

THAYS DE ANDRADE MORAIS

**BIOÉTICA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
DOS DADOS DA PESQUISA CLÍNICA**

BRASÍLIA

2024



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

THAYS DE ANDRADE MORAIS

**BIOÉTICA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
DOS DADOS DA PESQUISA CLÍNICA**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde junto ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Dirce Bellezi
Guilhem

BRASÍLIA
2024

THAYS DE ANDRADE MORAIS

**BIOÉTICA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE
DOS DADOS DA PESQUISA CLÍNICA**

Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde junto ao Programa de Pós- Graduação em Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Aprovado em: _____/_____/_____

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Dirce Bellezi Guilhem (Presidente e membro efetivo)
Universidade de Brasília-UNB

Prof^a. Dr^a. Maria Rita Carvalho Garbi Novaes (Membro efetivo)
Universidade de Brasília-UNB

Dr. Ricardo Eccard da Silva (Membro efetivo)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Dr^a. Christiane Santiago Maia (Membro suplente)
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)

Dedico

A Elenice Maria de Andrade Coelho e Moraes, por me deixar o precioso legado da educação e por me ensinar a ser um ser humano melhor. Ao Francisco Ferreira de Moraes, por me encorajar e mostrar que, mesmo na dor, podemos crescer. A ambos, por todo o apoio, força, encorajamento e amor incondicional. À Família Andrade, na esperança de que meu conhecimento possa um dia trazer novas esperanças para tratamentos futuros.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus e a Nossa Senhora por guiarem meus caminhos e estarem presentes em cada passo da minha trajetória.

Aos meus familiares, pela compreensão e apoio incondicional durante toda a minha jornada. Agradeço por sempre me ouvirem com paciência, mesmo quando compartilhei minhas dificuldades e frustrações, sem jamais me julgarem, apenas me levantando quando pensei em desistir.

Mãe, tudo o que sou e faço, é por você e para você, sempre. Obrigada por me ensinar a amar, cuidar e, sobretudo, respeitar o próximo.

Ao meu pai, que sempre foi meu maior exemplo de dedicação, força e amor incondicional. Desde a minha infância, você esteve presente em cada etapa, sacrificando tantas coisas para que eu pudesse ter as oportunidades que tive. Agradeço por todas as noites em claro, por cada conselho sábio e por me apoiar, mesmo quando os desafios pareciam insuperáveis. Sua generosidade e disposição em colocar minhas necessidades acima das suas me ensinaram o verdadeiro significado do amor e do sacrifício. Pai, sou eternamente grata por cada gesto de carinho, por cada palavra de encorajamento e por nunca ter desistido de mim, mesmo nos momentos em que eu mesma pensei em desistir. A sua força me deu forças, e o seu exemplo de integridade e trabalho duro foi um farol que me guiou em direção aos meus objetivos. Obrigada por ser o pilar em que sempre pude me apoiar, por acreditar em mim e por estar ao meu lado em cada passo dessa jornada.

Ao meu querido irmão Raphael Morais, que sempre foi meu maior exemplo de integridade, dedicação e perseverança. Agradeço por cada momento em que me incentivou a estudar, por suas palavras de encorajamento

e por sua presença constante em minha vida, mesmo nos momentos mais desafiadores. Você me ensinou o valor do esforço e do compromisso, e sou eternamente grata por seu apoio incondicional, que foi fundamental para que eu chegasse até aqui.

À minha irmã, Laryssa Morais, que é mais do que uma irmã, é uma amiga, uma confidente e uma fonte de força nos momentos difíceis. Obrigada por me ajudar a superar nossa maior perda, oferecendo-me o apoio emocional que precisei para continuar. Sua capacidade de ouvir, entender e estar ao meu lado fez toda a diferença em minha vida. Você é um exemplo de resiliência, e tenho sorte de ter você ao meu lado.

Aos meus grandes amigos e amigas, que estiveram comigo nesta jornada, mesmo à distância, seja em Natal, Paris, Amsterdã, Inglaterra ou tantos outros lugares. Agradeço por cada mensagem, ligação, e gesto de carinho que me fizeram sentir que nunca estive sozinha. A amizade de vocês transcendeu as barreiras geográficas, e saber que podia contar com vocês, mesmo de longe, me deu a força necessária para continuar. Aos amigos de Brasília, sou profundamente grata por compreenderem minhas ausências e por sempre estarem dispostos a me apoiar, mesmo quando eu estava imersa em meus estudos e compromissos. A amizade de vocês é um alicerce importante na minha vida, e eu valorizo imensamente cada um de vocês.

A Ana Carolina Gomes Lagôa, que foi muito mais que uma amiga e chefe, foi uma verdadeira mentora. Sua paciência, generosidade e dedicação não apenas me ajudaram a crescer profissionalmente, mas também me inspiraram a ser uma pessoa melhor. Obrigada por acreditar no meu trabalho e em mim, por cada conselho, e por me guiar com tanta sabedoria e humanidade. Sua influência vai muito além do ambiente profissional; você é um exemplo de liderança e humanidade que levarei para toda a vida.

À minha equipe e amigas de trabalho, Yara Silva, Ingrid Menezes, Geysa Paz, Camila Magalhães e Anna Carla Camargo. Sou grata por todo o apoio, por tratarem a pesquisa com seriedade e por atenderem a cada participante, pesquisador e monitor com tanto empenho e dedicação. Vocês demonstraram, dia após dia, um compromisso excepcional com a qualidade do nosso trabalho, e isso foi essencial para que alcançássemos nossos objetivos. Sem vocês, nada disso seria possível, e sou profundamente agradecida por poder contar com uma equipe tão dedicada e competente.

A Laryssa Bezerra, minha parceira incansável na coleta dos dados e uma amiga leal em todas as etapas deste trabalho. Sua dedicação como enfermeira de pesquisa é exemplar, e sua competência profissional faz toda a diferença diariamente aos nossos participantes de pesquisa. Além disso, sou grata pelas boas risadas e leveza que você trouxe nos momentos mais críticos, tornando o trabalho mais leve e agradável.

A Graziani Izidoro, minha maior incentivadora nesta jornada, que desde o início apostou em mim e no meu potencial. Agradeço por todo o suporte, ensinamentos e força para não desistir, mesmo nos momentos mais desafiadores. Este trabalho também é seu, de diversas maneiras, pois foi a sua confiança em mim que me deu a coragem e a determinação para seguir em frente. Sua amizade, orientação e fé no meu sucesso foram fundamentais para que eu alcançasse este momento.

A Rafaelly Stavale, que a pesquisa me trouxe como presente. Obrigada por ensinar tanto sobre pesquisa e humanidade, e por seu constante apoio e incentivo. Sua paixão pelo que faz e seu comprometimento com a ética e a qualidade no trabalho foram inspiradores para mim. Agradeço por cada conversa, conselho e gesto de apoio que me ajudaram a crescer tanto profissionalmente quanto como pessoa. Você é um exemplo de excelência e generosidade que levarei sempre comigo.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha orientadora, Dirce Guilhem, por sua incansável orientação, paciência e apoio durante todo o processo deste trabalho. Sua expertise e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste projeto, e suas contribuições foram essenciais para minha formação acadêmica e profissional.

Agradeço à Universidade de Brasília por proporcionar um ambiente acadêmico estimulante e por oferecer os recursos necessários para o desenvolvimento deste trabalho. Aos professores e colegas que compartilharam seus conhecimentos e me apoiaram ao longo dessa jornada, minha sincera gratidão.

Por fim, minha eterna gratidão às pessoas que cruzaram meu caminho e que, de alguma forma, contribuíram para a produção desta dissertação ou para a divulgação deste tema de pesquisa, mas que, por algum motivo, não mencionei aqui. Obrigada!

TRAJETÓRIA PESSOAL E MOTIVAÇÃO PARA PESQUISA

Minha motivação profissional surgiu aos 18 anos, quando minha mãe começou a apresentar os primeiros sintomas de demência, frequentemente diagnosticada como Alzheimer. Aos 20 anos, optei por cursar Biomedicina, uma decisão que tomei em conjunto com minha mãe. No início do curso, busquei ferramentas e ajuda de profissionais para entender melhor a doença de Alzheimer. No entanto, à medida que estudava mais, percebi que o diagnóstico de minha mãe não correspondia ao quadro clínico típico. Iniciei consultas com médicos e especialistas para buscar um diagnóstico preciso e, finalmente, descobri que ela sofria de Demência Frontotemporal – uma condição pouco estudada, difícil de diagnosticar, progressiva e irreversível. A partir desse momento, decidi que queria me dedicar à pesquisa.

Uma semana antes da minha colação de grau, em setembro de 2015, minha mãe faleceu. Na cerimônia de colação, me senti perdida. Em maio de 2016, comecei minha carreira como coordenadora de estudos clínicos patrocinados. Sem muito conhecimento sobre pesquisa clínica, mergulhei nos estudos de bioética, regulamentações e no Manual de Boas Práticas Clínicas, analisando detalhadamente cada protocolo de pesquisa. Sempre procurei oferecer o melhor para cada participante, compreendendo que a vulnerabilidade não está apenas relacionada à situação financeira, mas à dor e sofrimento, e reconhecendo a importância e o impacto da pesquisa clínica.

No final de 2019, em meio a uma crise pessoal, retornei ao trabalho como analista laboratorial para reafirmar minha identidade como biomédica. Em 2020, com a pandemia, enfrentei medos e frustrações, trabalhei intensamente, treinei equipes e gerenciei operações, lidando com famílias desesperadas por resultados de exames e explicando o novo e complexo cenário. Mais uma vez, percebi que meu caminho estava na pesquisa clínica.

Em 2021, retomei meu trabalho com pesquisa clínica em um dos maiores hospitais terciários do Centro-Oeste, integrado a um instituto que gerenciava instituições públicas, incluindo dois hospitais e unidades de pronto atendimento. Esse cenário desafiador envolvia lidar com a pandemia enquanto conduzia uma série de estudos clínicos. Contribuí significativamente para a estruturação do centro de pesquisas clínicas patrocinadas, organizando as operações e garantindo um atendimento eficiente aos participantes. Em setembro de 2021, assumi o cargo de chefe do núcleo de pesquisa clínica. Foi nesse ambiente dinâmico que conheci Graziani Izidoro, uma grande amiga e mentora que me incentivou a buscar um mestrado, estimulando meu desejo de aprofundar meus conhecimentos e avançar na minha carreira.

Com essa trajetória, espero continuar minha capacitação para contribuir com novas pesquisas e tratamentos, sempre colocando o participante de pesquisa em primeiro lugar e, talvez um dia, contribuir para o desenvolvimento de um tratamento para a demência frontotemporal.

RESUMO

Introdução: A Pesquisa Clínica tem papel crucial no avanço de novas tecnologias e tratamentos em saúde. A Integridade Científica e bioética tem papel fundamental no desenvolvimento de protocolos clínicos assegurando a confiabilidade dos dados, segurança do participante e condução ética. Os órgãos regulatórios estabelecem normas e supervisionam os estudos clínicos para garantir conformidade e transparência.

Objetivo: O principal objetivo deste estudo foi analisar as práticas regulatórias, integridade científica e conduta bioética em estudos clínicos.

Metodologia: Trata-se de dissertação composta por uma revisão de escopo intitulada: Avaliação da qualidade dos dados de pesquisa clínica: Uma Scoping Review focada em Bioética e Integridade em Pesquisa

Resultados: O resultado deste artigo demonstrou aumento nas publicações sobre ética e integridade na ciência, especialmente em 2020. Os estudos foram realizados principalmente nos EUA e incluíram vários países e tipos de pesquisa, refletindo uma preocupação global crescente com esses tópicos.

Conclusão: A integridade dos estudos clínicos é garantida por regulamentações éticas e científicas estabelecidas pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa e outras agências reguladoras, que têm como objetivo proteger os participantes e assegurar a confiabilidade dos dados. Ferramentas como o princípio ALCOA são fundamentais para manter a integridade dos dados. A colaboração entre órgãos reguladores, patrocinadores, pesquisadores e suas equipes é essencial para o sucesso dos estudos clínicos, com ênfase na segurança dos participantes e no avanço da ciência médica.

Palavras-Chave Bioética, Integridade dos Dados, Integridade Científica, Protocolos Clínicos, Pesquisadores.

ABSTRACT

Introduction: Clinical research plays a crucial role in the advancement of new technologies and health treatments. Scientific integrity and bioethics are fundamental in the development of clinical protocols, ensuring data reliability, participant safety, and ethical conduct. Regulatory agencies establish standards and oversee clinical studies to guarantee compliance and transparency.

Objective: The main objective of this study was to analyze regulatory practices, scientific integrity, and ethical conduct in clinical studies.

Methodology: This dissertation comprises a scoping review titled: "Evaluation of the Quality of Clinical Research Data: A Scoping Review Focused on Bioethics and Research Integrity."

Results: The findings of this article demonstrated an increase in publications on ethics and integrity in science, especially in 2020. The studies were primarily conducted in the USA and included various countries and types of research, reflecting a growing global concern with these topics.

Conclusion: The integrity of clinical studies is ensured by ethical and scientific regulations established by the National Research Ethics Commission and other regulatory agencies, aimed at protecting participants and ensuring data reliability. Tools such as the ALCOA principle are fundamental for maintaining data integrity. Collaboration among regulatory agencies, sponsors, researchers, and their teams is essential for the success of clinical studies, with an emphasis on participant safety and the advancement of medical science."

Keywords:

Bioethics, Data Accuracy, Scientific Integrity, Clinical Protocols, Investigators.

RESUMEN

Introducción: La Investigación Clínica representa un papel crucial en el avance de nuevas tecnologías y tratamientos en salud. La Integridad Científica y la bioética son fundamentales en el desarrollo de protocolos clínicos, garantizando la confiabilidad de los datos, la seguridad del participante y la conducción ética. Los órganos reguladores establecen normas y supervisan los estudios clínicos para asegurar la conformidad y la transparencia.

Objetivo: El principal objetivo de este estudio fue analizar las prácticas regulatorias, la integridad científica y la conducta bioética en estudios clínicos.

Metodología: Se trata de una disertación compuesta por una revisión de alcance titulada: Evaluación de la calidad de los datos de investigación clínica: Una Scoping Review enfocada en Bioética e Integridad en la Investigación.

Resultados: El resultado de este artículo demostró un aumento en las publicaciones sobre ética e integridad en la ciencia, especialmente en 2020. Los estudios se realizaron principalmente en EE.UU. e incluyeron varios países y tipos de investigación, reflejando una creciente preocupación global por estos temas.

Conclusiones: La integridad de los estudios clínicos está garantizada por regulaciones éticas y científicas establecidas por la Comisión Nacional de Ética en Investigación y otras agencias reguladoras, que tienen como objetivo proteger a los participantes y asegurar la confiabilidad de los datos. Herramientas como el principio ALCOA son fundamentales para mantener la integridad de los datos. La colaboración entre órganos reguladores, patrocinadores, investigadores y sus equipos es esencial para el éxito de los estudios clínicos, con énfasis en la seguridad de los participantes y el avance de la ciencia médica.

Palabras Clave: Bioética, Integridad de los Datos, Integridad Científica, Protocolos Clínicos, Investigadores.

Lista de Figuras

Figura 1: Fluxograma - Coleta de Dados.

Figura 2: Distribuição dos artigos por ano de publicação.

Figura 3: Distribuição da área geográfica da pesquisa por ano de publicação.

Figura 4: Distribuição dos artigos identificados segundo tipo de estudo.

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Mnemônico e definições da questão de pesquisa.

Tabela 2 - Especificações da Estratégia de Busca.

Tabela 3 - Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.

Tabela 4 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos transversais analíticos.

Tabela 5 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para série de casos.

Tabela 6 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos quase-experimentais (experimentais não randomizados).

Tabela 7 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos de coorte.

Tabela 8 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para pesquisa qualitativa.

Tabela 9 - Distribuição Global de Dados em Pesquisa Clínica por Região e Categoria.

Lista de Abreviaturas e Siglas

ALCOA+: Atribuível, Legível, Contemporâneo, Original, Exato e Completo

AMM: Associação Médica Mundial

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BVS: Biblioteca Virtual em Saúde

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa

CIOMS: Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas

CNS: Conselho Nacional de Saúde

CONEP: Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

COVID-19: Coronavirus Disease 2019

DeCS: Descritores em Ciências da Saúde

ECRs: Ensaio Clínicos Randomizados

EMA: Agência Europeia de Medicamentos

FDA: Food and Drug Administration

GCP: Good Clinical Practice

ICH: International Council for Harmonisation

JBI: Joanna Briggs Institute

MeSH: Medical Subject Headings

MPA: Monitoramento Pós-Aprovação

OMS: Organização Mundial da Saúde

OPAS: Organização Pan-Americana da Saúde

PRISMA-ScR: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews

RDC: Regime Diferenciado de Contratações Públicas

SCIELO: Scientific Electronic Library Online

IA: Inteligência Artificial

Sumário

INTRODUÇÃO	17
1.1 A PESQUISA CLÍNICA	18
1.2 BIOÉTICA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA	20
1.3 ÉTICA, VALIDAÇÃO E TRANSPARÊNCIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS .	23
1.4 REGULAMENTAÇÕES DE PESQUISA	24
1.5 PESQUISADORES E EQUIPE DE PESQUISA.....	30
OBJETIVOS.....	33
2.1. Objetivo Geral.....	34
2.2. Objetivos Específicos	34
MÉTODOS.....	35
3.1 ETAPA 1: IDENTIFICAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA	36
3.2 ETAPA 2. PROTOCOLO E REGISTRO	38
3.3 ETAPA 3. IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES	38
3.4 ETAPA 4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS.....	40
3.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS: .	44
3.5 ETAPA 5. EXTRAÇÃO DE DADOS.....	45
3.5.1 JUSTIFICATIVA DE EXTRAÇÃO DE DADOS	46

3.6 ETAPA 6: RESUMO DOS RESULTADOS E RELATÓRIO DO ESTUDO	48
.....	48
RESULTADOS.....	49
DISCUSSÃO.....	65
5.1 PRÁTICAS BIOÉTICAS E OS PRINCÍPIOS DE INTEGRIDADE CIENTÍFICA APLICADOS NA COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS EM PESQUISAS CLÍNICAS	66
5.2 A RELAÇÃO ENTRE A BIOÉTICA E A INTEGRIDADE CIENTÍFICA NO CONTEXTO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DADOS EM PESQUISAS CLÍNICAS	68
5.3 IMPACTO DAS PRÁTICAS BIOÉTICAS E DA INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA QUALIDADE DOS DADOS E NOS RESULTADOS DE PESQUISAS CLÍNICAS.	72
5.4 DESAFIOS E AS MELHORES PRÁTICAS PARA ASSEGURAR QUE A BIOÉTICA E A INTEGRIDADE CIENTÍFICA SEJAM MANTIDAS NO DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS	76
5.5 ALÉM DO CONSENTIMENTO INFORMADO: EXPLORANDO DILEMAS ÉTICOS E CONSIDERAÇÕES DOS PARTICIPANTES NA PESQUISA CLÍNICA	80
5.6 FORTALECENDO A INTEGRIDADE E QUALIDADE NA PESQUISA CLÍNICA: PRÁTICAS E DESAFIOS	83

CONCLUSÃO.....	86
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	89

INTRODUÇÃO

1.1 A PESQUISA CLÍNICA

A pesquisa clínica é o alicerce científico que impulsiona os avanços na medicina, sendo responsável pela avaliação da eficácia e segurança de novas intervenções em saúde. Ela desempenha um papel crucial no desenvolvimento e teste de terapias, medicamentos, procedimentos e tecnologias inovadoras. Ao longo do tempo, a pesquisa clínica evoluiu de estudos observacionais básicos para ensaios clínicos randomizados complexos, que atualmente são considerados o padrão-ouro para a obtenção de evidências robustas na medicina. Esses estudos rigorosos avaliam intervenções em populações de pacientes para determinar sua eficácia e segurança para o uso geral. Os resultados dos ensaios clínicos não apenas orientam a prática clínica e as políticas de saúde, mas também fundamentam decisões sobre tratamentos e intervenções em larga escala, assegurando a adoção das melhores práticas (1).

Os ensaios clínicos são essenciais para o avanço da medicina, sendo realizados em várias fases para garantir a segurança e a eficácia dos tratamentos investigados. A Fase I avalia a segurança e a tolerância do medicamento, determinando a dosagem segura e identificando eventos adversos iniciais em um grupo pequeno de participantes saudáveis ou com a condição em questão. Na Fase II, o foco é a eficácia da droga e o monitoramento contínuo da segurança, envolvendo um grupo maior de pacientes. Essa fase pode ser dividida em duas partes: uma fase exploratória, que visa investigar as possíveis respostas iniciais ao tratamento, e uma fase mais extensiva, destinada a aprofundar essas respostas e confirmar os achados. Em estudos de medicamentos, um objetivo crucial da Fase II é avaliar a relação dose-resposta, determinando a dosagem ideal que maximiza a eficácia com o menor risco de efeitos adversos. A Fase III é crucial para confirmar a eficácia do tratamento e compará-lo com opções existentes, incluindo um número muito maior de participantes e frequentemente sendo multicêntrica. Por fim, a Fase IV ocorre após a aprovação e comercialização do medicamento, monitorando a segurança e eficácia a longo prazo e identificando efeitos adversos raros (2).

Além disso, diversos tipos de estudos são realizados na pesquisa clínica. Os Ensaio Clínicos Randomizados (ECRs) são amplamente reconhecidos como o padrão-ouro devido à sua capacidade de proporcionar evidências robustas sobre a eficácia das intervenções. Nestes estudos, a alocação aleatória dos participantes aos grupos de tratamento e controle minimiza o viés e aprimora a validade dos resultados. Os Estudos Observacionais são classificados em três categorias principais: Estudos de Coorte, que acompanham um grupo de indivíduos ao longo do tempo para observar a ocorrência de desfechos em relação à exposição a fatores específicos; Estudos de Caso-Controle, que comparam indivíduos com uma condição (casos) com aqueles sem a condição (controles) para identificar fatores de risco associados; e Estudos Transversais, que avaliam a prevalência de uma condição ou exposição em um determinado momento. Além disso, Estudos de Métodos Mistos combinam abordagens qualitativas e quantitativas para fornecer uma visão mais abrangente dos fenômenos investigados. Os Estudos de Prevenção concentram-se em estratégias para evitar o desenvolvimento de doenças, enquanto os Estudos de Terapia avaliam a eficácia de intervenções para o tratamento de condições já existentes (3).

Ensaio clínicos bem planejados e conduzidos são fundamentais para garantir a segurança e eficácia de novos medicamentos e terapias, e é crucial distinguir entre esses ensaios e os estudos terapêuticos. Enquanto os ensaios clínicos são projetados para testar intervenções específicas, como medicamentos, vacinas ou dispositivos médicos, de forma rigorosa e controlada, os estudos de terapia abrangem abordagens mais amplas, incluindo tratamentos já em uso que ainda necessitam de avaliação contínua para otimização de eficácia ou dosagem. Ambos desempenham papel vital na resposta a emergências em saúde pública, como visto durante a pandemia de COVID-19, onde a necessidade de estudos rápidos e rigorosos exigiu planejamento ágil sem comprometer a qualidade e a segurança dos resultados (4).

Nesse contexto, a adesão a padrões éticos e regulatórios, como as Boas Práticas Clínicas, é essencial para garantir a integridade dos dados e proteger

os participantes. A confiança do público na pesquisa clínica, que envolve a credibilidade das instituições responsáveis e a transparência nos resultados, é fortalecida quando os ensaios são realizados de acordo com normas internacionais, facilitando a aceitação de novos tratamentos e intervenções.

1.2 BIOÉTICA E INTEGRIDADE CIENTÍFICA

A Bioética, enquanto campo interdisciplinar, surge da necessidade de abordar e solucionar dilemas éticos que acompanham o progresso das ciências biomédicas. Conceituada como a análise sistemática das questões morais envolvendo aspectos como decisões, comportamentos e políticas na biologia e medicina, a Bioética foca no respeito à dignidade humana, na garantia de autonomia, na promoção da justiça e no princípio da não maleficência. Em ensaios clínicos, a aplicação dos princípios bioéticos é essencial para assegurar que os direitos e o bem-estar dos participantes sejam preservados, que o consentimento informado seja genuíno e que os riscos sejam adequadamente ponderados em relação aos possíveis benefícios. A adoção rigorosa de tais princípios é crucial para manter a confiança pública e garantir a validade dos resultados alcançados (5,6).

A Integridade Científica, por outro lado, está relacionada ao compromisso com a honestidade, precisão e objetividade na realização e divulgação de pesquisas. Esta integridade exige a adesão a altos padrões éticos durante a coleta, análise e publicação de dados, prevenindo práticas enganosas ou fraudulentas, como a fabricação de resultados, falsificação e plágio. No contexto dos ensaios clínicos, a integridade é vital para assegurar que os achados reflitam com exatidão os efeitos das intervenções estudadas, garantindo assim a segurança dos pacientes e a eficácia dos tratamentos (7,8).

A integridade científica e a bioética são pilares essenciais na construção de confiança e credibilidade nos estudos clínicos. Historicamente, violações

éticas e falhas nas práticas de pesquisa resultaram em problemas significativos de dados, afetando negativamente a reputação de investigadores e instituições e, mais crucialmente, comprometendo a segurança, o bem-estar e os direitos dos participantes.

Os primeiros avanços na pesquisa clínica destacam a importância de metodologias rigorosas. O primeiro ensaio clínico documentado foi conduzido por James Lind em 1747, ao investigar o escorbuto em marinheiros e estabelecer a prática de controle experimental (9). Posteriormente, em 1796, Edward Jenner revolucionou a medicina com o desenvolvimento da primeira vacina contra a varíola, baseado em observações sistemáticas e experimentação cuidadosa (10). Esses estudos iniciais sublinham a relevância de abordagens científicas meticulosas para a veracidade dos resultados.

No entanto, a história também revela falhas éticas graves que ressaltam a necessidade contínua de regulamentações robustas. O Estudo de Tuskegee (1932-1972), que monitorou homens afro-americanos com sífilis não tratada sem seu consentimento informado, é um exemplo marcante de violação ética em pesquisa (11). Além disso, durante o período do Nazismo, experimentos realizados em seres humanos vulneráveis levaram ao Julgamento de Nuremberg. Neste julgamento, 23 réus, incluindo 20 médicos, foram acusados de crimes de guerra contra a humanidade, resultando na criação do Código de Nuremberg. Este código estabeleceu os fundamentos para a proteção dos participantes de pesquisas e definiu as responsabilidades dos pesquisadores (12).

A gestão de dados de pesquisa clínica deve ser atribuível, legível, contemporânea, original, precisa e completa, a fim de garantir a confiabilidade e a responsabilização dos resultados pelo público em geral e pela comunidade científica. Atribuibilidade significa que os dados devem ser rastreáveis, atribuíveis a uma fonte específica, o que significa que deve ficar claro quem executou uma determinada entrada de dados ou quem é responsável por uma modificação específica dos dados. Para garantir que os dados sejam

interpretados corretamente no futuro, eles devem ser legíveis, compreensíveis e completos. Esses aspectos envolvem documentação clara e de fácil compreensão. Também deve ser contemporâneo, ou seja, os dados devem ser registrados em tempo real para evitar perda de dados e garantir o registro adequado das informações. O aspecto original dos dados refere-se à integridade e veracidade. Isso garante a transparência dos registros e a rastreabilidade das informações (13).

Iniciativas modernas para reduzir o desperdício evitável na produção e comunicação de evidências de pesquisa ressaltam a importância de práticas metodológicas rigorosas e transparentes para fortalecer a validade dos resultados científicos. A falta de integridade dos dados e a fraude na pesquisa clínica são questões graves que têm impactos devastadores tanto na saúde pública quanto no avanço de tratamentos inovadores. Dados não confiáveis e fraudes distorcem avaliações de segurança e eficácia de medicamentos e dispositivos médicos, colocando vidas em risco e dificultando a detecção de efeitos colaterais graves. Essas práticas comprometem não apenas a credibilidade dos estudos, mas também a integridade ética da pesquisa. Portanto, enfrentar esses desafios exige abordagens estratégicas robustas para mitigar riscos complexos e garantir uma base ética sólida para o avanço seguro do conhecimento médico (14).

O avanço das ferramentas de inteligência artificial (IA), como os modelos de linguagem generativa, trouxe uma nova dimensão para a produção acadêmica, ao mesmo tempo que desafia os padrões éticos tradicionais. Embora essas tecnologias ofereçam oportunidades para otimizar processos, como a elaboração de textos e a organização de dados, elas carecem de responsabilidade moral, o que inviabiliza seu reconhecimento como autoras de publicações científicas. A transparência no uso da IA é imprescindível para manter a confiabilidade da pesquisa, mitigando riscos como a introdução de erros factuais ou a ocorrência de plágio. Além disso, o papel dos editores e revisores humanos permanece essencial, garantindo a integridade do processo de revisão e a qualidade das publicações. A responsabilidade final por qualquer

conteúdo deve sempre recair sobre os pesquisadores, preservando os padrões éticos e a confiança na comunidade científica (15)

1.3 ÉTICA, VALIDAÇÃO E TRANSPARÊNCIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS

A integridade na pesquisa científica constitui um princípio fundamental que abrange aspectos críticos, como a transparência, a validação e a credibilidade dos resultados. Práticas inadequadas, como o conflito de interesse, o plágio e a falsificação de dados, comprometem de maneira significativa essa integridade, minando a confiança pública na ciência. O conflito de interesse manifesta-se quando interesses pessoais ou financeiros de um pesquisador têm o potencial de influenciar seu julgamento, ressaltando a imperativa necessidade de declaração adequada desses interesses para garantir um processo investigativo transparente. O plágio, caracterizado pela apropriação indevida de ideias ou trabalhos de terceiros, prejudica o reconhecimento do esforço alheio e desrespeita princípios éticos fundamentais da pesquisa. A falsificação de dados, considerada uma grave forma de fraude, não apenas manipula resultados, mas também ameaça a validade das descobertas e a saúde pública. Portanto, a adoção de uma conduta ética rigorosa é essencial para a preservação da credibilidade e do avanço do conhecimento científico (16).

A validação interna e externa desempenha um papel crucial na pesquisa científica. A validação interna assegura que os resultados observados sejam diretamente atribuíveis à intervenção testada, minimizando a influência de variáveis externas, frequentemente em ensaios clínicos realizados sob condições ideais. Em contrapartida, a validação externa preocupa-se com a generalização dos resultados para contextos mais amplos e realistas, conduzindo estudos em ambientes cotidianos e com amostras heterogêneas. Embora o incremento da validade externa favoreça a aplicabilidade prática dos resultados, pode comprometer o controle sobre variáveis confusas, evidenciando a importância de equilibrar ambas as validações para garantir que as

intervenções sejam não apenas eficazes em condições controladas, mas também úteis em cenários clínicos diversificados (17).

Transparência e a credibilidade na condução de ensaios clínicos são ainda mais reforçadas pela exigência de registro público dessas pesquisas. Iniciativas como a International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) da Organização Mundial da Saúde (OMS) e o ClinicalTrials.gov asseguram o acesso a informações verificáveis sobre ensaios clínicos, promovendo, assim, a integridade científica. A exigência de registro é fundamental para mitigar o viés de publicação, garantindo que resultados negativos ou inconclusivos também sejam divulgados. Ademais, bases de dados regionais, como o Sistema de Informação de Pesquisa Clínica (CRIS) na Coreia do Sul, aumentam a inclusão do público ao disponibilizar informações em idiomas nativos. Dessa forma, a obrigatoriedade de registro de ensaios clínicos não apenas protege os participantes, mas também fomenta o desenvolvimento de políticas públicas fundamentadas em evidências, sendo, portanto, crucial para a integridade ética das pesquisas e para a construção de confiança no processo científico (18).

1.4 REGULAMENTAÇÕES DE PESQUISA

A Associação Médica Mundial (AMM) elaborou a Declaração de Helsinki, um documento que, embora não possua poderes legais ou normativos, se tornou uma referência global indispensável para a condução de pesquisas envolvendo seres humanos. Desde sua criação, a Declaração passou por diversas atualizações para refletir os avanços e os desafios éticos emergentes no campo da pesquisa. Embora baseada nos princípios fundamentais do Código de Nurembergue, a Declaração de Helsinki expandiu e aprofundou as diretrizes éticas, incorporando novos elementos que abordam, de forma mais abrangente, questões como o consentimento informado e a proteção de participantes vulneráveis. Essas diretrizes continuam sendo fundamentais para orientar pesquisadores, comitês de ética e organizações de saúde em todo o mundo,

assegurando que a integridade e a dignidade dos participantes sejam sempre mantidas (19,20).

Em 1982, a Organização Mundial da Saúde (OMS) e o Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas (CIOMS) lançaram as 'Diretrizes Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Seres Humanos', um documento especialmente destinado a apoiar países em desenvolvimento na aplicação dos princípios estabelecidos na Declaração de Helsinki e no Código de Nurembergue. Estas diretrizes foram elaboradas para garantir que, mesmo em contextos onde os recursos e as estruturas regulatórias possam ser limitados, os direitos e o bem-estar dos participantes de pesquisa sejam respeitados. Desde sua primeira publicação, o documento foi revisado várias vezes, refletindo as mudanças e os avanços na ética da pesquisa biomédica, com a versão mais recente publicada em 2016 (21). Essa evolução contínua demonstra o compromisso global em manter as práticas de pesquisa atualizadas e alinhadas com os mais altos padrões éticos, independentemente do contexto geográfico.

Globalmente, à medida que a pesquisa clínica foi ganhando maior complexidade e escala, países ao redor do mundo passaram a implementar diretrizes, regulamentos e legislações específicas para assegurar a condução ética e científica de estudos clínicos, biomédicos e comportamentais. Um marco significativo nesse processo foi a Conferência Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Registro de Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH), realizada em 1996. Durante essa conferência, foram instituídas as Diretrizes ICH E6: Guideline for Good Clinical Practice (GCP), que estabeleceram critérios rigorosos para todas as fases de um ensaio clínico, desde o planejamento inicial até a análise final e o relato dos resultados. Essas diretrizes visam garantir que os estudos clínicos sejam conduzidos de maneira a proteger os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes, ao mesmo tempo em que asseguram a validade científica dos dados obtidos (22). A adoção dessas diretrizes por diversos países fortaleceu a harmonização internacional

das práticas de pesquisa, facilitando a colaboração global e a confiança nos resultados obtidos.

Em 2005, a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) tomou a iniciativa de adaptar as diretrizes de GCP para o contexto da América Latina, criando o Documento das Américas. Esse documento foi fundamental para assegurar que as diretrizes globais fossem aplicáveis e relevantes para a realidade dos países latino-americanos, respeitando suas particularidades socioeconômicas e culturais (23). Ele serviu como base para a criação de diversas resoluções regionais que regulamentam a pesquisa clínica, como as Resoluções Nº 39/2008 e Nº 466/2012. Essas resoluções foram cruciais para o fortalecimento das práticas de pesquisa na região, promovendo a proteção dos participantes e a integridade dos dados científicos, alinhando-se aos padrões internacionais e, ao mesmo tempo, respondendo às necessidades locais (24).

Atualmente, a importância das regulamentações se manifesta claramente nos papéis desempenhados por agências reguladoras internacionais, como a Food and Drug Administration (FDA), a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) e a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Essas instituições são responsáveis por estabelecer normas rigorosas que garantem tanto a proteção dos participantes de pesquisa quanto a confiabilidade dos dados obtidos em estudos clínicos. A adesão a essas normas não é apenas uma questão de cumprimento regulatório; ela também promove a transparência e fortalece a validade e a ética das investigações científicas, permitindo que os resultados das pesquisas sejam amplamente confiáveis e aplicáveis em diferentes contextos globais. Esse alinhamento entre as normas nacionais e internacionais é essencial para a construção de uma ciência robusta e para a proteção dos direitos humanos na pesquisa (25,26).

No Brasil, a regulamentação da pesquisa clínica é conduzida por um arcabouço institucional rigoroso que busca garantir a proteção dos participantes e a condução ética e científica dos estudos. O Sistema CEP/CONEP, composto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) e pela Comissão Nacional de Ética em

Pesquisa (CONEP), constitui o núcleo desse processo de supervisão. O CEP, presente nas instituições de pesquisa, é responsável por avaliar e monitorar os aspectos éticos dos projetos envolvendo seres humanos, enquanto a CONEP, vinculada ao Conselho Nacional de Saúde, coordena o sistema em âmbito nacional e analisa estudos de maior complexidade, como aqueles que envolvem novas tecnologias, populações vulneráveis e pesquisas multicêntricas internacionais. Juntas, essas instâncias garantem que as pesquisas realizadas no país obedeçam aos princípios éticos internacionalmente reconhecidos e às normativas nacionais, assegurando a conformidade e a integridade dos estudos (27).

A avaliação ética pelo Sistema CEP/CONEP e a análise técnica da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) ocorrem de maneira integrada, desempenhando um papel fundamental na aprovação de novos medicamentos e produtos investigacionais no Brasil. Conforme estabelecido pela Resolução RDC n. 205 de 2017, a avaliação da ANVISA acontece paralelamente à análise das instâncias éticas, o que otimiza o processo de autorização dos estudos clínicos, garantindo maior eficiência. Essa abordagem integrada tem como objetivo não apenas proteger os direitos e a segurança dos participantes, mas também assegurar a qualidade e a integridade dos dados obtidos, fortalecendo a credibilidade dos resultados científicos. Conseqüentemente, esse sistema contribui significativamente para a confiança pública e científica nos produtos derivados dessas pesquisas, consolidando o Brasil como um importante ator no cenário global da ciência (28).

A evolução das regulamentações brasileiras ao longo do tempo demonstra o compromisso do país com a proteção dos participantes de pesquisa e a integridade dos estudos conduzidos. A Resolução CNS 196/96, por exemplo, representou um marco inicial ao estabelecer diretrizes formais que promovem o respeito à dignidade e aos direitos dos participantes, incluindo a obrigatoriedade do consentimento livre e esclarecido e a criação dos Comitês de Ética em Pesquisa para supervisão dos estudos. Esse avanço foi fundamental para

consolidar uma base ética sólida para a pesquisa clínica no Brasil, garantindo que os estudos fossem conduzidos de maneira transparente e responsável (29).

Posteriormente, a Resolução CNS 466/12 revisou e substituiu a 196/96, reforçando e ampliando princípios éticos fundamentais, como a autonomia, a beneficência, a não-maleficência, a justiça e a equidade. Essa resolução introduziu inovações importantes, como a ampliação das exigências para o consentimento informado e a consideração especial para participantes em situações de vulnerabilidade, assegurando que as pesquisas fossem conduzidas com ainda mais cuidado e responsabilidade (30). Além disso, a Resolução CNS 510/16 trouxe diretrizes específicas para pesquisas nas áreas de ciências humanas e sociais, abordando a privacidade e a confidencialidade dos dados e permitindo flexibilizações em estudos de risco mínimo, desde que os direitos dos participantes fossem sempre respeitados (31).

A regulamentação técnica dos ensaios clínicos com medicamentos foi ainda mais reforçada pela Resolução RDC 9/2015 da ANVISA, que estabeleceu critérios rigorosos para o registro e a autorização desses estudos no Brasil (32). Essa resolução foi crucial para assegurar que os ensaios clínicos fossem conduzidos com segurança e validade científica, protegendo a saúde e os direitos dos participantes. Durante a pandemia de COVID-19, a Resolução RDC 25/2021 da ANVISA introduziu procedimentos de emergência que aceleraram o processo de aprovação e execução de ensaios clínicos relacionados à doença, mantendo, contudo, os altos padrões éticos e de segurança que caracterizam a pesquisa clínica no Brasil. Essa capacidade de adaptação diante de crises demonstra a importância de um sistema regulatório robusto e flexível, capaz de responder rapidamente a novos desafios sem comprometer a ética ou a segurança (33).

Por fim, a proteção de dados pessoais em pesquisas foi abordada pela Resolução CNS 338/2021, que estabeleceu diretrizes claras para a utilização de dados sensíveis, garantindo a privacidade e a confidencialidade das informações dos participantes (34). Essa resolução é um reflexo do crescente

reconhecimento da importância da privacidade na era digital, especialmente em um contexto onde os dados pessoais são cada vez mais utilizados em pesquisas científicas. Mais recentemente, a Lei 14.874/2024 consolidou e atualizou o marco legal da pesquisa clínica no Brasil, integrando diversas normas anteriores e fortalecendo a estrutura de supervisão ética, com ênfase na transparência e na acessibilidade dos resultados de pesquisas. Essa lei representa um avanço significativo na regulação da pesquisa clínica no país, assegurando que o Brasil continue a ser um ambiente propício para a realização de estudos científicos de alta qualidade, sempre com respeito aos direitos dos participantes (35).

A regulamentação da pesquisa clínica é essencial para garantir que os estudos sejam conduzidos de acordo com altos padrões éticos, protegendo os participantes e assegurando a validade dos resultados científicos. No Brasil, os Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs) desempenham um papel fundamental ao revisar e aprovar protocolos de pesquisa, realizando monitoramento contínuo por meio de reuniões regulares, onde avaliam a conformidade dos estudos em andamento e revisam relatórios de eventos adversos. Complementarmente, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) realiza inspeções em instituições de pesquisa, que incluem a análise detalhada de documentação, entrevistas com a equipe de pesquisa e observação das práticas de estudo em campo, a fim de verificar a adesão às Boas Práticas Clínicas (BPC). Esse monitoramento e fiscalização, aliados a um robusto arcabouço regulatório, são cruciais para construir uma pesquisa clínica ética e confiável, promovendo a confiança pública e permitindo que os avanços científicos beneficiem a sociedade como um todo (30).

As regulamentações são fundamentais para garantir que a pesquisa clínica seja conduzida com os mais altos padrões éticos, protegendo os participantes e assegurando a credibilidade dos resultados científicos. A existência de um arcabouço regulatório robusto é essencial não apenas para a proteção dos direitos humanos na pesquisa, mas também para a construção de uma ciência confiável e universalmente aplicável. Assim, as regulamentações desempenham um papel central na manutenção da confiança pública na

pesquisa científica, permitindo que os avanços médicos e científicos beneficiem a sociedade como um todo.

1.5 PESQUISADORES E EQUIPE DE PESQUISA

O manual de Boas Práticas Clínicas (Good Clinical Practice - GCP) constitui um conjunto abrangente de padrões internacionais que visam garantir a qualidade ética e científica dos ensaios clínicos que envolvem seres humanos. A adesão às diretrizes do GCP é crucial para assegurar que os direitos, a segurança e o bem-estar dos participantes sejam priorizados em todas as fases do estudo. Além disso, o GCP busca garantir que os dados gerados pelos ensaios clínicos sejam robustos e confiáveis, permitindo que os resultados obtidos sejam aplicáveis na prática clínica e reconhecidos por órgãos reguladores (22).

A formulação da pergunta de pesquisa é um dos pilares fundamentais do planejamento de um ensaio clínico, influenciando diretamente a relevância dos resultados obtidos. A importância de uma pergunta de pesquisa bem formulada, que deve ser clara, específica e baseada em evidências científicas existentes. Uma boa formulação da pergunta não apenas direciona o estudo de maneira eficaz, mas também assegura que os recursos sejam utilizados de maneira eficiente e que os resultados sejam aplicáveis à prática clínica. Além disso, a pergunta de pesquisa deve ser formulada de forma a responder questões que sejam clinicamente relevantes, contribuindo para o avanço do conhecimento na área de saúde (36).

No contexto dos pesquisadores e das equipes de pesquisa clínica, o GCP delinea claramente as responsabilidades e qualificações necessárias para a condução adequada dos ensaios clínicos. Estas diretrizes incluem a necessidade de que os pesquisadores possuam conhecimento adequado sobre o protocolo do estudo, as boas práticas científicas, e as normas éticas que regem a pesquisa com seres humanos. Em um cenário em constante evolução, como o da pesquisa clínica, a adaptação dos ensaios às necessidades dos

participantes e ao ambiente em que são conduzidos é essencial. Este processo de adaptação exige que os pesquisadores sejam flexíveis, inovadores, e capazes de responder rapidamente a desafios imprevistos, garantindo sempre a integridade científica do estudo e a segurança dos participantes. Isso é particularmente importante em situações emergenciais, como as observadas durante a pandemia de COVID-19, onde a necessidade de adaptação foi exacerbada pela urgência de respostas rápidas e eficazes (37).

A liderança dentro de uma equipe de pesquisa clínica é outro aspecto crítico para o sucesso de um estudo, uma liderança eficaz é essencial para a coordenação e execução de ensaios clínicos complexos, propondo um modelo de liderança que enfatiza a importância da comunicação clara, da tomada de decisões informadas e da capacidade de resolver problemas de forma proativa. Os líderes de pesquisa clínica devem não apenas possuir um profundo conhecimento técnico, mas também habilidades interpessoais que lhes permitam motivar e orientar suas equipes, garantindo que todos os membros compreendam e se comprometam com os objetivos do estudo (38).

É essencial construir e nutrir uma equipe de pesquisa de alto desempenho, ressaltando que o sucesso de um ensaio clínico depende tanto das habilidades individuais dos membros da equipe quanto de sua capacidade de trabalhar de forma coesa. Para isso, é essencial que os líderes de pesquisa invistam no desenvolvimento contínuo de competências de sua equipe, promovam uma cultura de colaboração e inovação, e estejam atentos ao bem-estar dos membros da equipe. Essas práticas não só melhoram o desempenho e a eficiência dos ensaios clínicos, mas também contribuem para a retenção de talentos e a sustentabilidade da pesquisa clínica como um todo (39).

O papel do coordenador de pesquisa em ensaios clínicos é multifacetado e essencial para garantir a condução eficiente e ética dos estudos. Esses profissionais, em sua maioria mulheres com formação em enfermagem ou áreas correlatas da saúde, desempenham funções críticas que vão desde a educação dos pacientes sobre os detalhes do estudo, até o gerenciamento de toda a

documentação regulatória necessária. Além disso, os coordenadores são responsáveis pelo recrutamento, triagem e inscrição de pacientes, assegurando que estes atendam aos rigorosos critérios de inclusão e exclusão, o que é fundamental para a validade dos resultados do estudo. Durante a condução do ensaio, eles também garantem a adesão dos pacientes ao protocolo, organizando e monitorando visitas e assegurando o preenchimento correto de diários e formulários. Uma parte significativa de seu trabalho envolve o gerenciamento ético, pois devem equilibrar as exigências do estudo com o bem-estar dos pacientes, frequentemente enfrentando dilemas éticos que exigem uma tomada de decisão cuidadosa. A confiança estabelecida entre o coordenador e o paciente é crucial não só para o sucesso do recrutamento, mas também para a retenção dos participantes ao longo do estudo, o que pode impactar diretamente os resultados da pesquisa (40).

OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

O presente estudo tem como objetivo principal examinar a relação entre a bioética e a integridade científica no contexto da avaliação da qualidade dos dados em pesquisas clínicas.

2.2. Objetivos Específicos

- Examinar as práticas bioéticas e os princípios de integridade científica aplicados na coleta e gerenciamento de dados em pesquisas clínicas.
- Avaliar o impacto das práticas bioéticas e da integridade científica na qualidade dos dados e nos resultados de pesquisas clínicas.
- Identificar os desafios e as melhores práticas para assegurar que a bioética e a integridade científica sejam mantidas no desenvolvimento de protocolos clínicos.

MÉTODOS

Foi conduzida uma revisão de escopo em estrita conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo *JBIM Manual for Evidence Synthesis*, assegurando o cumprimento rigoroso dos critérios de relatório definidos pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR)*. Este processo de pesquisa foi metodologicamente estruturado em seis etapas principais: identificação da questão de pesquisa; pré-cadastro do protocolo; identificação de estudos relevantes; seleção dos estudos elegíveis; extração e síntese dos dados e, finalmente resumo dos resultados. Essas etapas, que serão detalhadamente discutidas nos próximos segmentos, garantem a robustez e a validade dos achados apresentados. (41,42).

3.1 ETAPA 1: IDENTIFICAÇÃO DA QUESTÃO DE PESQUISA

A questão de pesquisa formulada para este estudo foi cuidadosamente elaborada em conformidade com o mnemônico População, Conceito e Contexto (PCC), conforme ilustrado na Tabela 1. Essa abordagem metodológica visa proporcionar uma estrutura clara e coerente para a investigação. A questão central que orienta este estudo é a seguinte: de que maneira os pesquisadores podem assegurar a integridade dos dados e a conduta bioética no desenvolvimento de ensaios clínicos?

Esse questionamento reflete uma preocupação fundamental com a qualidade e a ética nas pesquisas clínicas, destacando a importância de práticas que garantam não apenas a precisão e a confiabilidade dos dados obtidos, mas também a adesão aos mais altos padrões éticos. Ao empregar o mnemônico PCC, o estudo busca explorar, de maneira sistemática, as relações entre a população estudada, os conceitos fundamentais de integridade de dados e bioética, e o contexto específico dos ensaios clínicos.

Tabela 1 - Mnemônico e definições da questão de pesquisa.

Mnemônico	Definição
População (P)	Participantes de pesquisas, pesquisadores, profissionais de saúde, comitês de ética e agências reguladoras.
Conceito (C)	Bioética e integridade científica: Bioética é o estudo de questões éticas decorrentes das ciências biológicas e da medicina. Procura equilibrar os avanços científicos com os valores morais, garantindo práticas que respeitem a dignidade humana e os direitos individuais (43). A integridade científica envolve princípios e práticas que garantem que as descobertas científicas sejam objetivas, credíveis e prontamente disponíveis ao público (44). O conceito central foi a bioética na ciência, foram incluídos nesta revisão de escopo artigos que abordassem aspectos como conduta ética dos pesquisadores, supervisão ética em instituições de pesquisa e integridade de estudos clínicos.
Contexto (C)	Pesquisa clínica realizada de forma independente em diversos países entre 2018 e 2023 (um período de cinco anos).

3.2 ETAPA 2. PROTOCOLO E REGISTRO

Este protocolo de revisão foi devidamente registrado na plataforma Open Science Framework, estando acessível por meio do seguinte link: https://osf.io/m2ecn/?view_only=ee7aeda7adef4ec2a61dcf5d7873c94a.

3.3 ETAPA 3. IDENTIFICAÇÃO DE ESTUDOS RELEVANTES

A triagem das publicações elegíveis foi meticulosamente realizada no período de 18 de novembro a 18 de dezembro de 2023, seguindo rigorosamente o protocolo previamente registrado. As estratégias de busca, cujas especificações detalhadas encontram-se na Tabela 2, foram cuidadosamente estruturadas e implementadas nas bases de dados National Library of Medicine (PubMed), Scopus, Web of Science, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SCiELO), utilizando termos especificamente selecionados a partir dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e do Medical Subject Headings (MeSH). Adicionalmente, a busca por literatura cinzenta foi conduzida por meio de uma pesquisa avançada no Google Acadêmico, garantindo a inclusão de fontes relevantes que não estão prontamente disponíveis em bases de dados tradicionais, mas que poderiam fornecer contribuições valiosas ao estudo.

Adicionalmente, uma busca suplementar foi conduzida no Google Acadêmico em dezembro de 2023, seguindo a estratégia de busca geral. Esta etapa foi realizada de forma independente por dois pesquisadores, com o objetivo de identificar estudos adicionais que pudessem não ter sido capturados nas buscas iniciais. A inclusão desta etapa assegura a abrangência e a robustez da revisão ao incorporar potenciais fontes de literatura cinzenta que possam oferecer contribuições significativas ao estudo.

Tabela 2 - Especificações da Estratégia de Busca.

Data Bases	Strategy
PubMed	((Clinical Research AND (Data Governance)) AND (Bioethics) (Scientific Integrity) AND (Clinical Research) AND (Bioethics)
SCiELO	(Clinical Research) AND (Data Accuracy) ((Clinical Research))AND (Scientific Integrity)
Web of Science	((ALL=(Clinical Research)) AND ALL=(Scientific Integrity)) AND ALL=(Investigators)
BVS	(clinical research) AND (Scientific Integrity) AND (Investigators)
Google Scholar	Bioethics AND Data Accuracy AND Scientific Integrity AND Clinical Research AND Investigators
Scopus	(((clinical AND research)) AND (scientific AND integrity)) AND (investigators)

3.4 ETAPA 4. SELEÇÃO DOS ESTUDOS ELEGÍVEIS

O processo de seleção dos estudos foi conduzido em estrita conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo checklist PRISMA-ScR, cujas especificações estão detalhadas na Tabela 3. Além disso, o fluxo do processo de seleção foi meticulosamente mapeado utilizando o gráfico PRISMA-P, proporcionando uma visualização clara e estruturada de cada etapa. Os revisores, comprometidos com a aderência aos mais altos padrões metodológicos, basearam-se integralmente no protocolo previamente registrado, assegurando a rigorosa consistência e transparência em todas as fases da revisão.

Tabela 3 - Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) Checklist.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a scoping review.	Click here to enter text.
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary that includes (as applicable): background, objectives, eligibility criteria, sources of evidence, charting methods, results, and conclusions that relate to the review questions and objectives.	Click here to enter text.
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known. Explain why the review questions/objectives lend themselves to a scoping review approach.	Click here to enter text.
Objectives	4	Provide an explicit statement of the questions and objectives being addressed with reference to their key elements (e.g., population or participants, concepts, and	Click here to enter text.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		context) or other relevant key elements used to conceptualize the review questions and/or objectives.	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate whether a review protocol exists; state if and where it can be accessed (e.g., a Web address); and if available, provide registration information, including the registration number.	Click here to enter text.
Eligibility criteria	6	Specify characteristics of the sources of evidence used as eligibility criteria (e.g., years considered, language, and publication status), and provide a rationale.	Click here to enter text.
Information sources*	7	Describe all information sources in the search (e.g., databases with dates of coverage and contact with authors to identify additional sources), as well as the date the most recent search was executed.	Click here to enter text.
Search	8	Present the full electronic search strategy for at least 1 database, including any limits used, such that it could be repeated.	Click here to enter text.
Selection of sources of evidence†	9	State the process for selecting sources of evidence (i.e., screening and eligibility) included in the scoping review.	Click here to enter text.
Data charting process‡	10	Describe the methods of charting data from the included sources of evidence (e.g., calibrated forms or forms that have been tested by the team before their use, and whether data charting was done independently or in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	Click here to enter text.
Data items	11	List and define all variables for which data were sought and any assumptions and simplifications made.	Click here to enter text.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
Critical appraisal of individual sources of evidence§	12	If done, provide a rationale for conducting a critical appraisal of included sources of evidence; describe the methods used and how this information was used in any data synthesis (if appropriate).	Click here to enter text.
Synthesis of results	13	Describe the methods of handling and summarizing the data that were charted.	Click here to enter text.
RESULTS			
Selection of sources of evidence	14	Give numbers of sources of evidence screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally using a flow diagram.	Click here to enter text.
Characteristics of sources of evidence	15	For each source of evidence, present characteristics for which data were charted and provide the citations.	Click here to enter text.
Critical appraisal within sources of evidence	16	If done, present data on critical appraisal of included sources of evidence (see item 12).	Click here to enter text.
Results of individual sources of evidence	17	For each included source of evidence, present the relevant data that were charted that relate to the review questions and objectives.	Click here to enter text.
Synthesis of results	18	Summarize and/or present the charting results as they relate to the review questions and objectives.	Click here to enter text.
DISCUSSION			
Summary of evidence	19	Summarize the main results (including an overview of concepts, themes, and types of evidence available), link to the review questions and objectives, and consider the relevance to key groups.	Click here to enter text.
Limitations	20	Discuss the limitations of the scoping review process.	Click here to enter text.
Conclusions	21	Provide a general interpretation of the results with respect to the review questions and objectives,	Click here to enter text.

SECTION	ITEM	PRISMA-ScR CHECKLIST ITEM	REPORTED ON PAGE #
		as well as potential implications and/or next steps.	
FUNDING			
Funding	22	Describe sources of funding for the included sources of evidence, as well as sources of funding for the scoping review. Describe the role of the funders of the scoping review.	Click here to enter text.

JBI = Joanna Briggs Institute; PRISMA-ScR = Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses extension for Scoping Reviews.

* Where *sources of evidence* (see second footnote) are compiled from, such as bibliographic databases, social media platforms, and Web sites.

† A more inclusive/heterogeneous term used to account for the different types of evidence or data sources (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy documents) that may be eligible in a scoping review as opposed to only studies. This is not to be confused with *information sources* (see first footnote).

‡ The frameworks by Arksey and O'Malley (6) and Levac and colleagues (7) and the JBI guidance (4, 5) refer to the process of data extraction in a scoping review as data charting.

§ The process of systematically examining research evidence to assess its validity, results, and relevance before using it to inform a decision. This term is used for items 12 and 19 instead of "risk of bias" (which is more applicable to systematic reviews of interventions) to include and acknowledge the various sources of evidence that may be used in a scoping review (e.g., quantitative and/or qualitative research, expert opinion, and policy document).

3.4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS:

- Estudos que abordem estratégias e metodologias para assegurar a integridade dos dados e a conduta bioética no desenvolvimento de ensaios clínicos;
- Estudos que incluam a participação de sujeitos de ensaios clínicos, investigadores ou outras partes interessadas relevantes;
- Estudos que descrevam detalhadamente os princípios éticos observados durante o desenvolvimento da pesquisa;
- Estudos que empreguem qualquer tipo de metodologia, seja quantitativa, qualitativa, mista ou outras abordagens metodológicas;
- Publicações redigidas em inglês, português ou espanhol.

A busca para identificar estudos elegíveis foi realizada por dois revisores independentes, seguindo rigorosamente o protocolo previamente registrado. A busca inicial foi conduzida em 18 de dezembro de 2023. No caso de qualquer desacordo entre os revisores na seleção dos estudos, um terceiro revisor experiente foi designado para resolver os conflitos e assegurar que todas as decisões fossem baseadas em critérios objetivos e consistentes. Foram considerados elegíveis para inclusão estudos publicados no intervalo de 2018 a 2023, e que estivessem disponíveis nos idiomas especificados (português, espanhol e inglês). Esta abordagem abrangente visa garantir que a revisão incluía uma variedade de perspectivas e dados relevantes, promovendo a robustez e a credibilidade dos resultados obtidos.

3.5 ETAPA 5. EXTRAÇÃO DE DADOS

Para a coleta eletrônica das informações relevantes de cada estudo incluído na revisão, foi utilizado um formulário padronizado de extração de dados. Este processo foi realizado utilizando o software Excel, versão 16.86 (24060916). Cada revisor foi responsável por organizar sistematicamente todos os artigos identificados durante a busca bibliográfica em planilhas desenvolvidas no Excel 2016. Durante a fase de triagem, foram documentados os motivos específicos para a exclusão de cada estudo que não atendia aos critérios de inclusão.

Inicialmente, os revisores procederam à triagem dos registros com base na análise dos títulos e na leitura dos resumos, a fim de identificar os artigos potencialmente elegíveis. Posteriormente, as planilhas de Excel contendo os registros triados por cada revisor foram comparadas meticulosamente, e quaisquer duplicatas identificadas durante esse processo foram removidas. Seguindo essa etapa, os textos completos dos estudos pré-selecionados foram avaliados de forma criteriosa para determinar a pertinência dos dados contidos em relação à questão central da revisão.

Além disso, todos os estudos selecionados foram submetidos a uma avaliação rigorosa da qualidade metodológica, a qual foi conduzida com base no Manual de Revisores do Joanna Briggs Institute (JBI), um guia amplamente reconhecido e validado pelo JBI Methodology Scoping Reviews Group. Esta avaliação foi meticulosamente adaptada para se adequar ao contexto específico dos estudos que tratam de bioética e integridade científica em pesquisa clínica, considerando, entre outros aspectos, os princípios éticos fundamentais que regem a pesquisa envolvendo seres humanos, como o respeito pela dignidade dos participantes, a obtenção do consentimento informado e a avaliação do risco e benefício das intervenções propostas. Os critérios de qualidade foram ajustados para refletir a importância da transparência e da responsabilidade na condução dos estudos, garantindo que as práticas de pesquisa fossem

realizadas de maneira ética e que os dados fossem gerados e apresentados com a máxima integridade. Para assegurar a objetividade e a consistência da avaliação, um terceiro revisor com experiência foi designado para validar a qualidade metodológica dos estudos, proporcionando uma camada adicional de verificação e, conseqüentemente, reforçando a validade das conclusões da revisão (45).

3.5.1 JUSTIFICATIVA DE EXTRAÇÃO DE DADOS

- a) **Distribuição geográfica:** A distribuição geográfica foi considerada essencial para identificar a concentração de publicações relacionadas à bioética, integridade da pesquisa clínica e integridade dos dados. Para tal, foram coletadas informações sobre a área geográfica onde cada estudo foi conduzido, permitindo uma análise regional da produção científica nesses temas.
- b) **Objetivo do estudo:** Foram coletados dados referentes aos objetivos dos estudos que visavam analisar a relevância da proteção dos direitos e da segurança dos participantes de pesquisas, bem como a garantia da integridade dos dados e a promoção de uma cultura de conduta bioética na pesquisa clínica. Adicionalmente, esses estudos enfatizam o papel crucial das agências reguladoras, a importância da formação adequada dos pesquisadores, e o respeito à ética dos participantes, visando manter a confiabilidade e a credibilidade dos protocolos de estudo.
- c) **População e amostra:** Todos os dados relativos às características e à composição das amostras dos participantes foram coletados. Essas informações são fundamentais para a análise do impacto da integridade dos dados em pesquisas clínicas, permitindo uma avaliação detalhada da representatividade e relevância das amostras utilizadas.
- d) **Período do estudo:** Informações sobre a duração dos estudos foram coletadas para proporcionar aos revisores um entendimento mais profundo do contexto em que a pesquisa foi realizada, incluindo os

desafios e as potencialidades enfrentadas pelos participantes, pesquisadores, profissionais de saúde, comitês de ética e agências reguladoras ao longo do tempo.

- e) **Desenho do estudo:** O desenho do estudo foi coletado como parte da avaliação da qualidade metodológica. A análise do desenho está diretamente relacionada às regulamentações específicas que guiaram a pesquisa. Foram também apresentadas diretrizes sobre a integridade dos dados, práticas bioéticas e o papel das agências reguladoras na pesquisa clínica, com vistas a assegurar a conformidade com os padrões nacionais e internacionais.
- f) **Objetivo do estudo:** Os objetivos dos estudos foram classificados como primários ou secundários, permitindo uma distinção clara entre as metas principais e as secundárias, o que facilita a compreensão do foco central de cada pesquisa.
- g) **Políticas de compartilhamento de dados:** Foram incluídos estudos que compararam políticas de compartilhamento de dados existentes com as práticas observadas. Essa análise é essencial para entender a aderência dos estudos às políticas de transparência e compartilhamento de informações, que são cruciais para a integridade da pesquisa científica.
- h) **Conclusão do estudo:** Foram coletados dados sobre as conclusões gerais de cada estudo selecionado, com particular atenção à adesão aos padrões éticos e científicos estabelecidos por agências reguladoras, como a ANVISA, e diretrizes internacionais, como os Requisitos de Boas Práticas Clínicas (GCP) publicados pelo Conselho Internacional de Harmonização de Requisitos Técnicos para Produtos Farmacêuticos para Uso Humano (ICH).
- i) **Principais conclusões relacionadas com a questão da revisão:** A revisão sublinha o papel crítico das agências reguladoras na garantia da conformidade ética e científica dos ensaios clínicos. Destaca a importância de proteger os direitos e a segurança dos participantes,

manter a integridade dos dados, e promover uma conduta ética que avance a pesquisa médica de maneira responsável e eficaz

3.6 ETAPA 6: RESUMO DOS RESULTADOS E RELATÓRIO DO ESTUDO

Os resultados da revisão foram meticulosamente organizados e sintetizados de maneira clara e precisa, proporcionando uma análise descritiva exaustiva das características dos artigos incluídos. Esta análise abrangeu diversos aspectos, incluindo o número de publicações por ano, a distribuição geográfica das pesquisas, e os diferentes tipos de estudos contemplados. Ademais, foram apresentados dados específicos sobre o número total de participantes, entrevistados, e o detalhamento das análises realizadas, contemplando diferentes áreas de investigação e contextos geográficos. Uma análise minuciosa foi conduzida para avaliar a diversidade e a abrangência das investigações relacionadas à ética e à integridade científica, com ênfase nos locais onde as pesquisas foram conduzidas, nos métodos empregados, e nos públicos-alvo envolvidos. A elaboração do relatório incluiu a apresentação destes dados de forma estruturada, garantindo que todos os aspectos relevantes fossem contemplados de maneira abrangente e rigorosa.

RESULTADOS

A revisão de escopo incluiu, de forma abrangente, um total de 25 artigos originais, todos publicados no período compreendido entre os anos de 2018 e 2023 (Figura 1). Estes artigos abordaram, em profundidade, diversos temas vinculados à ética e à integridade na ciência, oferecendo uma visão panorâmica e atualizada sobre o estado da arte neste campo de estudo. Para assegurar a exaustividade e a robustez da pesquisa, foi conduzida uma busca complementar na plataforma Google Scholar, que resultou na identificação e inclusão de três artigos adicionais, os quais corroboraram e ampliaram os achados previamente identificados. Este esforço adicional garantiu uma análise mais completa e rigorosa, permitindo uma compreensão ainda mais detalhada e abrangente dos desafios e avanços relacionados à ética e integridade científica no período analisado.

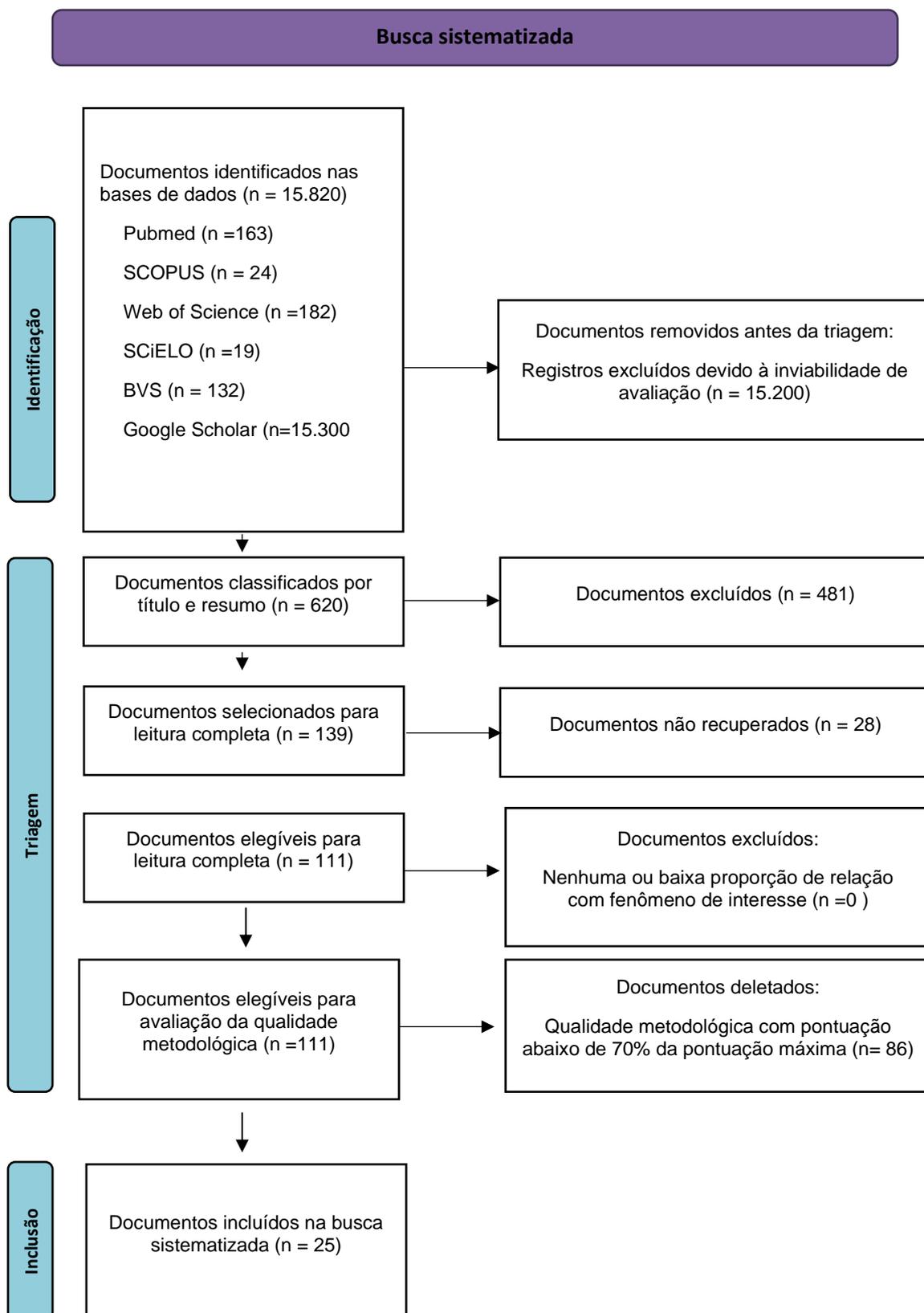


Figura 1 - Fluxograma: Coleta de Dados.

A análise da distribuição temporal das publicações revelou uma tendência crescente no volume de artigos ao longo dos anos, culminando em um pico significativo em 2020, ano em que foram contabilizadas sete publicações (n=7). Este aumento substancial está intimamente associado ao impacto da pandemia de COVID-19, que gerou uma demanda urgente por pesquisas clínicas, especialmente aquelas direcionadas ao desenvolvimento de vacinas, tratamentos e à compreensão da patologia. A Figura 2 ilustra a distribuição dos artigos por ano de publicação, contextualizando essa evolução no cenário científico.

Os anos de 2022 e 2019 também demonstraram um número considerável de publicações, com seis (n=6) e cinco (n=5) artigos, respectivamente, evidenciando a continuidade do interesse por estudos clínicos e uma recuperação gradual da produção científica no período pós-pandemia. Entretanto, os anos de 2021, 2023 e 2018 demonstraram uma diminuição no número de publicações, sendo cada um deles influenciado por fatores distintos.



Figura 2 - Distribuição dos artigos por ano de publicação.

Os estudos analisados foram conduzidos em uma variedade de países, com destaque para os Estados Unidos da América, que lideraram em número de contribuições, totalizando dez artigos (n=10). Observou-se, adicionalmente, uma participação significativa de outras nações, incluindo Canadá (n=2), Países Baixos (n=2), Suíça (n=2), Reino Unido (n=2), Áustria (n=1), Brasil (n=1), França (n=1), Hungria (n=1), Índia (n=1), Singapura (n=1) e Austrália (n=1). Esta distribuição geográfica evidencia a predominância da pesquisa em regiões tradicionalmente associadas a atividades científicas de alta relevância, com uma notável concentração de estudos em países do hemisfério norte. Tal padrão sugere um enfoque acentuado em áreas que dispõem de infraestrutura científica consolidada e de recursos adequados à pesquisa.

A Figura 3 apresenta a distribuição da área geográfica da pesquisa ao longo dos anos de publicação, oferecendo uma visão clara da dispersão geográfica das contribuições ao longo do tempo. Esta análise revela a evolução da localização das pesquisas, destacando as tendências e as mudanças no foco geográfico das investigações ao longo dos anos.

Adicionalmente, a Figura 4 ilustra detalhadamente a distribuição dos tipos de estudos identificados entre os 26 artigos analisados. A distribuição revela que quatorze estudos foram de análise qualitativa, evidenciando uma ênfase na exploração e interpretação detalhada de fenômenos e dados. Sete estudos foram de corte transversal, abordando a avaliação de variáveis em um único ponto no tempo. Dois artigos adotaram um design quase-experimental, fornecendo insights com um nível de controle menos rigoroso em comparação a estudos experimentais. Além disso, a figura também destaca um estudo de série de casos e um estudo de coorte, ambos oferecendo contribuições valiosas, embora menos frequentes, para a compreensão dos fenômenos investigados.

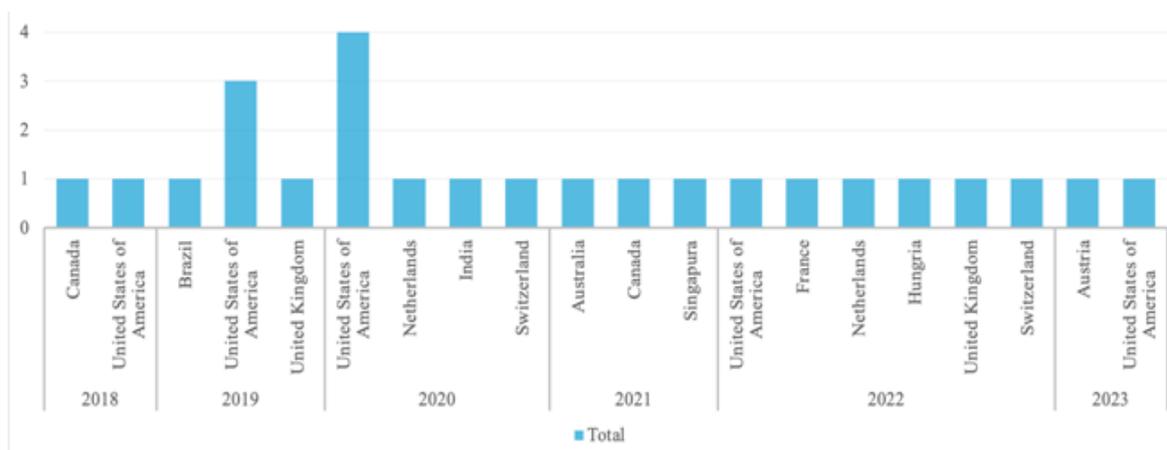


Figura 3 - Distribuição da área geográfica da pesquisa por ano de publicação.

Tipos de Estudos



Figura 4 - Distribuição do tipo de artigos identificados segundo tipo de estudo.

Nos 25 artigos analisados foram coletados dados populacionais e amostras abrangentes que cobrem diversas áreas de pesquisa. Essa abordagem permitiu a construção de uma base de informações extensa e multifacetada, essencial para uma análise aprofundada das diferentes perspectivas estudadas. A avaliação desses artigos seguiu rigorosamente os critérios estabelecidos pela JBI Critical Appraisal Checklist, um método amplamente reconhecido por sua robustez e precisão, conforme descrito nas Tabelas 4 a 8. Essa abordagem metodológica garantiu a manutenção de altos padrões de rigor científico e a confiabilidade das evidências apresentadas, assegurando que as conclusões derivadas sejam sustentadas por uma análise crítica e fundamentada (45).

Tabela 4 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos transversais analíticos.

DOI	Year	1. Were the criteria for inclusion in the sample clearly defined?	2. Were the study subjects and the setting described in detail?	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	4. Were objective, standard criteria used for measurement of the condition?	5. Were confounding factors identified?	6. Were strategies to deal with confounding factors stated?	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	8. Was appropriate statistical analysis used?	Score	%
doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.15209	2022	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	6	75,00%
https://doi.org/10.1007/s11948-022-00382-5	2022	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	7	87,50%
doi: 10.1177/1740774519893301	2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	7	87,50%
doi: 10.1186/s13063-020-04603-9	2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	8	100,00%
doi: 10.1136/bmj.l4217	2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	7	87,50%
doi: 10.1136/bmj.l5221	2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	8	100%
doi: 10.1007/s11948-017-9896-0	2018	Y	S	Y	Y	N	N	Y	Y	6	75,00%

Tabela 5 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para série de casos.

DOI	Year	1. Were patient's demographic characteristics clearly described?	2. Was the patient's history clearly described and presented as a timeline?	3. Was the current clinical condition of the patient on presentation clearly described?	4. Were diagnostic tests or assessment methods and the results clearly described?	5. Was the intervention(s) or treatment procedure (s) clearly described ?	6. Was the post-intervention clinical condition clearly described?	7. Were adverse events (harms) or unanticipated events identified and described?	8. Does the case report provide takeaway lessons?	Score	%
https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110412	2021	N	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	6	75,00%

Tabela 6 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos quase-experimentais (experimentais não randomizados).

DOI	Year	1. Is it clear in the study what is the 'cause' and what is the 'effect' (i.e. there is no confusion about which variable comes first)?	2. Were the participants included in any comparisons similar?	3. Were the participants included in any comparisons receiving similar treatment/care, other than the exposure or intervention of interest?	4. Was there a control group?	5. Were there multiple measurements of the outcome both pre and post the intervention/exposure?	6. Was follow up complete and if not, were differences between groups in terms of their follow up adequately described and analyzed?	7. Were the outcomes of participants included in any comparisons measured in the same way?	8. Were outcomes measured in a reliable way?	9. Was appropriate statistical analysis used?	Score	%
doi: 10.2196/47066	2023	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	7	77,80 %
doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44412	2022	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	Y	7	77,80 %

Tabela 7 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para estudos de coorte.

DOI	Year	1. Were the two groups similar and recruited from the same population?	2. Were the exposures measured similarly to assign people to both exposed and unexposed groups?	3. Was the exposure measured in a valid and reliable way?	4. Were confounding factors identified?	5. Were strategies to deal with confounding factors stated?	6. Were the groups/participants free of the outcome at the start of the study (or at the moment of exposure)?	7. Were the outcomes measured in a valid and reliable way?	8. Was the follow up time reported and sufficient to belong enough for outcomes to occur?	9. Was follow up complete, and if not, were the reasons to loss to follow up described and explored?	10. Were strategies to address incomplete follow up utilized?	11. Was appropriate statistical analysis used?	Score	%
DOI:10.20529/IJME.2020.025	2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	N	Y	8	72,70%

Tabela 8 - Lista de verificação de avaliação crítica do JBI para pesquisa qualitative.

DOI	Year	1. Is there congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology?	2. Is there congruity between the research methodology and the research question or objectives?	3. Is there congruity between the research methodology and the methods used to collect data?	4. Is there congruity between the research methodology and the representation and analysis of data?	5. Is there congruity between the research methodology and the interpretation of results?	6. Is there a statement locating the researcher culturally or theoretically?	7. Is the influence of the researcher on the research, and vice-versa, addressed?	8. Are participants, and their voices, adequately represented?	9. Is the research ethical according to current criteria or, for recent studies, and is there evidence of ethical approval by an appropriate body?	10. Do the conclusions drawn in the research report flow from the analysis, or interpretation, of the data?	Score	%
https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2175999	2023	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	9	90,00%
doi: 10.1136/bmjopen-2021-055208	2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	Y	8	80,00%
doi: 10.1371/journal.pntd.0010121	2022	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	S	7	70,00%
https://doi.org/10.1007/s11948-022-00390-5	2022	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	S	8	80,00%
doi: 10.1371/journal.pone.0255704	2021	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	Y	7	70,00%
https://doi.org/10.1186/s12910-021-00662-y	2021	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	7	70,00%
doi: 10.1007/s43441-020-00129-z	2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	7	70,00%
doi: 10.1016/j.cct.2019.105918	2020	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	N	N	Y	7	70,00%

DOI	Year	1. Is there congruity between the stated philosophical perspective and the research methodology?	2. Is there congruity between the research methodology and the research question or objectives?	3. Is there congruity between the research methodology and the methods used to collect data?	4. Is there congruity between the research methodology and the representation and analysis of data?	5. Is there congruity between the research methodology and the interpretation of results?	6. Is there a statement locating the researcher culturally or theoretically?	7. Is the influence of the researcher on the research, and vice-versa, addressed?	8. Are participants, and their voices, adequately represented?	9. Is the research ethical according to current criteria or, for recent studies, and is there evidence of ethical approval by an appropriate body?	10. Do the conclusions drawn in the research report flow from the analysis, or interpretation, of the data?	Score	%
doi: 10.1371/journal.pone.0241865	2020	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y	10	100,00%
https://doi.org/10.1007/s11948-020-00202-8	2020	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	Y	Y	Y	8	80,00%
doi: 10.1371/journal.pone.0214595	2019	Y	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	N	N	7	70,00%
doi: 10.31744/einstein_journal/2019AE4791	2019	Y	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	7	70,00%
doi: 10.1007/s11948-019-00113-3	2019	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	7	70,00%
https://doi.org/10.1177/104973231877372	2018	Y	Y	Y	Y	Y	N	Y	Y	Y	Y	9	90,00%

A análise dos estudos avaliados, conforme apresentado nas Tabelas 4 a 8, indica uma qualidade metodológica satisfatória em diferentes abordagens de pesquisa. A Tabela 4, dedicada à avaliação de estudos transversais, revela que a maioria dos trabalhos examinados apresentou critérios de inclusão claramente definidos e empregou instrumentos de mensuração considerados válidos e confiáveis para a avaliação dos desfechos.

Na Tabela 5, que abrange um estudo de caso, destaca-se a descrição minuciosa das características demográficas e da história clínica do paciente. A identificação de eventos adversos emerge como um aspecto crucial, contribuindo significativamente para a segurança do paciente e para a avaliação da eficácia do tratamento realizado.

A Tabela 6, que investiga a qualidade metodológica de estudos quase-experimentais, demonstra que a maioria dos estudos incluiu participantes com características semelhantes entre os grupos, além de ter realizado medidas tanto antes quanto após a intervenção. Esse procedimento fortalece a robustez das conclusões obtidas.

A Tabela 7, relacionada a estudos de coorte, revela que os grupos expostos e não expostos apresentaram semelhança em relação a variáveis relevantes, com a exposição sendo medida de forma válida e confiável. O controle de fatores de confusão foi uma prática frequentemente observada, aumentando a credibilidade dos achados.

Por fim, a Tabela 8, que analisa estudos qualitativos, demonstra uma congruência adequada entre a perspectiva filosófica, a questão de pesquisa e a metodologia empregada. A consideração do contexto cultural e a observância rigorosa dos princípios éticos na condução da pesquisa foram aspectos notáveis, refletindo a atenção dada à qualidade e à integridade dos estudos analisados.

Tabela 9 - Distribuição Global de Dados em Pesquisa Clínica por Região e Categoria.

	EUA	Europa	Holanda	Canada	Brasil	Índia	África Subsaariana	Hungria	Reino Unido	Singapura	Suíça	Outros Países	Não Especificado	Total
Pesquisadores	8567	-	1126	-	-	-	46	2557	7	31	39	104	-	12477
Investigadores Principais	65	-	-	-	-	-	-	-	-	25	-	-	-	90
Coordenadores de Estudos	625	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	625
Participantes de Estudos Clínicos	154334	5015	-	134	94	-	-	-	8	-	-	-	-	159590
Documentos	300	73	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	373
Estudos	-	0	-	-	-	193	-	-	-	-	-	-	94	287
Patrocinadores	10	0	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
Periódicos	-	130	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	130
CEP	2598	-	-	-	-	-	-	-	7	-	-	-	-	2605
Stakeholders	-	-	59	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	59
Total	166499	5218	1185	134	94	193	-	-	22	56	-	104	-	

Os estudos conduzidos em diversas localidades oferecem uma visão abrangente da pesquisa clínica global, refletindo sua diversidade e complexidade. Conforme detalhado na Tabela 9, os dados analisados nos 25 artigos supracitados revelam que, nos Estados Unidos, um total de 8.567 pesquisadores estiveram envolvidos, incluindo 65 Investigadores Principais e 625 Coordenadores de Pesquisa. O número de Participantes de Pesquisa Clínica atingiu 154.334, apoiado por 300 documentos e 10 fundadores. Além disso, foram registradas 2.598 pesquisas por Comitês de Ética em Pesquisa (CEPs), resultando em um total geral de 166.499.

Na Europa, embora a região tenha apresentado um total de 5.015 Participantes de Pesquisa Clínica, o número de documentos e periódicos foi de 73 e 130, respectivamente, totalizando 5.218. A Holanda, a Hungria e a Suíça foram relatadas separadamente. A inclusão desses países em categorias distintas pode estar relacionada à sua classificação regional específica ou a diferenças na coleta e apresentação dos dados. Por exemplo, a Suíça pode ser destacada como parte da Europa Ocidental em vez de ser agrupada com a União Europeia, e a coleta de dados para a Holanda e a Hungria pode ter seguido metodologias diferentes das aplicadas ao restante da Europa. Essas decisões visam proporcionar uma visão mais detalhada e precisa das características regionais e das práticas de pesquisa em cada país.

A Holanda apresentou 1.126 pesquisadores e 59 stakeholders, com um total geral de 1.185. Na Hungria, foram registrados 2.557 pesquisadores, resultando em um total geral de 2.557, enquanto a Suíça teve 39 pesquisadores e 2 fundadores, totalizando 39. A ausência de dados adicionais para esses países, como Investigadores Principais, Coordenadores de Pesquisa, Participantes de Pesquisa Clínica, Documentos, Estudos, Periódicos ou CEPs, pode ter contribuído para a decisão de relatá-los separadamente, evitando possíveis sobreposições ou confusões na análise dos dados europeus.

No Canadá, com um total geral de 134, foram registrados dados apenas sobre Participantes de Pesquisa Clínica, sem informações adicionais sobre outros aspectos. No Brasil, foram identificados 94 Participantes de Pesquisa Clínica, com dados limitados sobre outras categorias, resultando em um total geral de 94. Na Índia, o número total de Estudos foi de 193, sem dados adicionais sobre outros aspectos da pesquisa.

Na África Subsariana, foram registrados 46 pesquisadores, sem dados adicionais sobre Investigadores Principais, Coordenadores de Pesquisa, Participantes de Pesquisa Clínica, Documentos, Estudos, Fundadores, Periódicos ou CEPs, totalizando 46. A Hungria contou com 2.557 pesquisadores, mas não foram especificados dados sobre outros aspectos, resultando em um total geral de 2.557. No Reino Unido, foram identificados 7 pesquisadores e 8 Participantes de Pesquisa Clínica, com 7 CEPs, totalizando 22. Informações sobre Investigadores Principais, Coordenadores de Pesquisa, Documentos, Estudos, Fundadores ou Periódicos não foram fornecidas. Em Cingapura, foram registrados 31 pesquisadores e 25 Investigadores Principais, com um total geral de 56, sem dados sobre Coordenadores de Pesquisa, Participantes de Pesquisa Clínica, Documentos, Estudos, Fundadores, Periódicos, CEPs ou Stakeholders.

Na Suíça, foram identificados 39 pesquisadores e 2 fundadores, totalizando 39, com a ausência de dados sobre outros aspectos da pesquisa. Para os Outros Países, foram registrados 104 pesquisadores, sem informações adicionais, totalizando 104. Finalmente, na categoria "Não Especificados", foram contabilizados 94 Estudos, sem dados sobre pesquisadores, Investigadores Principais, Coordenadores de Pesquisa, Participantes de Pesquisa Clínica, Documentos, Fundadores, Periódicos, CEPs ou Stakeholders, com um total geral de 94. A categoria "Não Especificados" refere-se a dados para os quais as informações detalhadas não estavam disponíveis no momento da coleta. Isso pode incluir estudos realizados em países cujos detalhes específicos não foram divulgados ou registrados de forma completa, resultando em uma apresentação geral sem detalhamento adicional.

Esses dados evidenciam a vasta extensão e a variabilidade dos esforços em pesquisa clínica ao redor do mundo, refletindo a necessidade de uma abordagem diversificada e integrada para a pesquisa em diferentes contextos regionais e globais. A diversidade nas práticas e estruturas de pesquisa clínica é clara, e a compreensão dessas variações é essencial para aprimorar a colaboração internacional e a eficácia dos estudos clínicos.

DISCUSSÃO

5.1 PRÁTICAS BIOÉTICAS E OS PRINCÍPIOS DE INTEGRIDADE CIENTÍFICA APLICADOS NA COLETA E GERENCIAMENTO DE DADOS EM PESQUISAS CLÍNICAS

A proteção dos direitos e da segurança dos participantes envolvidos em pesquisas clínicas, juntamente com a preservação da integridade e confiabilidade dos dados gerados, forma a base indispensável para o progresso científico e a melhoria contínua da prática médica. Esse compromisso com a proteção dos participantes da pesquisa não é apenas uma exigência ética, mas também uma obrigação legal fundamentada em um arcabouço regulatório robusto e detalhado. No Brasil, as Resoluções nº 466, de 12 de dezembro de 2012, e nº 510, de 7 de abril de 2016, ambas do Conselho Nacional de Saúde, estabelecem diretrizes essenciais para a proteção dos participantes e para a qualidade dos estudos.

Essas regulamentações são fundamentais para assegurar que a pesquisa clínica não apenas avance o conhecimento científico, mas também proteja os interesses e o bem-estar dos participantes. A Resolução nº 466/2012 destaca a necessidade do consentimento livre e esclarecido dos participantes, reforçando o princípio da autonomia e a importância da informação transparente. A Resolução nº 510/2016 detalha os aspectos éticos das pesquisas nas ciências humanas e sociais, ampliando o escopo da proteção ética no Brasil. As diretrizes das BPC visam garantir a segurança dos participantes e a validade dos dados.

A importância da integridade dos dados é ressaltada por um estudo recente de Rogers et al. (2021), que examinou a integridade dos dados na indústria farmacêutica. O estudo destacou a necessidade de precisão e transparência na condução de ensaios clínicos. A validade dos resultados, que fundamenta decisões clínicas e regulatórias, depende diretamente da confiabilidade dos dados gerados. Sem uma base de dados sólida, as conclusões dos estudos podem ser comprometidas. Nesse contexto, a ANVISA desempenha um papel crucial na supervisão e fiscalização dessas práticas no Brasil (46).

Para sustentar a qualidade e a integridade dos ensaios clínicos, é imprescindível investir de maneira contínua na formação e capacitação dos investigadores. A educação e o treinamento especializado são ferramentas fundamentais para garantir que os profissionais envolvidos em pesquisas estejam devidamente preparados para conduzir os estudos com precisão e rigor. Treinamentos regulares permitem que os investigadores se mantenham atualizados sobre as melhores práticas e regulamentações vigentes, assegurando que a coleta e análise de dados sejam realizadas de forma robusta e transparente. O monitoramento contínuo também é essencial para identificar e corrigir qualquer desvio (47).

Outro aspecto que merece destaque é a consistência na notificação e divulgação dos resultados dos ensaios clínicos. A transparência na comunicação dos achados é crucial para evitar interpretações equivocadas e garantir a integridade da pesquisa. Quando os resultados de um ensaio clínico são reportados de maneira completa e precisa, permitem uma avaliação adequada pela comunidade científica e pelas autoridades regulatórias, contribuindo para decisões mais seguras. Nesse contexto, as agências reguladoras asseguram que os dados sejam apresentados de forma clara e compreensível, garantindo o respeito aos padrões éticos e científicos (48).

Além de sua função de supervisão, as agências reguladoras desempenham um papel central na avaliação, autorização e monitoramento dos protocolos de pesquisa clínica. No Brasil, a ANVISA lidera esses esforços, atuando como guardiã da qualidade e da segurança nas pesquisas realizadas no país. A ANVISA não apenas aprova novos protocolos de pesquisa, mas também realiza um acompanhamento rigoroso de sua execução. Essa vigilância contínua é essencial para garantir que as pesquisas clínicas realizadas no Brasil estejam alinhadas com os padrões internacionais, promovendo a integração do país no cenário global de pesquisa e desenvolvimento farmacêutico.

Por fim, a partilha transparente de dados entre as empresas farmacêuticas e as instituições de pesquisa é vital para fortalecer a confiança na comunidade

científica. A transparência na divulgação dos dados garante que as descobertas sejam replicáveis e que os estudos possam ser avaliados por outros pesquisadores. Essa prática promove não apenas a integridade científica, mas também a ética na pesquisa, ao garantir que os dados sejam usados de maneira responsável. As regulamentações e diretrizes estabelecidas pelas agências reguladoras são essenciais para assegurar a integridade, a ética e a confiabilidade da pesquisa clínica (49).

5.2 A RELAÇÃO ENTRE A BIOÉTICA E A INTEGRIDADE CIENTÍFICA NO CONTEXTO DA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DOS DADOS EM PESQUISAS CLÍNICAS

Preservar a integridade dos dados é uma prerrogativa fundamental para assegurar a confiabilidade e a credibilidade dos estudos médicos. A integridade dos dados, no contexto da pesquisa clínica, refere-se à precisão, completude e consistência dos dados coletados e registrados durante um estudo. A ausência de dados apropriados e de alta qualidade compromete a validade dos estudos clínicos, o que pode levar a conclusões enganosas que afetam diretamente a prática médica e a segurança dos pacientes. A integridade dos dados é crucial não apenas para a geração de conhecimento científico válido, mas também para a aplicação segura e eficaz dos tratamentos e intervenções médicas baseadas nesses dados. Quando os dados são comprometidos, toda a cadeia de evidência científica fica enfraquecida, impactando o progresso científico e a confiança pública na pesquisa médica.

Os principais desafios na salvaguarda da integridade da pesquisa surgem das diversas fontes de viés que podem influenciar desde a seleção dos participantes até a análise estatística final. O viés pode manifestar-se de várias formas, incluindo viés de seleção, onde certos grupos de participantes podem ser preferencialmente incluídos ou excluídos; viés de desempenho, que ocorre quando há falta de uniformidade na condução do estudo; e viés de detecção, que afeta a maneira como os resultados são medidos e avaliados. Além disso, o viés de publicação representa uma preocupação significativa, uma vez que os

resultados devem ser publicados independentemente de serem positivos ou negativos. A omissão de resultados negativos pode distorcer a percepção geral da eficácia de intervenções, contribuindo para uma visão enganosa da realidade científica.

A falta de preparação adequada dos pesquisadores e de suas equipes é um fator crítico que pode resultar em dados falsificados, incompletos ou inconsistentes. Esses problemas podem advir de uma variedade de fatores, como falhas na formação dos pesquisadores, falta de protocolos rigorosos ou erros humanos durante a coleta e análise dos dados, comprometendo assim a validade e a confiança nos resultados obtidos.

Para enfrentar esses desafios e garantir a integridade das informações, são necessárias medidas rigorosas e sistemáticas. É essencial adotar uma abordagem transparente em todas as fases do estudo, com protocolos bem definidos que detalhem procedimentos de coleta, armazenamento e análise de dados. A padronização das práticas de coleta, como o uso de formulários uniformes, minimiza erros e variações. Além disso, é fundamental treinar adequadamente a equipe de pesquisa para garantir a conformidade com os requisitos éticos e metodológicos. Auditorias regulares e revisões contínuas dos dados ajudam a identificar e corrigir problemas antes que comprometam a integridade do estudo. As percepções sobre o clima de integridade da pesquisa nas universidades ressaltam a necessidade de criar um ambiente que promova e valorize a ética e a integridade na condução da pesquisa. Estudos sobre o ambiente de pesquisa nas instituições acadêmicas frequentemente destacam que um clima de integridade é fundamental para a promoção de práticas de pesquisa ética. Instituições que implementam políticas robustas e práticas institucionais que incentivam a conduta ética não apenas garantem a qualidade dos dados, mas também fomentam uma cultura de responsabilidade entre os pesquisadores. Políticas eficazes podem incluir treinamentos regulares sobre ética na pesquisa, mecanismos de denúncia de práticas antiéticas e programas de revisão de pares que garantem a conformidade com os padrões éticos estabelecidos (50).

Outro estudo relevante é o de Evans et al., que analisou as experiências das partes interessadas no apoio à integridade da pesquisa em universidades de três países europeus. Este estudo revela que a promoção da integridade da pesquisa exige uma abordagem colaborativa que envolve não apenas os pesquisadores, mas também as instituições acadêmicas e os financiadores. A colaboração entre esses atores é essencial para o desenvolvimento e a manutenção de práticas de pesquisa éticas. A construção de um compromisso compartilhado com elevados padrões éticos podem incluir a criação de comitês de integridade da pesquisa e a implementação de protocolos de verificação que garantam a adesão às diretrizes éticas (51).

Além disso, a eficácia da auditoria de dados como ferramenta para fortalecer as boas práticas de gestão de dados é um aspecto crucial discutido em vários estudos. A auditoria de dados desempenha um papel fundamental na identificação e prevenção de problemas relacionados à integridade dos dados, como a detecção de inconsistências e a verificação da conformidade com os protocolos estabelecidos. A importância da vigilância contínua é destacada pela necessidade de assegurar que os dados de pesquisa estejam em conformidade com os padrões éticos e regulatórios (52). Comparações entre ensaios clínicos registrados no ClinicalTrials.gov e suas publicações correspondentes também destacam a importância da transparência e da responsabilização na comunicação dos resultados da pesquisa. Esta transparência é essencial para garantir que os resultados sejam comunicados de forma completa e precisa, mantendo a confiança do público e dos colaboradores na pesquisa científica (48).

A ferramenta ALCOA e sua extensão ALCOA+ foram desenvolvidas pela FDA para auxiliar na condução de estudos clínicos patrocinados, mas sua aplicação pode ser benéfica em todas as fases dos estudos. A estrutura básica da ferramenta exige que os dados sejam atribuíveis, garantindo que cada registro de dados possa ser rastreado até uma fonte específica, como um participante do estudo, um equipamento de medição ou um investigador. Este princípio é vital para a rastreabilidade e para a minimização de erros de entrada.

Os dados devem ser legíveis, para assegurar que são registrados de forma clara e compreensível, evitando ambiguidades que possam comprometer a interpretação dos resultados. Devem ser contemporâneos, sendo registrados no momento da coleta para minimizar a perda de informações ou erros de memória. Devem ser originais, assegurando que os dados são registrados pela primeira vez sem alterações ou manipulações indevidas, preservando a autenticidade e a integridade dos registros.

Informações adicionais representadas pelo “+” na ferramenta ALCOA+ devem ser igualmente consideradas. Estes incluem: a precisão, que exige verificações regulares e validação cruzada para garantir que os resultados reflitam com precisão as informações coletadas; a completude, que garante que todos os dados relevantes sejam incluídos e documentados de forma abrangente; a consistência, que é essencial para manter a comparabilidade dos dados ao longo do tempo e entre diferentes conjuntos de dados; o endosse, que requer a revisão e aprovação dos dados por todas as partes envolvidas no estudo; e a auditabilidade, que permite a verificação independente da integridade e conformidade do estudo com padrões éticos e regulatórios. A implementação desses princípios fortalece a credibilidade dos dados e protege os participantes da pesquisa, garantindo a prática ética e responsável.

É importante reconhecer que a aplicação da ferramenta ALCOA+ enfrenta desafios práticos, como atrasos na coleta de dados, falta de documentação fornecida pelos participantes e divergências nos processos de validação. Apesar desses desafios, a utilização da ferramenta pode fortalecer a credibilidade dos dados e proteger os participantes da pesquisa, assegurando que a pesquisa seja conduzida de maneira ética e responsável.

A questão da integridade dos dados na indústria farmacêutica destaca os desafios enfrentados pelo setor para garantir a integridade dos dados e a conformidade regulamentar. A integridade dos dados na indústria farmacêutica é vital para garantir que os resultados dos estudos sejam válidos e possam ser utilizados para a aprovação de novos medicamentos e tratamentos. Este cenário

sublinha a necessidade de regulamentação rigorosa e de práticas de vigilância para assegurar a qualidade e a credibilidade dos dados produzidos. O compromisso com a integridade dos dados é essencial para a confiança do público na indústria farmacêutica e para a segurança dos pacientes (53).

Em suma, a integridade dos dados e a conduta bioética são aspectos cruciais da pesquisa científica que devem ser priorizados em todas as fases do processo investigativo. Criar um ambiente que valorize a ética, a transparência e a responsabilidade é fundamental para garantir a qualidade e a credibilidade da pesquisa científica, e para assegurar que os avanços na ciência médica sejam baseados em dados sólidos e confiáveis. Promover tais práticas é essencial não apenas para o progresso científico, mas também para a proteção e o bem-estar dos pacientes que se beneficiam dos resultados da pesquisa.

5.3 IMPACTO DAS PRÁTICAS BIOÉTICAS E DA INTEGRIDADE CIENTÍFICA NA QUALIDADE DOS DADOS E NOS RESULTADOS DE PESQUISAS CLÍNICAS.

A ausência de dados em relação aos estudos apresentados na Tabela 9 pode ser atribuída a uma série de fatores que refletem as complexidades e desafios inerentes à coleta e divulgação de informações em pesquisa clínica. Em primeiro lugar, a falta de transparência é uma questão significativa; instituições ou patrocinadores de pesquisa podem optar por não divulgar informações completas sobre os estudos realizados, seja por razões de confidencialidade ou pela ausência de uma política clara de transparência. Essa situação pode resultar em uma subnotificação de dados, especialmente em países ou regiões onde a regulamentação é menos rigorosa. Além disso, as dificuldades na coleta de dados constituem um obstáculo relevante. A infraestrutura de saúde e pesquisa, muitas vezes limitada em certas áreas, pode dificultar a obtenção de informações abrangentes e precisas, levando à escassez de dados disponíveis.

Outro aspecto a ser considerado é a limitação nas publicações; muitos estudos não são publicados, seja devido a resultados negativos, dificuldades em obter financiamento ou outros fatores que desencorajam a disseminação das informações. Essa situação cria um viés na visibilidade dos estudos realizados, dificultando a compreensão da real dimensão da pesquisa clínica. As regulamentações que governam a divulgação de informações sobre pesquisa clínica variam significativamente entre os países, o que também pode contribuir para a ausência de dados. Algumas regiões exigem requisitos mais rigorosos de relatório, enquanto outras carecem de normas adequadas, resultando em lacunas na documentação dos estudos. Adicionalmente, a falta de colaboração entre instituições e pesquisadores pode agravar essa situação, levando a um cenário em que os dados não são compartilhados. Esse fator é particularmente relevante em ensaios clínicos multicêntricos, onde a coordenação e a comunicação eficaz são essenciais para garantir a divulgação abrangente de resultados.

É importante ressaltar que as tendências e prioridades em pesquisa clínica podem mudar ao longo do tempo, impactando tanto a quantidade quanto a natureza dos estudos realizados. Essa dinâmica pode resultar em uma diminuição na documentação de estudos em determinados períodos. Diante desses desafios, torna-se fundamental promover a transparência e a disponibilidade de dados em pesquisa clínica, o que requer esforços contínuos para incentivar a divulgação aberta e o registro de estudos. Somente por meio dessas iniciativas será possível mitigar as lacunas de informação e fortalecer a integridade da pesquisa clínica.

Os participantes da pesquisa clínica constituem o alicerce sobre o qual se constrói o conhecimento científico voltado para a promoção da saúde e do bem-estar humano. A relevância dessas contribuições científicas é indissociável da necessidade de garantir que os direitos e a dignidade desses indivíduos sejam rigorosamente protegidos. A bioética, como um campo especializado da ética, foca em questões morais e dilemas que surgem no âmbito das práticas médicas

e biomédicas. Fundamentada em princípios como a autonomia, a beneficência, a não maleficência e a justiça, a bioética exige que todas as interações com os participantes de pesquisas clínicas sejam conduzidas de maneira a respeitar e promover esses valores fundamentais. Assim, o tratamento respeitoso e digno dos participantes não é apenas uma exigência ética, mas um pré-requisito para a legitimidade de qualquer estudo científico.

O monitoramento pós-aprovação (MPA), uma prática destacada no estudo de Cox et al., revela-se essencial para assegurar que os padrões éticos sejam mantidos ao longo de toda a pesquisa. Este estudo sublinha a necessidade de uma vigilância contínua e rigorosa, realizada pelos comitês de ética, como um mecanismo vital para garantir a adesão aos protocolos aprovados e o respeito pelos direitos dos participantes. O MPA atua como uma salvaguarda, oferecendo uma camada adicional de supervisão que pode identificar e corrigir desvios éticos antes que eles causem danos significativos. Assim, a pesquisa de Cox et al. não só valida a importância do monitoramento contínuo, mas também ressalta a responsabilidade compartilhada entre os órgãos reguladores e os pesquisadores em manter altos padrões éticos (54).

O cumprimento estrito dos protocolos aprovados pelos comitês de ética institucionais é apresentado como uma obrigação contínua dos pesquisadores, que não podem se limitar à obtenção da aprovação inicial. Este estudo enfatiza que a conformidade regulatória deve ser mantida durante todo o ciclo de vida da pesquisa, garantindo que as práticas de pesquisa sejam constantemente alinhadas com os mais elevados padrões éticos. A falta de monitoramento e o descumprimento rigoroso dos protocolos estabelecidos podem resultar em sérios desvios éticos, colocando em risco não apenas a validade científica dos estudos, mas também a integridade moral que deve permear toda a condução da pesquisa clínica. Quando os protocolos não são seguidos com a devida atenção, há um aumento significativo da probabilidade de ocorrerem falhas metodológicas, o que pode comprometer os resultados obtidos e, conseqüentemente, a contribuição que o estudo poderia trazer para a ciência e

para a sociedade. Além disso, essas falhas podem prejudicar a confiança dos participantes e da comunidade em geral nas pesquisas clínicas, gerando dúvidas sobre a seriedade e a ética com que os estudos são conduzidos (55).

A Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, juntamente com os Comitês de Ética em Pesquisa e Conselhos Científicos Institucionais, desempenha um papel insubstituível na governança ética das pesquisas clínicas. Esses órgãos, compostos por profissionais das áreas da saúde, do direito, da ciência e representantes da comunidade, são responsáveis pela revisão, aprovação, reprovação e monitoramento contínuo dos protocolos de pesquisa. A composição multidisciplinar desses comitês é fundamental, pois possibilita uma avaliação abrangente e equilibrada das propostas de pesquisa, integrando perspectivas diversas que consideram tanto os aspectos científicos quanto os éticos. Essa abordagem permite que as decisões tomadas reflitam um equilíbrio cuidadoso entre o rigor científico e o respeito pelos direitos dos participantes. Promover uma cultura de integridade ética, contudo, não deve ser uma responsabilidade exclusiva dos órgãos reguladores. É imperativo que esse esforço seja compartilhado por toda a comunidade científica, que deve estar engajada na construção e manutenção de padrões éticos elevados (56).

Além disso, a relevância de uma liderança ética e exemplar nas práticas de gestão laboratorial entre pesquisadores bem-sucedidos não pode ser subestimada. A conformidade com as regulamentações e o rigor científico não dependem apenas de políticas institucionais bem estruturadas; o comportamento dos líderes de pesquisa desempenha um papel crucial na formação da cultura organizacional. Esses líderes têm a capacidade de influenciar diretamente as atitudes e práticas dos membros da equipe, criando um ambiente onde a ética e a integridade são priorizadas. Quando os líderes demonstram um compromisso inabalável com a ética, eles não apenas estabelecem padrões elevados para si mesmos, mas também inspiram suas equipes a seguir esses mesmos princípios. Essa influência positiva contribui para a criação de uma cultura de conformidade e rigor científico, onde cada

membro da equipe se sente responsável por manter altos padrões éticos em todas as etapas da pesquisa. Em última análise, essa liderança não apenas garante a adesão às regulamentações e normas, mas também fortalece a confiança nos resultados produzidos, assegurando que as práticas de pesquisa sejam conduzidas com o máximo de integridade (57).

O Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) deve zelar pelo bem-estar dos participantes ao revisar e monitorar os protocolos, avaliando continuamente riscos, benefícios e direitos envolvidos. A imparcialidade e a independência dos membros são cruciais para garantir que as revisões sigam diretrizes éticas e regulatórias nacionais e internacionais. No entanto, os CEPs enfrentam desafios, como a sobrecarga de trabalho, que gera atrasos na aprovação dos estudos, e a variação na qualificação dos membros, que nem sempre possuem o treinamento adequado. Além disso, o caráter voluntário do trabalho limita a formação adicional, o que pode comprometer a qualidade das revisões e do monitoramento.

5.4 DESAFIOS E AS MELHORES PRÁTICAS PARA ASSEGURAR QUE A BIOÉTICA E A INTEGRIDADE CIENTÍFICA SEJAM MANTIDAS NO DESENVOLVIMENTO DE PROTOCOLOS CLÍNICOS

A análise dos dados apresentados nas Figuras 3 e 4 revela insights significativos sobre a distribuição geográfica e os tipos de estudos realizados. A Figura 3 ilustra a dispersão geográfica das contribuições ao longo dos anos de publicação, destacando as tendências e mudanças no foco geográfico das investigações. Essa evidência reflete uma concentração de pesquisas em regiões tradicionalmente associadas a atividades científicas relevantes, especialmente nos Estados Unidos e em países do hemisfério norte, onde a infraestrutura científica e os recursos para pesquisa são mais robustos. Assim, é possível identificar um padrão que indica uma maior facilidade para a

realização de estudos nessas áreas, em detrimento de regiões com menos suporte científico.

Complementarmente, a Figura 4 detalha a distribuição dos tipos de estudos entre os 26 artigos analisados, evidenciando que quatorze destes se caracterizaram por serem de análise qualitativa. Essa predominância indica uma ênfase na exploração e interpretação minuciosa de fenômenos, proporcionando uma compreensão mais aprofundada dos dados coletados. Os sete estudos de corte transversal e os dois artigos com design quase-experimental também contribuem para essa diversidade metodológica, embora apresentem um nível de controle menos rigoroso em comparação aos estudos experimentais. A inclusão de um estudo de série de casos e um estudo de coorte, embora menos frequente, ressalta a variedade nas abordagens empregadas para investigar os fenômenos em questão, refletindo a complexidade do panorama de pesquisa.

Entretanto, é fundamental considerar a crescente migração de ensaios clínicos de regiões mais desenvolvidas para regiões menos desenvolvidas. Este fenômeno, frequentemente impulsionado pela busca por redução de custos, captação de novos participantes e expansão para novos mercados, levanta questões éticas significativas. A exploração de populações menos acessíveis e a busca por custos mais baixos podem resultar em situações em que os participantes de países em desenvolvimento não possuem o mesmo nível de proteção ou acesso a tratamentos de qualidade equivalente aos de seus pares em regiões mais desenvolvidas. Portanto, torna-se imperativo que as discussões sobre ética em pesquisa clínica incluam considerações sobre justiça social, equidade no acesso a tratamentos e proteção dos direitos dos participantes em contextos caracterizados por desigualdade.

É necessário reconhecer que o sucesso de qualquer estudo clínico está intrinsecamente ligado ao trabalho de uma equipe multidisciplinar, altamente qualificada e devidamente treinada, comprometida com a condução rigorosa e ética dos estudos. Esta equipe, composta por profissionais especializados, desempenha um papel central em todas as etapas da pesquisa clínica, desde o

planejamento inicial até a conclusão do estudo. A complexidade e a responsabilidade envolvidas exigem que esses profissionais possuam não apenas competência técnica, mas também um profundo compromisso com a qualidade dos dados gerados, a integridade dos processos adotados e a observância estrita das normas éticas que regem a pesquisa científica.

Quando se aborda o tema dos estudos clínicos, é comum associá-lo primeiramente ao papel do investigador principal. Este profissional, selecionado com base em suas qualificações, expertise e experiência prévia, é encarregado de liderar cada protocolo de pesquisa. A responsabilidade do investigador principal é de magnitude significativa, pois cabe a ele assegurar que todas as atividades relacionadas à pesquisa sejam conduzidas com o mais alto padrão de qualidade, mantendo a integridade dos dados e observando os preceitos éticos que regem a condução de estudos envolvendo seres humanos. Para cumprir essa exigente missão, o investigador deve formar e liderar uma equipe de pesquisa que não apenas seja tecnicamente competente, mas também capaz de executar suas tarefas com excelência, garantindo assim o êxito do estudo.

Dentro dessa estrutura, a equipe de investigação, muitas vezes referida como coordenação de estudos clínicos, assume um papel de extrema importância. Essa equipe é responsável pela gestão abrangente de todas as fases do estudo, que incluem desde a logística do projeto até o recrutamento e triagem de participantes, assim como a coleta, processamento e análise de amostras e dados. A prática emerge como um dos componentes mais críticos para o aprendizado das Boas Práticas Clínicas (GCP), destacando a importância da observação de colegas e mentores, bem como do treinamento formal. Esses elementos combinados formam a base sobre a qual os coordenadores de pesquisa desenvolvem sua compreensão das GCP, sendo a prática diária e a exposição a diferentes cenários de pesquisa especialmente significativas. A formação como coordenador de investigação clínica e a exposição a diversos tipos de ensaios clínicos são preditores importantes de um conhecimento aprofundado das GCP, ressaltando a relevância da experiência direta em

ambientes de pesquisa para a aquisição de um entendimento sólido das normativas que governam a pesquisa clínica (58).

As percepções dos pesquisadores acerca da distribuição ética da autoria em equipes colaborativas de pesquisa são abordadas, revelando a complexidade inerente a esse processo. Atribuir autoria de forma justa e ética é um desafio que pode variar significativamente conforme o contexto disciplinar, cultural e institucional. O estudo oferece uma análise aprofundada das perspectivas dos próprios pesquisadores sobre essa questão, fornecendo subsídios importantes para a formulação de políticas e diretrizes institucionais que visem promover uma distribuição de autoria equitativa e em conformidade com os princípios éticos que norteiam a pesquisa científica. Essa reflexão é fundamental para o fortalecimento de uma cultura de pesquisa que valorize a transparência e a integridade, elementos essenciais para o avanço do conhecimento científico (59).

Outro aspecto crítico na condução de estudos clínicos é a responsabilidade da equipe de pesquisa em manter um acompanhamento direto e contínuo dos participantes. A manutenção de uma comunicação clara, transparente e regular entre a equipe de pesquisa e os participantes é vital para o sucesso do estudo. Essa proximidade não apenas contribui para a redução de desistências e a minimização de dados faltantes, mas também assegura que eventos adversos sejam prontamente identificados e reportados, permitindo que os participantes tenham suas dúvidas esclarecidas em tempo hábil. O fortalecimento desses laços entre a equipe de pesquisa e os participantes é, portanto, essencial para garantir a robustez e a confiabilidade dos dados coletados, elementos fundamentais para a validade científica do estudo.

A prática de ocultar resultados de ensaios clínicos, especialmente em intervenções de saúde comportamental, por parte dos financiadores, representa um sério risco para a integridade da pesquisa científica. As consequências dessa prática podem ser profundamente prejudiciais, não apenas para o avanço do conhecimento científico, mas também para a confiança do público na pesquisa

clínica. A transparência na divulgação dos resultados é uma exigência ética que deve ser rigorosamente observada, independentemente de pressões externas que possam existir. Garantir que os resultados dos estudos clínicos sejam comunicados de maneira completa e imparcial é fundamental não apenas para a confiabilidade dos dados, mas também para a proteção dos interesses dos participantes da pesquisa e para a manutenção da integridade global da pesquisa científica (60).

5.5 ALÉM DO CONSENTIMENTO INFORMADO: EXPLORANDO DILEMAS ÉTICOS E CONSIDERAÇÕES DOS PARTICIPANTES NA PESQUISA CLÍNICA

Estudos abordam aspectos críticos e multifacetados da participação em ensaios clínicos, destacando a complexidade dos desafios éticos enfrentados por grupos específicos, como mulheres grávidas, e a necessidade premente de uma comunicação clara e honesta sobre os riscos e benefícios envolvidos. A participação voluntária em tais estudos constitui não apenas um requisito ético, mas também um elemento essencial para o progresso da ciência e da medicina. A adesão dos participantes fornece a base para a geração de evidências robustas que informam e aprimoram a prática clínica e as políticas de saúde. O comprometimento dos indivíduos em contribuir para a pesquisa é fundamental para a inovação terapêutica e para a eficácia das intervenções médicas desenvolvidas a partir dos ensaios clínicos. A falta de participação consciente e informada comprometeria significativamente a capacidade de avançar na compreensão e tratamento de doenças, prejudicando o desenvolvimento de novas terapias e práticas clínicas baseadas em evidências sólidas (61,62).

Além disso, a questão da aceitabilidade do financiamento por doadores e patrocinadores em ensaios clínicos sublinha a importância de uma abordagem ética e transparente na gestão de recursos financeiros. É imperativo que as preocupações e opiniões dos participantes sejam consideradas de maneira adequada, garantindo que o processo de financiamento não comprometa a

integridade do estudo ou os direitos dos envolvidos. A gestão ética do financiamento é crucial para assegurar que os recursos sejam utilizados de forma a promover a justiça e a equidade na condução dos ensaios, evitando qualquer possível influência indevida sobre os resultados e mantendo a confiança dos participantes na pesquisa. A transparência na alocação de recursos é essencial para prevenir conflitos de interesse e para garantir que as preocupações dos participantes sejam respeitadas ao longo de todo o processo de pesquisa (58).

O ambiente em que os ensaios clínicos são conduzidos deve ser marcado por princípios éticos e por uma comunicação transparente, conforme evidenciado por diversos estudos. Criar um ambiente onde os participantes se sintam valorizados e protegidos não é apenas uma questão de ética, mas também um fator determinante para o sucesso e a credibilidade da pesquisa. É vital que os direitos e interesses dos participantes sejam considerados e protegidos de maneira rigorosa, equilibrando-os com os interesses dos pesquisadores e das instituições. Um ambiente de pesquisa ético e respeitoso é a base para a confiança dos participantes e para a validação dos resultados obtidos, permitindo que a ciência avance de forma responsável e eficaz (63).

Garantir a qualidade dos ensaios clínicos em contextos de recursos limitados é uma responsabilidade fundamental que recai sobre os investigadores, patrocinadores e monitores. A condução de pesquisas em ambientes com recursos escassos apresenta desafios adicionais, mas não diminui a obrigação de tratar os participantes com o máximo respeito e dignidade. Manter a integridade e a qualidade dos ensaios é crucial, independentemente das limitações financeiras, para assegurar que os resultados sejam confiáveis e possam informar práticas e políticas de saúde eficazes. O compromisso com a qualidade da pesquisa é essencial para a credibilidade dos dados e para a proteção dos participantes, garantindo que as descobertas científicas possam ser aplicadas de maneira benéfica e justa.

No campo da pesquisa comportamental e de big data, a ética assume um papel central devido aos desafios únicos associados ao manuseio de grandes volumes de dados, que são coletados de fontes variadas, como registros eletrônicos de saúde, interações em redes sociais e dados de sensores. Esses conjuntos de dados, além de serem volumosos e complexos, exigem técnicas avançadas para sua análise e interpretação. No entanto, a utilização de big data apresenta desafios éticos significativos, especialmente no que tange à privacidade dos indivíduos cujas informações são utilizadas. A garantia do consentimento informado torna-se um ponto crucial, pois os participantes precisam ser plenamente informados sobre como seus dados serão coletados, armazenados e empregados. A responsabilização dos pesquisadores e das instituições envolvidas é igualmente vital para assegurar que os dados sejam tratados de forma ética e que qualquer potencial abuso ou violação de privacidade seja prontamente corrigido. Para que a pesquisa envolvendo big data seja conduzida de maneira responsável, é necessário enfrentar essas questões éticas de forma direta, assegurando que os direitos dos participantes sejam protegidos e que a integridade dos dados seja mantida. A adoção de padrões éticos elevados não apenas promove a confiança pública na pesquisa, mas também garante que os resultados obtidos possam ser utilizados de forma benéfica e ética, contribuindo para a aplicação responsável dos achados científicos (64).

A divulgação transparente dos resultados das pesquisas é crucial para garantir que os participantes compreendam plenamente o impacto de sua participação na ciência. Fomentar uma cultura de compartilhamento aberto de dados e de comunicação clara dos resultados contribui para aumentar a confiança do público na pesquisa clínica. A transparência na comunicação dos resultados fortalece a credibilidade da ciência e permite que os benefícios das descobertas sejam amplamente reconhecidos e aplicados, promovendo uma maior aceitação e apoio à pesquisa dentro da comunidade científica e na sociedade como um todo (48).

5.6 FORTALECENDO A INTEGRIDADE E QUALIDADE NA PESQUISA CLÍNICA: PRÁTICAS E DESAFIOS

Ao analisar os resultados apresentados na Figura 2, observa-se que o declínio no número de publicações em 2021 pode ser atribuído à consolidação das pesquisas intensamente produzidas em 2020, além dos desafios contínuos impostos pela pandemia, que impactaram negativamente a capacidade de realizar novos estudos. A exaustão das equipes de pesquisa, combinada com a priorização de investigações específicas, também contribuiu para a redução do volume de publicações nesse período. A diminuição observada em 2023 pode ser interpretada como resultado de uma estabilização no campo das pesquisas, refletindo uma urgência diminuída em novas descobertas relacionadas à pandemia e, conseqüentemente, uma concentração mais restrita em temas específicos. Em contraste, o ano de 2018 apresentou um número reduzido de publicações, uma vez que antecedeu a pandemia, refletindo um período caracterizado pela ausência de uma pressão global por pesquisas urgentes e inovadoras.

Historicamente, a produção científica na área de estudos clínicos já evidenciava sinais de crescimento antes da pandemia. Estudos significativos publicados antes de 2020, embora não tenham alcançado o mesmo nível de urgência observado durante a crise sanitária, contribuíram para a formação de um corpo de conhecimento fundamental. Esse corpo de conhecimento, em muitos casos, serviu de alicerce para as pesquisas aceleradas realizadas durante o período pandêmico.

A integridade científica é um pilar essencial para garantir que a pesquisa clínica produza resultados confiáveis e válidos, que podem influenciar diretamente o avanço da medicina e o desenvolvimento de novos tratamentos. Nos últimos anos, a discussão em torno do compartilhamento de dados e da reanálise de ensaios clínicos ganhou destaque como estratégias fundamentais

para fortalecer a integridade e a reprodutibilidade dos resultados de pesquisa. Estudos recentes demonstram que, após a implementação de políticas voltadas à disponibilidade e reprodutibilidade de dados, houve uma melhoria substancial na transparência e acessibilidade das informações em pesquisas publicadas. Essas políticas são cruciais, pois permitem a verificação independente dos resultados, fortalecendo não apenas a confiança na pesquisa publicada, mas também contribuindo para a detecção precoce de possíveis erros ou fraudes (65).

Além do aspecto da transparência dos dados, a aceitação do compartilhamento de dados digitais pelo público emerge como um fator importante para a integridade da pesquisa. Um estudo que investigou as preferências do público em relação ao compartilhamento de dados de saúde digital em diversos países europeus encontrou um apoio geral significativo para essa prática. Contudo, o estudo também evidenciou que a proteção da privacidade e a segurança dos dados pessoais são preocupações centrais para os indivíduos. Esses achados ressaltam a necessidade de desenvolver políticas e práticas que equilibrem o benefício do compartilhamento de dados com a garantia de que a privacidade dos participantes seja rigorosamente mantida. A integração das preocupações e expectativas do público nas políticas de compartilhamento de dados pode aumentar a confiança e a colaboração na pesquisa clínica (66).

A qualidade da condução dos ensaios clínicos é outro aspecto crucial para garantir a integridade dos resultados. Análises recentes das características de design, risco de viés e qualidade da reportagem de ensaios clínicos que apoiaram aprovações de medicamentos contra o câncer destacaram a presença de vários problemas relacionados ao viés e à precisão dos relatórios. Esses problemas indicam uma necessidade urgente de melhorias nos processos de aprovação de medicamentos e na condução dos ensaios clínicos. Melhorar a qualidade dos ensaios clínicos não apenas contribui para a eficácia dos

tratamentos aprovados, mas também assegura que as decisões regulatórias sejam fundamentadas em evidências robustas (67).

Outro desafio importante refere-se à disposição para relatar má conduta na pesquisa, que pode ser influenciada por fatores como o poder e a posição dos pesquisadores. Estudos demonstram que a disposição para denunciar práticas inadequadas muitas vezes está condicionada às relações de poder e ao medo de retaliações, o que pode resultar na falta de relatos sobre má conduta. Para enfrentar esse problema, é essencial estabelecer mecanismos robustos e imparciais que incentivem e protejam os denunciadores, garantindo que as questões de integridade científica sejam tratadas de maneira justa e eficaz (68).

A melhoria contínua da qualidade e eficiência dos ensaios clínicos está intimamente ligada à formação e qualificação dos investigadores e delegados. Treinamentos especializados são fundamentais para garantir que os profissionais envolvidos na condução de ensaios clínicos estejam adequadamente preparados para enfrentar desafios e cumprir normas de boas práticas. A implementação de programas de capacitação contínua pode elevar o padrão dos ensaios clínicos, promover a adesão a práticas recomendadas e garantir que os ensaios sejam conduzidos com máxima precisão e eficácia (69).

Fortalecer a integridade científica e a qualidade dos ensaios clínicos requer uma abordagem multifacetada que inclua a transparência no compartilhamento de dados, a proteção da privacidade dos participantes, a melhoria dos processos de aprovação e condução dos ensaios, a criação de mecanismos de denúncia eficazes e a capacitação contínua dos profissionais. Esses elementos são essenciais para garantir a confiança e a eficácia na pesquisa clínica, assegurando que os avanços científicos sejam baseados em evidências sólidas e bem fundamentadas.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados obtidos, é possível afirmar que os objetivos do presente estudo foram parcialmente alcançados, principalmente em função da limitada disponibilidade de publicações diretamente relacionadas ao foco da pesquisa. O objetivo geral de avaliar a relação entre bioética e integridade científica na qualidade dos dados em pesquisa clínica foi abordado de maneira indireta, mas a escassez de literatura específica sobre essa conexão comprometeu uma análise mais aprofundada. Os resultados, no entanto, fornecem uma visão abrangente sobre a distribuição temporal e geográfica das publicações, a diversidade dos tipos de estudos e as práticas de pesquisa em diferentes regiões, contribuindo para um entendimento mais amplo do cenário global da pesquisa clínica.

Em relação aos objetivos específicos, houveram dificuldades em aprofundar a análise das práticas bioéticas e dos princípios de integridade científica na coleta e gestão de dados devido à falta de estudos detalhados disponíveis na literatura. Embora o estudo tenha abordado essas questões de maneira tangencial, a ausência de material suficiente para uma correlação explícita entre as práticas éticas e a confiabilidade dos dados limitou a avaliação do impacto dessas práticas. Da mesma forma, a identificação dos desafios e melhores práticas para assegurar a manutenção da bioética e da integridade científica nos protocolos clínicos não foi realizada de maneira satisfatória, pois as publicações disponíveis não ofereciam uma base sólida para essa análise.

Portanto, embora o estudo tenha proporcionado uma visão valiosa das tendências e variações na pesquisa clínica global, ele não conseguiu explorar plenamente a relação direta entre bioética, integridade científica e qualidade dos dados, devido à falta de publicações específicas sobre o tema. Para uma análise mais robusta e completa, seria necessário que futuras pesquisas se concentrassem em preencher essa lacuna na literatura, permitindo uma investigação mais detalhada e fundamentada de como as práticas bioéticas e de integridade influenciam diretamente a qualidade dos dados em pesquisas clínicas.

Portanto, a promoção de uma cultura de ética, transparência e qualidade na pesquisa clínica é essencial para garantir avanços significativos na medicina e na ciência. A compreensão das variações na produção científica e nas práticas de pesquisa permite uma visão mais clara sobre a eficácia das abordagens e a necessidade contínua de adaptação e inovação. Em última análise, o fortalecimento da integridade e da qualidade na pesquisa clínica contribui para o progresso contínuo da saúde e do bem-estar humano, refletindo o compromisso com altos padrões científicos e éticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York: Springer; 2015.
2. Kandi V, Vadakedath S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023 Feb 16;15(2):e35077. doi: 10.7759/cureus.35077. PMID: 36938261; PMCID: PMC10023071.
3. Kiani AK, Naureen Z, Pheby D, Henehan G, Brown R, Sieving P, Sykora P, Marks R, Falsini B, Capodicasa N, Miertus S, Lorusso L, Dondossola D, Tartaglia GM, Ergoren MC, Dundar M, Michelini S, Malacarne D, Bonetti G, Donato K, Medori MC, Beccari T, Samaja M, Connelly ST, Martin D, Morresi A, Bacu A, Herbst KL, Kapustin M, Stuppia L, Lumer L, Farronato G, Bertelli M; INTERNATIONAL BIOETHICS STUDY GROUP. Methodology for clinical research. *J Prev Med Hyg*. 2022 Oct 17;63(2 Suppl 3):E267-E278. doi: 10.15167/2421-4248/jpmh2022.63.2S3.2769. PMID: 36479476; PMCID: PMC9710407.
4. Braat S, Lee KJ. Left in the dark: the importance of publicly available clinical trial protocols. *Med J Aust*. 2022 Nov 21;217(10):519-520. doi: 10.5694/mja2.51773. PMID: 36353980.
5. Petry FB. *BEAUCHAMP, TL & CHILDRESS, JF. Principles of Biomedical Ethics*. São Paulo: Loyola Editions; 2002.
6. Ten Have H, Gordijn B, editors. *Handbook of Global Bioethics*. Vol. 4. Springer Netherlands; 2014.
7. National Academy of Sciences, National Academy of Engineering, and Institute of Medicine. *On Being a Scientist: A Guide to Responsible Conduct in Research*. 3rd ed. Washington, D.C.: The National Academies Press; 2009.
8. Steneck NH. *Introduction to the Responsible Conduct of Research*. Washington, D.C.: Office of Research Integrity; 2007.

9. Bartholomew M. James Lind's Treatise of the Scurvy (1753). *Postgrad Med J*. 2002 Nov;78(925):695-6. doi: 10.1136/pmj.78.925.695. PMID: 12496338; PMCID: PMC1742547
10. Riedel S. Edward Jenner and the history of smallpox and vaccination. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2005 Jan;18(1):21-5. doi: 10.1080/08998280.2005.11928028. PMID: 16200144; PMCID: PMC1200696
11. Reverby SM. Sífilis por "exposição normal" e inoculação: um médico da equipe do estudo Tuskegee na Guatemala, 1946-1948. *Rev latinoam psicopatol fundam* [Internet]. 2012 Jun;15(2):323–49. Available from: <https://doi.org/10.1590/S1415-47142012000200008>
12. Gaille, Maria. “Pour un nouveau «Code de Nuremberg » : de quelques enjeux contemporains du consentement”. *medicina/ciências*, vol. 35, nº 8–9, agosto de 2019, p. 603-04. *DOI.org (Crossref)*, <https://doi.org/10.1051/medsci/2019141>.
13. Alosert H, Savery J, Rheume J, Cheeks M, Turner R, Spencer C, S Farid S, Goldrick S. Data integrity within the biopharmaceutical sector in the era of Industry 4.0. *Biotechnol J*. 2022 Jun;17(6):e2100609. doi: 10.1002/biot.202100609. Epub 2022 Apr 7. PMID: 35318814.
14. Charoo NA, Khan MA, Rahman Z. Problemas de integridade de dados na indústria farmacêutica: observações comuns, desafios e estratégias de mitigação. *Int J Pharm*. 2023;631:122503. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122503>
15. Kaebnick GE, Magnus DC, Kao A, Hosseini M, Resnik D, Dubljević V, Rentmeester C, Gordijn B, Cherry MJ. Editors' Statement on the Responsible Use of Generative AI Technologies in Scholarly Journal Publishing. *AJOB Neurosci*. 2023 Oct-Dec;14(4):337-340. doi: 10.1080/21507740.2023.2257181. Epub 2023 Oct 19. Erratum in: *AJOB*

- Neurosci. 2024 Apr-Jun;15(2):i. doi: 10.1080/21507740.2024.2311041. PMID: 37856337; PMCID: PMC11027931.
16. Rao KN, Mair M, Arora RD, Dange P, Nagarkar NM. Misconducts in research and methods to uphold research integrity. *Indian J Cancer*. 2024 Apr 1;61(2):354-359. doi: 10.4103/ijc.ijc_4_23. Epub 2024 Jul 16. PMID: 39016268.
17. Jensen-Doss A, Woodard G, Patel-Syed Z, Ehrenreich-May J, Rosenfield D, Ginsburg GS. External and Internal Validity Considerations in Youth Effectiveness Trials: Lessons Learned from the COMET Study. *J Clin Child Adolesc Psychol*. 2023 Nov-Dec;52(6):735-749. doi: 10.1080/15374416.2023.2272958. Epub 2023 Nov 15. PMID: 37947431; PMCID: PMC10655847.
18. Choi EK, Kim MJ, Lim NK, Park HY. Review of the Registration in the Clinical Research Information Service. *J Korean Med Sci*. 2016 Jan;31(1):1-8. doi: 10.3346/jkms.2016.31.1.1. Epub 2015 Dec 24. PMID: 26770030; PMCID: PMC4712566.
19. Różyńska, Joanna. "Levar a sério o princípio da primazia do ser humano". *Medicina, Saúde e Filosofia*, vol. 24, n.º 4, dezembro de 2021, p. 547-62. DOI.org (Crossref) ,<https://doi.org/10.1007/s11019-021-10043-2>
20. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013 Nov 27;310(20):2191-4. doi: 10.1001/jama.2013.281053. PMID: 24141714.
21. Organização Mundial da Saúde e Conselho de Organizações Internacionais de Ciências Médicas. Diretrizes Éticas Internacionais para Pesquisa Relacionada à Saúde Envolvendo Seres Humanos. CIOMS, 2017.

22. Conferência Internacional sobre Harmonização (ICH). Adendo integrado ao ICH E6(R2): Diretriz para Boas Práticas Clínicas E6(R3). ICH/2021/CTD/9876.
23. Organização Pan-Americana da Saúde. Boas práticas clínicas: Documento das Américas [Internet]. Washington: OMS; 2005 [acesso 2 nov 2016]. 88 p. Disponível: <http://bit.ly/2zJdM0l>
24. Bataglia, Walter, et ai. “Análise comparativa de políticas de regularização de ensaios clínicos”. *Revista Panamericana de Saúde Pública* , vol. 44, janeiro de 2020, pág. e3. *PubMedCentral* ,<https://doi.org/10.26633/RPSP.2020.3>.
25. Chalmers I, Glasziou P. Desperdícios evitáveis na produção e relato de evidências de pesquisa. *Lanceta*. 2014;374(9683):86-89.
26. Associação Médica Mundial. Declaração de Helsínquia – Princípios éticos para a investigação médica envolvendo seres humanos. *JAMA*. 2013;310(20):2191-2194.
27. Alves, Daniela Alves de, e Wanessa Milagres Teixeira. “Ética em pesquisa em ciências sociais: regularização, prática científica e controvérsias”. *Educação e Pesquisa*, v. 46, 2020, pág. e217376. *DOI.org (Crossref)* , <https://doi.org/10.1590/s1678-4634202046217376>
28. Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 205, de 28 de dezembro de 2017. Dispõe sobre os procedimentos para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. *Diário Oficial da União*, 29 dez 2017.
29. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 196, de 10 de outubro de 1996. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. *Diário Oficial da União*. 1996.
30. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012. Aprova diretrizes e normas

- regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Diário Oficial da União. 2012.
31. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 510, de 07 de abril de 2016. Dispõe sobre as normas aplicáveis a pesquisas em Ciências Humanas e Sociais. Diário Oficial da União. 2016.
 32. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 9, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União. 2015.
 33. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução RDC n. 25, de 29 de março de 2021. Dispõe sobre procedimentos extraordinários para a condução de ensaios clínicos decorrentes da pandemia de COVID-19. Diário Oficial da União. 2021.
 34. Brasil. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n. 338, de 13 de setembro de 2021. Dispõe sobre a utilização de dados pessoais em pesquisas científicas. Diário Oficial da União. 2021.
 35. Brasil. Lei n. 14.874, de 2024. Estabelece o marco legal da pesquisa clínica no Brasil e dá outras providências. Diário Oficial da União. 2024.
 36. Cañón M, Buitrago-Gómez Q. The Research Question in Clinical Practice: A Guideline for Its Formulation. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*. 2018 Jul-Sep;47(3):193-200. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rcp.2016.06.004. Epub 2016 Jul 25. PMID: 30017043.
 37. Holliday EG, Weaver N, Barker D, Oldmeadow C. Adapting clinical trials in health research: a guide for clinical researchers. *Med J Aust*. 2023 Jun 5;218(10):451-454. doi: 10.5694/mja2.51936. Epub 2023 May 1. PMID: 37128705.

38. West NX, Claydon NC, Seong J. Clinical research leadership-"A blueprint". *J Dent*. 2019 Aug;87:20-23. doi: 10.1016/j.jdent.2019.05.004. Epub 2019 May 7. PMID: 31075371.
39. Makris UE, Ferrante LE, Mody L. Leadership Lessons: Building and Nurturing a High-Performing Clinical Research Team. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Jul;66(7):1258-1261. doi: 10.1111/jgs.15352. Epub 2018 Apr 23. PMID: 29684244; PMCID: PMC6204209.
40. Fisher, Jill A. "Co-ordinating 'ethical' clinical trials: the role of research coordinators in the contract research industry." *Sociology of health & illness* 28.6 (2006): 678-694.
41. Aromataris E, Munn Z, editores. Manual do Revisor do Instituto Joanna Briggs. 2017. <https://reviewersmanual.joannabriggs.org/>.
42. Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, Moher D, Peters MDJ, Horsley T, Semanas L, Hempel S, Akl EA, Chang C, McGowan J, Stewart L, Hartling L, Aldcroft A, Wilson MG, Garritty C, Lewin S, Godfrey CM, Macdonald MT, Langlois EV, Soares-Weiser K, Moriarty J, Clifford T, Tunçalp Ö, Straus SE. Extensão PRISMA para revisões de escopo (PRISMA-ScR): lista de verificação e explicação. *Ann Interna Médica*. 2 de outubro de 2018;169(7):467-473. doi: 10.7326/M18-0850. Epub 2018, 4 de setembro. PMID: 30178033
- 43.1. Beauchamp, TL e Childress, JF (2013). *Princípios de Ética Biomédica* (7ª ed.). Imprensa da Universidade de Oxford.
44. Institutos Nacionais de Saúde (NIH), "Integridade Científica". Escritório de Política Científica do NIH
45. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, Currie M, Qureshi R, Mattis P, Lisy K, Mu P-F. Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk . In: Aromataris E, Munn Z (Editors). *JBI Manual for Evidence Synthesis*. JBI, 2020. Available from <https://synthesismanual.jbi.global/>).

46. Rogers CA, et al. Data Integrity in the pharmaceutical Industry: Analysis of Inspections and Warning Letters Issued by the Bioresearch Monitoring Program between Fiscal Years 2007–2018. *Ther Innov Regul Sci*. 2020;54(5):1123-1133. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00129-z>.
47. Mozersky JT, et al. How Do Clinical Research Coordinators Learn Good Clinical Practice? The Mixed-Methods Study of Factors That Predict Uptake of Knowledge. *Clin Trials*. 2020;17(2):166-175. <https://doi.org/10.1177/1740774519893301>.
48. Talebi R, et al. Consistency of Trial Reporting between ClinicalTrials.gov and Corresponding Publications: One decade after FDAAA. *Trials*. 2020;21(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04603-9>.
49. Miller J, et al. Sharing of Clinical Trial Data and Results Reporting Practices among Large Pharmaceutical Companies: Cross-Sectional Descriptive Study and Pilot of a Tool to Improve Company Practices. *BMJ*. 2019;366. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4217>.
50. Armond ACV, Kakuk P. Perceptions of Research Integrity Climate in Hungarian Universities: Results from a Survey among Academic Researchers. *Sci Eng Ethics*. 2022;28(4):1-15. <https://doi.org/10.1007/s11948-022-00382-5>.
51. Evans N, et al. Stakeholders' Experiences of Research Integrity Support in Universities: A Qualitative Study in Three European Countries. *Sci Eng Ethics*. 2022;28(5):1-16. <https://doi.org/10.1007/s11948-022-00390-5>.
52. Lau HX, et al. Effectiveness of Data Auditing as a Tool to Reinforce Good Research Data Management (RDM) Practice: A Singapore Study. *BMC Med Ethics*. 2021;22(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12910-021-00662-y>.
53. Rogers CA, Ahearn JD, Bartlett MG. Data Integrity in the Pharmaceutical Industry: Analysis of Inspections and Warning Letters Issued by the

- Bioresearch Monitoring Program Between Fiscal Years 2007-2018. *Ther Innov Regul Sci.* 2020;54(5):1123-1133. <https://doi.org/10.1007/s43441-020-00129-z>.
54. Cox S, et al. Institutional Review Boards and Post-Approval Monitoring (PAM) of Human Research: Content Analysis of Select University (Academic Health Center) Web Pages across the USA. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(3):341-350. <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2175999>.
55. Gajbhiye SV, et al. Assessing Completion Reports for Compliance with Institutional Ethics Committee-Approved Protocols: An Observational Study. *Indian J Med Ethics.* 2020;5(2):119-123. <https://doi.org/10.20529/ijme.2020.025>.
56. English T, et al. Development and Preliminary Validation of a New Measure of Values in Scientific Work. *Sci Eng Ethics.* 2017;23(4):1163-1178. <https://doi.org/10.1007/s11948-017-9896-0>.
57. Previously AL, et al. The Lab Management Practices of “Research Exemplars” That Foster Research Rigor and Regulatory Compliance: A Qualitative Study of Successful Principal Investigators. *PLOS ONE.* 2019;14(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214595>.
58. Shearman K, et al. Acceptability of Donor Funding for Clinical Trials in the UK: A Qualitative Empirical Ethics Study Using Focus Groups to Elicit the Views of Research Patient Public Involvement Group Members, Research Ethics Committee Chairs and Clinical Researchers. *BMJ Open.* 2022;12(6). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-055208>.
59. Smith E, et al. Researchers’ Insights of Ethical Authorship Distribution in Collaborative Research Teams. *Sci Eng Ethics.* 2019;26(4):1995-2022. <https://doi.org/10.1007/s11948-019-00113-3>.
60. McCrabb S, et al. “He Who Pays the Piper Calls the Tune”: Researcher Experiences of Founder Suppression of Health Behavior Intervention Trial

- Findings. PLOS ONE. 2021;16(8).
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0255704>.
61. Ulrich CM, et al. Association of Perceived Benefit or Burden of Research Participation with Participants' Withdrawal from Cancer Clinical Trials. JAMA Netw Open. 2022;5(11).
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.44412>.
62. Wada K, et al. Clinical Research with Pregnant Women: Perspectives of Pregnant Women, Health Care Providers, and Researchers. Qual Health Res. 2018;28(13):2033-2047.
<https://doi.org/10.1177/1049732318776227>.
63. De Pretto-Lazarova A, et al. Defining Clinical Trial Quality from the Perspective of Resource-Limited Settings: A Qualitative Study Based on Interviews with Investigators, Sponsors, and Monitors Conducting Clinical Trials in Sub-Saharan Africa. PLOS Negl Trop Dis. 2022;16(1).
<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0010121>.
64. Favaretto M, De Clercq E, Elger BS, Kim SYH. First Do No Harm: An Exploration of Researchers' Ethics of Conduct in Big Data Behavioral Studies. PLOS ONE. 2020;15(11):e0241865.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7644008/>.doi:10.1371/journal.pone.0241865.
65. Bergeat D, Lurvink M, Veerman H, van Dalen T, Lingsma H. Data Sharing and Reanalyses among Randomized Clinical Trials Published in Surgical Journals before and after Adoption of a Data Availability and Reproducibility Policy. JAMA Netw Open. 2022;5(6):e2215209–e2215209. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.15209. Accessed 18 June 2023.
66. Biasiotto R, Pires I, Michas A, Klazinga N, Panteli D, van Ginneken E. Public Preferences for Digital Health Data Sharing: Discrete Choice Experiment Study in 12 European Countries. J Med Internet Res.

2023;25:e47066.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37995125/>.doi:10.2196/47066.

Accessed 11 Dec. 2023.

67. Fiedorowicz JG, Cruse G, Dorado R. When Is Lack of Scientific Integrity a Reason for Retracting a Paper? A Case Study. *J Psychosom Res.* 2021;144:110412. doi:10.1016/j.jpsychores.2021.110412. Accessed 21 Jan. 2022.
68. Horbach SPJM, Breit E, Mamelund SE. On the Willingness to Report and the Consequences of Reporting Research Misconduct: The Role of Power Relations. *Sci Eng Ethics.* 2020;26(3):2020. doi:10.1007/s11948-020-00202-8.
69. Improving the Quality Conduct and Efficiency of Clinical Trials with Training: Recommendations for Preparedness and Qualification of Investigators and Delegates. *Contemp Clin Trials.* 2020;89:105918. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1551714419306342>. doi:10.1016/j.cct.2019.105918.
70. Naci H, Davis C, Savovic J, Higgins JP, Sterne JA, Gyawali B, et al. Design Characteristics, Risk of Bias, and Reporting of Randomized Controlled Trials Support Approvals of Cancer Drugs by European Medicines Agency, 2014-16: Cross Sectional Analysis. *BMJ.* 2019;l5221. doi:10.1136/bmj.l5221.