ou produção de resultados, se sobrepuseram aos interesses primários que, encerrando valores morais superiores, se orientam em função dos participantes. Refiro-me, por exemplo, de pagamentos ao investigador pelo número de participante incluídos, e que vai além do (justo) pagamento pelo trabalho desenvolvido; inclusão de um número suficiente de participantes para obtenção de financiamento; ou quaisquer outros incentivos para os investigadores e/ou instituições que se traduzem em ganhos “generosos” para estes, em vez do recurso às alternativas disponíveis e que possam trazer mais benefícios

---

<sup>3</sup> O placebo é uma substância ou procedimento inerte do ponto de vista farmacológico. A questão ética, em termos de conflito de interesses, surge quando interesses secundários determinem um recrutamento inadequado de um ou mais doentes, em particular, para um estudo controlado com placebo, contra o seu melhor interesse individual.



para os participantes (doentes) individuais<sup>[46]</sup>. Para além de um recrutamento não ético para um estudo, outros interesses secundários ou financeiros, podem levar o investigador a manter um participante no estudo, para além daquilo que seria o seu melhor interesse individual.

Se o conflito de interesses a nível da inclusão dos participantes se faz sentir a nível da sua segurança e integridade, os conflitos de interesses a nível da obtenção e/ou publicação dos resultados do estudo, têm impacto na qualidade e integridade da investigação<sup>[7,14,20,28,32,35,38,45]</sup>. Interesses secundários podem conduzir a más práticas na obtenção e registo de resultados, como a falsificação ou fabricação de resultados<sup>[36]</sup>; entramos no domínio da fraude e má conduta, de que falarei no capítulo seguinte. De facto, em 2000, Bodenheimer considerou os conflitos de interesses como um fator de risco para as práticas de má conduta nos ensaios clínicos<sup>[36]</sup>. Interesses comerciais e outros interesses dos promotores da investigação e dos investigadores podem influenciar o perfil da disseminação dos resultados da investigação, e por isso também da publicação dos mesmos. Frequentemente resultados negativos de estudos são mais tardiamente publicados, ou mesmo não são publicados, particularmente quando financiados pela indústria<sup>[28,38,46]</sup>.

Os conflitos de interesses reais, mesmo que não financeiros podem conduzir a desvios às melhores práticas de investigação universalmente reconhecidas, podem comprometer a validade científica da investigação e representar sérios riscos para a integridade e segurança dos participantes<sup>[36]</sup>, violando o princípio do respeito pela dignidade humana. Importa, por isso falar, das circunstâncias políticas e institucionais motivadoras (ou não) de interesses em conflito.

A pressão política e/ou institucional, podendo não ser objetiva e formal sobre os investigadores e as instituições, pode ser percecionada como tal. Os investigadores e as instituições “precisam” de mostrar resultados, porque a progressão

acadêmica dos investigadores e o seu financiamento para investigação, bem como o financiamento das instituições depende, em grande parte, da investigação desenvolvida e/ou publicada<sup>[35,46]</sup>, cujos princípios norteadores se baseiam, por vezes, muito mais em quantidade do que em qualidade. Curiosamente, ao mesmo tempo que se verifica esta lógica de mercado a nível da investigação, cada vez existem mais esforços a nível global para a promoção da integridade da investigação, e para o combate a práticas fraudulentas e de conduta imprópria em todas as etapas da investigação e a nível de todos os intervenientes<sup>[5,20,27,38,40,49]</sup>.

A este propósito, veja-se o retrato da Investigação no Japão, apresentado por Asai e colaboradores em 2016<sup>[2]</sup>, face às políticas contraditórias em relação às práticas de má conduta, que são motivadas por situações de conflitos de interesses vários. Se por um lado o governo japonês afirma as atividades científicas como a procura da verdade sobre o mundo e o contributo para o interesse público das humanidades, repudiando a má conduta na investigação, por outro lado, as políticas japonesas de ciência e tecnologia parecem minar este objetivo. Segundo os autores, as razões de promoção ou incentivo à má conduta dos investigadores naquele país podem dividir-se em três categorias. A primeira inclui políticas de avaliação baseadas no mérito, princípios de concorrência e uma distribuição desequilibrada do financiamento para investigação, concentrado em determinadas áreas, com redução do financiamento para a “investigação comum”, para além do aumento feroz da concorrência na investigação. Na segunda, incluem-se as ideias que o próprio governo e a sociedade japonesa transmitem aos investigadores de que “somente os resultados importam”, “ser o número um como prioridade” e “tudo o que é preciso é de progresso científico”. Finalmente, a terceira categoria diz respeito às particularidades culturais que podem explicar algumas das ações de conduta imprópria na investigação. Por todas estas razões, os autores reforçam a necessidade de os investigadores japoneses agirem de

acordo com a ética, equilibrando o seu benefício pessoal enquanto investigadores com a grande causa da ciência e da medicina, como forma de promover a integridade da investigação.

Não será a realidade descrita para o Japão semelhante ao que ocorre nas restantes partes do Mundo? Aquilo que Asai e colaboradores propõem, não é afinal muito diferente daquilo que deve prevalecer na decisão ética dos investigadores, face a diferentes interesses em conflito: os interesses (secundários) não podem nunca prevalecer sobre os interesses (primários) que encerram em si valores morais superiores.

Um outro exemplo paradigmático de combate a conflito de interesses conducentes a práticas de má conduta foi descrito por Cyranoski em 2018<sup>[11]</sup> para a situação particular da China. Em 2018, o governo chinês anunciou novas políticas sobre a má conduta ou conduta imprópria dos investigadores, com um extenso sistema de punição para os infratores, que vai muito além de consequências nas suas carreiras académicas. A má conduta dos investigadores, traduzindo uma perda de confiança na pessoa individual em termos de ciência, implica um descrédito e penalização nas outras áreas da sua vida pessoal (obter empréstimo bancário, administrar uma empresa ou candidatar-se a um emprego público, entre outros). Também outras iniciativas governamentais no combate à fraude na investigação académica incluem uma lista nacional de casos, uma lista negra de revistas de "baixa qualidade" e uma agência governamental responsável pelo policiamento de má conduta. A mensagem das políticas chinesas face à má conduta em investigação, parece não deixar margem de dúvida, sobre o facto de a China levar muito a sério o assunto da integridade na investigação, como referido no presente artigo. De facto, num outro artigo, Tang<sup>[40]</sup> descreve a China como sendo o país com mais pessoas envolvidas nas áreas da ciência e tecnologia do que qualquer outra nação do mundo, mas também aquele em que existe um número desproporcionadamente elevado de falsas avaliações entre pares, manipulação

de imagem, plágio e publicações fraudulentas, algumas das quais envolvendo proeminentes cientistas chineses.

Neste mesmo ano de 2018, o cientista Chinês Jiankui He<sup>[13]</sup> anunciou o nascimento dos primeiros bebês humanos com genomas editados numa fase inicial da divisão celular do embrião, com a finalidade de os tornar resistentes ao HIV, varíola e cólera. O Mundo e a comunidade científica ficaram incrédulos, face a tão grande violação da dignidade humana e da integridade física futura destes bebês<sup>[12,13]</sup>. Uma vez mais, estavam em causa conflitos de interesses vários, que levaram o investigador a contrariar os princípios éticos e as proibições internacionais, como por exemplo as previstas na Declaração de Oviedo, publicada pelo Conselho da Europa em 1997<sup>[9]</sup>.

Estes dois exemplos mostram claramente que, independentemente de quaisquer medidas de promoção da integridade da investigação, existem e existirão sempre (potenciais) conflitos de interesses. Não obstante, os conflitos de interesses não devem ser ignorados, mas geridos de forma adequada<sup>[31,32]</sup> e, nalgumas circunstâncias, os investigadores podem mesmo estar proibidos de apresentarem conflitos de interesses financeiros<sup>[15,28,41]</sup>.

De facto, não sendo possível eliminá-los totalmente, a melhor forma de minimizar ou gerir os potenciais conflitos de interesses, consiste em limitar os ganhos financeiros *a priori* e revelar os interesses financeiros, ou outros, apostando assim na honestidade e transparência<sup>[4,28,32,46,47]</sup>. Revelar os interesses financeiros (ou outros) dos investigadores é fundamental: os participantes, e o público em geral, “precisam” de saber<sup>[32,41,47]</sup>; mantém (idealmente) a confiança dos participantes e protege o seu bem-estar<sup>[47]</sup>; e finalmente mantém a independência dos investigadores<sup>[31]</sup>. De facto, face aos potenciais conflitos de interesses na investigação, apenas a transparência, a par com a integridade moral dos investigadores, permite preservar a confiança pública na investigação e na ciência<sup>[41,46]</sup>. Como propõe

Caplan<sup>[7]</sup>, no contexto dos editores científicos, se a transparência e divulgação são as armas implementadas de uma forma mais agressiva, a revisão por pares constitui a outra grande via de proteção contra conflitos de interesse; por esta via, a verdade acabará por emergir.

Tal como referido por Lobo Antunes<sup>[32]</sup>, há que propor soluções numa tentativa de eliminar, ou pelo menos minimizar os conflitos de interesses na investigação, uma vez que, apesar de nem sempre significarem vieses, estes podem afetar a integridade da investigação e levar à fraude e má conduta.

### 3. FRAUDE E MÁ CONDUTA

Como se viu até agora, é impossível separar a questão dos conflitos de interesses das questões da fraude e má conduta em investigação, sendo que a taxa de fraude e má conduta, apesar de aparentemente baixa<sup>[22,24,31,39]</sup> tem um impacto negativo importante na investigação e constitui um problema, se não crescente, pelo menos ainda persistente, não apenas na Europa, mas por todo o mundo<sup>[1,5,26,39]</sup>. Acresce que existem dificuldades objetivas em estimar a prevalência de práticas de fraude e má conduta de investigação na ciência em geral<sup>[33]</sup> e nos ensaios clínicos em particular, pelo que a incidência real de má conduta nos ensaios clínicos é desconhecida<sup>[24]</sup>.

Na Europa, um estudo que analisou os inquéritos feitos a investigadores de diversas áreas científicas, mostrou que cerca de 2% dos cientistas admitiram fabricar, falsificar ou modificar os seus resultados pelo menos uma vez, e cerca de 34% admitiram outras práticas de investigação questionáveis<sup>[22]</sup>. Também, nos Estados Unidos da América, o Gabinete de Integridade na Investigação (ORI)<sup>[39]</sup>, com base nas investigações de má conduta científica em estudos financiadas pelo Serviço de Saúde Pública (PHS) daquele país, admite numa publicação sobre conduta responsável na investigação, que de acordo com o número

de casos confirmados de má conduta, esta não é uma prática comum na investigação. Este gabinete identificou, assim, por ano, um caso de má conduta por cada cem mil investigadores. Contudo, supõe-se que este valor possa estar subestimado uma vez que a má conduta e outros comportamentos inapropriado é crime, e os investigadores não reportam suspeitas de má conduta<sup>[39]</sup>.

A ausência de uma definição consensual e do estabelecimento de critérios objetivos do que é fraude e má conduta, tem dificultado a sua identificação e o seu reporte<sup>[1,24]</sup> bem como punir os infratores, contribuindo, assim, para a redução destas práticas<sup>[5]</sup>. De facto, fraude e má conduta, tem vindo a ser definida de diversas formas e em vários contextos, por diferentes instituições e organizações<sup>[5,33,37,39,42,43,45]</sup>. Por exemplo, o *Royal College* de médicos de Edimburgo<sup>[33]</sup>, em 1999, na conferência de consensos sobre má conduta em investigação biomédica, definiu má conduta como “os comportamentos dos investigadores, intencionais ou não, que se afastam dos bons padrões éticos e científicos”. Por outro lado, em 2012 o Comité do Reino Unido de Publicação Ética (COPE)<sup>[45]</sup> define má conduta num sentido mais genérico, “para incluir qualquer prática que possa afetar a confiabilidade do registo da investigação em termos de descobertas, conclusões ou atributos”. Também, o Gabinete de Integridade em Investigação (ORI)<sup>[39]</sup>, adota como definição de má conduta em investigação, recorrendo ao modelo FFP<sup>4</sup>, definindo aspetos graves de má conduta como “fabricação, falsificação ou plágio na proposta, realização ou revisão da investigação, ou no reportar dos resultados da investigação”. Este modelo FFP é atualmente o mais geral e mais frequentemente usado na definição de fraude e má conduta na investigação<sup>[5,24]</sup>, sendo o adotado pelo Serviço HHS (*Health and Human Services*)<sup>5</sup> <sup>[43]</sup> em conjugação com “outras práticas que se desviam seriamente daquelas

---

<sup>4</sup> FFP (*Fabrication, Falsification, or Plagiarism*)

que são aceites na comunidade científica”. A maior fundação caritativa, independente política e financeiramente, de apoio à investigação biomédica do Reino Unido, *Welcome Trust*<sup>[42]</sup>, signatária da “Concordata para apoiar a Integridade da Investigação”, em 2012, e que envolve vários membros, organizações e universidades do Reino Unido, define má conduta como “os comportamento ou ações que se desviam dos padrões éticos, aceites pela comunidade científica, especificando-as como desvios deliberados (modelo FFP), incumprimento de obrigações éticas, legais e profissionais, de entre outras práticas inadequadas”.

A expressão “fraude e má conduta” é usada frequentemente em conjunto para traduzir uma conduta imprópria (na investigação) como se de uma mesma coisa se tratasse, mas pode-se, contudo, distinguir, de uma forma mais sistemática estes dois conceitos<sup>[26,36]</sup>, embora nem sempre de uma forma sistemática.

A fraude é geralmente intencional<sup>[24,26,36]</sup>, e inclui a omissão, fabricação e/ou falsificação de dados ou resultados dos estudos, mas também o plágio<sup>[21,24,26]</sup>; trata-se de uma conduta não ética. Pelo contrário, a fraude por negligência<sup>[36]</sup> ocorre a nível de registos inadequados ou pelo não cumprimento dos procedimentos previstos, resultado de uma conduta não profissional. A má conduta ou conduta inapropriada, pode traduzir uma investigação não ética a nível da apropriação, por exemplo, da propriedade intelectual ou da contribuição dos outros<sup>[21,35,38]</sup>; interferência nos resultados ou procedimentos dos colaboradores<sup>[21]</sup>; ou no plágio na publicação<sup>[35,36]</sup>, nos abusos de autoria<sup>[24,35,38]</sup>, publicação duplicada<sup>[21,35,38]</sup>, ou conflitos de interesses não declarados<sup>[21]</sup>; e, finalmente, má conduta por incumprimento das boas práticas clínicas da investigação<sup>[21,26]</sup>.

Num estudo publicado em 2000, Evans<sup>[21]</sup> propõe uma sistematização das práticas de má conduta na investigação, identificando diversos comportamentos por ordem (decrecente) de gravidade, que vão desde a fraude intencional ao engano ou negligência. A nível da fraude, são identificadas como mais graves

a fabricação, a falsificação e o plágio<sup>[21,33]</sup> seguindo-se os vieses como, por exemplo, a não inclusão de dados sobre efeitos adversos ou a escolha seletiva de dados para publicação<sup>[21]</sup>, e finalmente os enganos<sup>[21]</sup>, e outras más práticas menos graves e mais triviais como a não identificação de estudos já realizados na área em que se propõe investigar<sup>[21,33]</sup>. Esta redundância da investigação, pode traduzir, nalguns casos, uma investigação não ética. Outros autores, porém, referem-se antes a práticas de má conduta na investigação em vez de fraude científica<sup>[36]</sup>, identificando a fabricação, falsificação ou plágio como má conduta<sup>[36,39,43]</sup>, mas não a presença de conflitos de interesses dos investigadores ou outras práticas que se desviam das aceites pela comunidade científica, como por exemplo, negligência grosseira ou registos inadequados<sup>[36]</sup>. Independentemente da classificação como fraude ou má conduta, está descrito que as práticas de falsificação e fabricação de resultados são relativamente raras nos ensaios clínicos, enquanto outras práticas questionáveis de investigação são relativamente mais comuns<sup>[24]</sup>.

Neste contexto, não se poderá deixar de referir vieses associados à publicação dos resultados da investigação<sup>[14,28,19,35,38,44,46]</sup>. São exemplos, práticas como a sobrevalorização de achados "significativos" em pequenos estudos; a análise inadequada de subgrupos, como por exemplo sem testes de interação; relato seletivo de resultados, apenas em função dos valores de significância, ou apenas de resultados positivos<sup>[28,30,46]</sup> ou omissão de dados de eventos adversos; informação incompleta sobre a análise com resultados não significativos; análise conduzida pelos promotores-financiadores da investigação; ou ausência de publicação de "estudos negativos"<sup>[28,30,38]</sup>. A publicação redundante ou duplicada é desonesta e põe em causa a integridade da investigação<sup>[35,38]</sup>. Os investigadores em geral, e os investigadores clínicos em particular tem um dever ético de publicar os resultados da sua investigação<sup>[35,38,50]</sup>. Para além de todas estas práticas eticamente



reprováveis a nível da publicação, existe também uma ausência de um escrutínio rigoroso da qualidade da informação publicada, o que pode por si só constituir um desvio às melhores práticas da investigação.

Tal como os conflitos de interesses, também as práticas de fraude e má conduta são difíceis de detetar sempre que ocorrem. Existem, contudo, alguns indicadores de possíveis irregularidades, como descrito por Bernard Lo<sup>[30]</sup>. São vários os exemplos: progresso do estudo muito mais rápido do que o previsto ou quando o efeito é (muito) maior do que o antecipado; quando a variação entre os participantes é muito menor do que o expectável, ou os dados de um centro diferem significativamente dos dados no(s) outro(s) centro(s); ou a inclusão de participantes num centro é muito superior ao(s) outro(s) centro(s). Também, a inconsistência nos dados, como por exemplo a impossibilidade os validar ou replicar; ou quando existe recusa no acesso aos registos por parte do Investigador<sup>[24]</sup>; ou são identificados registos inadequados ou omissos; tudo isto são fortes indicadores de práticas de fraude ou má conduta. Outros exemplos são a inexistência de eventos adversos sérios reportados<sup>[3,26]</sup>; adesão completa dos participantes a todas as visitas do estudo, recrutamento demasiado rápido, poucas desistências do estudo ou a mesma caneta usada ao longo do estudo<sup>[26]</sup>. Finalmente, os revisores de artigos científicos, por vezes, identificam, eles próprios, situações de fraude, como o plágio, especialmente do seu próprio trabalho, submissões múltiplas, por reverem o mesmo artigo em diferentes revistas, ou porque a linguagem do novo manuscrito é familiar, ou ainda identificam publicação excessiva, pela análise das referências<sup>[38]</sup>. Pelo contrário a falsificação e/ou fabricação de dados muito dificilmente é detetada.

Para além da identificação de práticas fraudulentas e conduta imprópria na investigação, importa falar para além das causas, também dos impactos destas. Sendo que as causas são de natureza individual, organizacional ou estrutural, os impactos

acontecem sobre os investigadores, os participantes na investigação, as instituições e sociedade em geral<sup>[30,36]</sup>. Tal como as causas geradoras de (potenciais) conflitos de interesses, também ganhos individuais financeiros – diretos ou para financiamento da investigação –, vantagens financeiras ou outras, podem constituir-se como motivadores de práticas de investigação ética e cientificamente menos adequadas<sup>[24,36]</sup>.

A fraude e a má conduta dos diferentes intervenientes, nas várias etapas da investigação, conduz a uma falta de credibilidade, confiança, prestígio e valorização da investigação, e à desconfiança, na ciência, nos investigadores e nas instituições<sup>[24,30,36]</sup>. Dados inválidos, produzidos ou falsificados e outras práticas fraudulentas podem comprometer a credibilidade, integridade, confiança e rigor que deve caracterizar as práticas científicas, mas também comprometem a qualidade e a integridade científica dos resultados obtidos. Podem, ainda, pôr em causa os direitos e a integridade dos participantes da investigação<sup>[26,36]</sup>, sendo que estes podem eventualmente ser submetidos a riscos desnecessários ou que não trazem qualquer conhecimento válido adicional.

Assumindo que o propósito da investigação clínica em geral, e dos ensaios clínicos em particular, consiste respetivamente num aumento do conhecimento científico e descobertas de novos medicamentos, e que estes são a ligação última e final entre a investigação clínica, os doentes e a sociedade, podemos desde já antever as implicações da fraude e má conduta. Estes comportamentos inadequados ou impróprios comprometem a base de evidência para a prática clínica: sempre que os clínicos suportam as suas atividades em resultados fraudulentos, a saúde e o bem-estar dos doentes pode ser prejudicados<sup>[24,26,31,36]</sup>. Finalmente, o descrédito nos investigadores e nas instituições tem um impacto negativo sob o investimento e financiamento público da investigação em geral<sup>[31]</sup>, afetando a longo prazo a prestação dos cuidados de saúde, ao comprometer um adequado e correto

progresso da investigação e obtenção de conhecimento cientificamente válido.

Para além do impacto da fraude e má conduta na validade dos resultados da investigação e da confiança pública na ciência, a fraude e má conduta é desleal e injusta, e por isso uma prática não ética, por resultar em méritos não merecidos para aqueles que fazem batota<sup>[30]</sup>. Publicar um grande número de artigos, resultado de práticas não adequadas, pode levar à compensação, promoção e prestígio não merecidos, e é injusto para com quem trabalha seriamente, com qualidade e rigor, talvez por isso, publicando menos<sup>[31]</sup>.

Infelizmente, porque detetar fraude e má conduta é difícil, devem ser tomadas todas as medidas e desenvolvidas todas as diligências no sentido de prevenir às más práticas éticas e científicas em geral. As auditorias aos centros de investigação são uma estratégia para a melhoria da qualidade da investigação produzida e da recolha de dados<sup>[31]</sup>, incentivando por um lado um rigoroso cumprimento do protocolo, e por outro desencorajando as práticas de fabricação ou falsificação de resultados, ou detetando outras práticas improprias. Também, uma monitorização estatística centralizada dos dados dos estudos pode constituir-se como ferramenta eficaz para detetar ou impedir a fraude a nível dos dados em ensaios clínicos<sup>[24]</sup>. Envolver o investigador (principal) em todas as fases do projeto, na revisão regular dos dados, das análises preliminares e, nas auditorias internas, podem constituir meios para garantir a integridade dos dados e minimizar, assim, situações de más práticas de investigação, e em particular da fraude e má conduta. É por isso necessário educar os investigadores e restante equipa no sentido de os sensibilizar para o reconhecimento do impacto da conduta não ética na investigação, e para detetar possíveis sinais de conduta errónea<sup>[31]</sup>.

Neste contexto, é fundamental criar uma “cultura de investigação”<sup>[8,20,26]</sup>, pelo que todas as iniciativas que promovem a integridade dos investigadores, das práticas de investigação e

por isso da integridade da ciência tem de ser colocadas no terreno e divulgadas. É o caso, por exemplo, da recente “Declaração sobre Integridade Científica em Investigação e Inovação Responsável”<sup>[8]</sup>, que constitui um conjunto de normas para investigadores e todos os profissionais envolvidos na atividade científica, elaboradas em conjunto pelas Cátedras UNESCO de Bioética da Universidade de Barcelona e da Universidade Católica Portuguesa, e do projeto Europeu ENERI<sup>6</sup>, recentemente concluído, e que reúne pela primeira vez numa única Rede Europeia a Ética da Investigação e a Integridade da Investigação, com a produção de numerosos materiais, como um Manual de Ética e Integridade<sup>[34]</sup>, Recomendações sobre má conduta<sup>[17]</sup>, e uma Árvore de Decisão<sup>[16]</sup>, entre outros.

Destaco, como síntese, algumas orientações desta Declaração sobre Integridade Científica: promover uma cultura de integridade na comunidade científica; reconhecer que a verdade, o rigor e objetividade, a independência, imparcialidade e isenção, a cooperação e honestidade, a transparência e justiça, o compromisso e responsabilidade social são princípios fundamentais; criar meios e procedimentos que permitam identificar com rigor e contrariar com determinação e justiça más práticas científicas; fomentar a investigação académica em integridade científica e investigação e inovação responsável; e finalmente, desenvolver novos processos e metodologias educativas adequadas à capacitação em integridade científica da comunidade de investigadores.

#### 4. CONCLUSÃO

Conflito de interesses, fraude e má conduta comprometem a integridade da investigação em geral, e da investigação biomédica e clínica em particular<sup>[4,32]</sup>, colocando em risco a

---

<sup>6</sup> ENERI: “*European Network of Research Ethics and Research Integrity*” (<http://eneri.eu/>)

segurança dos participantes e pondo em causa a validade científica dos resultados da investigação; a credibilidade dos investigadores, das instituições e da ciência<sup>[36]</sup>.

A comunidade científica, académica e política, tem desenvolvido numerosas ferramentas de promoção da integridade na investigação. Não podemos, assim, e não devemos usar desculpas ou evocar a ignorância, o desconhecimento, o engano ou o erro, para justificar conflitos de interesses, ou práticas fraudulentas e má conduta em qualquer área da investigação científica. As relações academia-investigadores-indústria, embora eticamente discutíveis, são benéficas e fundamentais na visão moderna das ciências da vida<sup>[6,15,31]</sup>, sendo necessário, contudo, a divulgação e supervisão destas relações<sup>[6,28,32]</sup>, no sentido de maximizar os benefícios e minimizar os riscos, mas sempre assente na responsabilidade individual dos investigadores, coordenadores de estudo, instituições, indústria e editores científicos, bem como na responsabilidade compartilhada de todos os intervenientes<sup>[4,14,20,28,29,35,44,45]</sup> na realização da investigação de uma forma objetiva e ética<sup>[28]</sup>.

A fraude e má conduta não podem encontrar justificação na pressão ente pares; na pressão para publicação ou na pressão das instituições, comunidade científica ou política. A ambição e a vaidade não se podem sobrepor ao rigor ético e científico, e a integridade e honestidade são essenciais para a proteção dos participantes e para a validade da investigação clínica e da investigação científica em geral<sup>[32,36]</sup>. A responsabilidade última de uma “boa” investigação reside em cada investigador individual, e o investigador-clínico em particular, pela natureza da investigação que realiza, precisa de manter o maior nível de integridade individual e científica. É, assim, responsabilidade de todos – investigadores, coordenadores de estudo, comissões de ética, financiadores, editores, políticos –, minimizar conflitos de interesses e impedir a fraude e má conduta na investigação em geral, e na investigação clínica em particular, promovendo uma cultura

de integridade científica<sup>[8,20,36]</sup> e de denúncia e punição dos infratores<sup>[1]</sup>, apostando na transparência e governança destas más práticas<sup>[6,36]</sup>.



## REFERÊNCIAS:

1. ANKIER, S.I. Dishonesty, misconduct and fraud in clinical research: an international problem. *J Int Med Res.*, 2002, 30(4): 357-365.
2. ASAI, A.; OKIT, T. e ENZO, A. Conflicting messages concerning current strategies against research misconduct in Japan: a call for ethical spontaneity. *J Med Ethics*, 2016, 42(8): 524-527.
3. ASSOCIATION OF AMERICAN UNIVERSITIES (AAU). Task Force on Research Accountability: Report on Individual and Institutional Financial Conflict of Interest, 2001.
4. BEKELMAN, Justin E.; LI, Yan e GROSS Cary P. Scope and Impact of Financial Conflicts of Interest in Biomedical Research. A Systematic Review. *JAMA*, 2003, 289(4):454-465.
5. BONN, Noémie A.; GODECHARLE, Simon e DIERICKX, Kris. European Universities' Guidance on Research Integrity and Misconduct: Accessibility, Approaches, and Content *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 2017, 12(1) 33–44.
6. CAMPBELL, E.G. e BLUMENTHAL, D. Industrialization of Academic Science and threats to scientific integrity. In: *The Oxford Textbook of Clinical Research*

- Ethics. Ezekiel J. Emanuel, Christine C. Grady, Robert A. Crouch, Reidar K. Lie, Franklin G. Miller and Davis Wendler (Eds.) Oxford University Press, 2008, pp: 780-786.
7. CAPLAN, A.L. Halfway there. The struggle to manage conflicts of interest. *J. Clin. Invest.*, 2007, 117(3): 509-510.
  8. CASADO, Maria; PATRÃO NEVES, Maria do Céu; LECUONA, Itziar de; CARVALHO, Ana Sofia e ARAÚJO, Joana. Declaração sobre Integridade científica em investigação e inovação responsável. Cátedra UNESCO de Bioética de Barcelona e do Porto. Universitat de Barcelona Edicions, 2016, 78p.
  9. CONSELHO DA EUROPA. Convention for the protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine: Convention on Human Rights and Biomedicine. (Oviedo Convention). European Treaty Series, 1997, 164.
  10. COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES (CIOMS). International Ethical Guidelines for Health-related Research Involving Humans. Fourth Edition. Geneva, 2016, 122p.
  11. CYRANOSKI, David. China introduces 'social' punishments for scientific misconduct. *Nature*, 2018, 564(7736):312.
  12. CYRANOSKI, David. The CRISPR-baby scandal: what's next for human gene-editing. *Nature*, 2019, 566: 440-442.
  13. CYRANOSKI, David e LEDFORD, Heidi. International outcry over genome-edited baby claim. The revelation from a Chinese scientist represents a controversial leap in genome editing. *Nature*, 2018, 563: 607-608.
  14. EDITORIAL POLICY COMMITTEE, COUNCIL OF SCIENCE EDITORS. CSE's White Paper on Promoting

- Integrity in Scientific Journal Publications. Wheat Ridge, CO, 2018.
15. EMANUEL, Ezekiel J. e THOMPSON, Dennis F. The concept of conflicts of interest. In: *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Ezekiel J. Emanuel, Christine C. Grady, Robert A. Crouch, Reidar K. Lie, Franklin G. Miller and Davis Wendler (Eds.) Oxford University Press, 2008, pp: 758-766.
  16. ENERI. ENERI Decision Tree, 2019, 177p.
  17. ENERI. Recommendations for the Investigation of Research Misconduct. ENRIO Handbook. 2019, 35p.
  18. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Guideline for good clinical practice E6(R2). Step 5. 2016, EMA/CHMP/ICH/135/1995.
  19. EUROPEAN PARLIAMENT AND COUNCIL OF THE EUROPEAN UNION (EU). DIRECTIVE 2001/20/EC OF THE EUROPEAN PARLIAMENT AND OF THE COUNCIL of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice in the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. 2001.
  20. EUROPEAN SCIENCES FOUNDATION (ESF) / ALL EUROPEAN ACADEMIES (ALLEA). *The European Code of Conduct for Research Integrity*. Revised Edition, 2017, 18p.
  21. EVANS, S. How common is it? Royal college of physicians of Edinburgh. *Joint Consensus Conference on Misconduct in Biomedical Research*, Suppl. 7, 2000, 30(1).
  22. FANELLI, D. How Many Scientists Fabricate and Falsify Research? A Systematic Review and Meta-Analysis of Survey Data. *PLoS ONE*, 2009, 4(5): e5738.
  23. FREEDMAN, Benjamin. Equipose and the Ethics of Clinical Research. *N Engl J Med.*, 1987, 317:141-145.



24. GEORGE, Stephen L. Research misconduct and data fraud in clinical trials: prevalence and causal factors, *Int J Clin Oncol*, 2016, 21:15–21.
25. GLOBAL RESEARCH COUNCIL Statement on principles on research integrity. 2013.
26. GUPTA, Ashwaria. Fraud and misconduct in clinical research: A concern. *Perspectives in Clinical Research*, 2013, 4(2): 143-147.
27. HABERMANN. B., BROOME. M., PRYOR, E.R. e ZINER, K.W. Research coordinators' experiences with scientific misconduct and research integrity. *Nurs Res.*, 2010, 59(1): 51–57.
28. HAMPSON, L.A.; BEKELMAN, J.E. e GROSS, C.P. Empirical data on conflicts of interest. In: *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Ezekiel J. Emanuel, Christine C. Grady, Robert A. Crouch, Reidar K. Lie, Franklin G. Miller and Davis Wendler (Eds.) Oxford University Press, 2008, pp: 767-779.
29. KLEINERT, S. e WAGER, E. Responsible research publication: international standards for editors. A position statement developed at the 2nd World Conference on Research Integrity, Singapore, July 22-24, 2010. Chapter 51 in: Mayer T & Steneck N (eds) *Promoting Research Integrity in a Global Environment*. Imperial College Press / World Scientific Publishing, Singapore, 2011, pp 317-28.
30. LO, Bernard. Research Misconduct. In: *Ethical Issues in Clinical Research. A Practical Guide*; LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia. 2010, pp: 109- 116.
31. LO, Bernard. Conflicts of Interest. In: *Ethical Issues in Clinical Research. A Practical Guide*; LIPPINCOT WILLIAMS & WILKINS, Philadelphia. 2010, pp: 132- 141.
32. LOBO ANTUNES, João. Conflitos de interesse. In: *Investigação Biomédica. Reflexões Éticas*, Paula Martinho

- da Silva (Coord.). Lisboa, Gradiva. 2008, pp: 153-182.
33. MUNBY, J. e WEETMAN, D.F. Joint Consensus Conference on Misconduct in Biomedical Research. *Indoor Built Environ.*, 1999, 8: 336-338.
  34. PENDERS, Bart; SHAW, David; LUTZ, Peter; TOWNEND, David; AKRONG, Lloyd e ZVONAREVA, Olga. ENERI Manual. *Research Integrity and Ethics*, 2019, 111p.
  35. RENNIE, D. The obligation to publish and disseminate results. In: *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Ezekiel J. Emanuel, Christine C. Grady, Robert A. Crouch, Reidar K. Lie, Franklin G. Miller and Davis Wendler (Eds.) Oxford University Press, 2008, pp: 795-804.
  36. RESNIK, D.B. Fraud, fabrication, and falsification. In: *The Oxford Textbook of Clinical Research Ethics*. Ezekiel J. Emanuel, Christine C. Grady, Robert A. Crouch, Reidar K. Lie, Franklin G. Miller and Davis Wendler (Eds.) Oxford University Press, 2008, pp:787-794.
  37. SARWAR, Umran e NICOLAOU, Marios. Fraud and deceit in medical research. *J Res Med Sci.*, 2012, 17(11): 1077–1081.
  38. SONG, F.; PAREKH, S.; HOOPER, L.; LOKE, Y.K.; RYDER, J.; SUTTON, A.J.; HING, C.; KWOK, C.S.; PANG, C. e HARVEY, I. Dissemination and publication of research findings: An updated review of related biases. *Health Technology Assessment*, 2010, 14(8).
  39. STENECK, Nicholas H. *Introduction to the Responsible Conduct of Research*. ORI, 2007, pp: 19-29.
  40. TANG, Li. Five ways China must cultivate research integrity. *Nature*, 2019, 575: 589-591.
  41. THOMPSON, Dennis F. Understanding Financial Conflicts of Interest. *New Engl. J. Med.*, 1993, 329(8): 573-576.

42. UNIVERSITIES UK. The concordat to support research integrity. 2012, 25p.
43. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES (HHS). Public health services Policies on research misconduct. Final rule. 2005, 17; 70(94):28369-400.
44. WAGER, E. e KLEINERT, S. Responsible research publication: international standards for authors. A position statement developed at the 2<sup>nd</sup> World Conference on Research Integrity, Singapore, July 22-24, 2010. Chapter 50 in: Mayer T & Steneck N (eds) Promoting Research Integrity in a Global Environment. Imperial College Press / World Scientific Publishing, Singapore. 2011, pp 309-16.
45. WAGER, E. e KLEINERT, S. on behalf of COPE Council. Cooperation between research institutions and journals on research integrity cases: guidance from the Committee on Publication Ethics (COPE). 2012.
46. WARNER Teddy D. e ROBERTS, Laura W. Scientific Integrity, Fidelity and Conflicts of Interest. *Curr Opin Psychiatry*, 2004, 17(5): 381-385.
47. WEINFURT, Kevin P.; HALL, Mark A.; KING, Nancy M.P.; FRIEDMAN, Joëlle Y.; SCHULMAN, Kevin A. e SUGARMAN, Jeremy. Disclosure of Financial Relationships to Participants in Clinical Research. *NEJM*, 2009, 361: 916-921.
48. WORLD CONFERENCES ON RESEARCH INTEGRITY. Final report to ESF and ORI first world conference on research integrity: fostering responsible research (Lisbon, Portugal, 16-19 September 2007). Conference Co-Chairs Tony Mayer & Nick Steneck. 2007, 49p.
49. WORLD CONFERENCE ON RESEARCH INTEGRITY. Singapore Statement. 2010.
50. WORLD MEDICAL ASSOCIATION (WMA). Helsinki

Declaration. 2013.