



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Mariel Orsi Gameiro

**Impacto da indústria farmacêutica nos ensaios clínicos
que comparam anestesia inalatória versus anestesia
intravenosa: pesquisa sistemática quantitativa**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Anestesiologia.

Orientador(a): Prof.(a). Dr(a) Regina Paolucci El Dib.
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a) Norma Sueli Pinheiro Modolo

**Botucatu
2017**

MARIEL ORSI GAMEIRO

**Impacto da indústria farmacêutica nos ensaios clínicos que
comparam anestesia inalatória versus anestesia intravenosa:
pesquisa sistemática quantitativa**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a)
em Anestesiologia.

Orientador (a): Prof(a). Dr(a) Regina Paolucci El Dib.
Coorientador(a): Prof(a). Dr(a) Norma Sueli Pinheiro Modolo

**Botucatu
2017**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Gameiro, Mariel Orsi.

Impacto da indústria farmacêutica nos ensaios clínicos que comparam anestesia inalatória versus anestesia intravenosa : pesquisa sistemática quantitativa / Mariel Orsi Gameiro. - Botucatu, 2017

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Regina Paolucci El Dib
Coorientador: Norma Sueli Pinheiro Modolo
Capes: 40102130

1. Indústria farmacêutica. 2. Anestesiologia. 3. Anestésicos inalatórios. 4. Anestesia intravenosa. 5. Pesquisa quantitativa. 6. Revisão. 7. Metanálise.

Palavras-chave: Anestesia inalatória; Anestesia intravenosa; Anestesiologia; Indústria farmacêutica; Pesquisa sistemática e metanálise.

DEDICATÓRIA

Ao meu noivo, provedor de amor incondicional, exemplo de paciência, guardião da minha serenidade e protagonista do incentivo para que eu me torne uma pessoa melhor, no plano intelectual e espiritual.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À professora Dr^a. Regina El Dib,

*pela paciência, alegria de ensinar, companheirismo profissional, competência e entusiasmo
pela ciência, minha admiração.*

AGRADECIMENTOS

À Deus, não há ciência sem fé.

Aos meus pais, Mônica e Carlinhos, que me dedicaram amor ilimitado e incondicional, sempre me mostrando e iluminando o árduo caminho da vida, em cada passo, cada decisão, com honestidade, caráter, educação e valores.

À minha amada família, Felipe e Mariana, Alaíde e Gisele, Cláudio e Cris, Fernando, Luiz Cláudio e Cris, alicerce concreto de segurança, sabedoria, e carinho e amor intermináveis, além de serem acompanhantes infalíveis e imprescindíveis das conquistas e percalços da minha vida.

Aos meus sogros, Carlinhos e Sirlei, e toda família, pelo cuidado, amor e carinho dispendido em todos os momentos, me acolhendo sempre como filha.

À minha co-orientadora, Profa. Dra. Norma Pinheiro, pelo acolhimento e instrução.

Aos meus grandes amigos, exemplos de companheirismo e amizade verdadeira, caminhando comigo desde a infância, e compartilhando os melhores e piores momentos.

“Não hajais medo a que a sorte vos ludibrie. Mais pode que os seus azares a constância, a coragem e a virtude.”

Rui Barbosa

RESUMO

Introdução: Pesquisas científicas sempre foram essenciais ao desenvolvimento da medicina no decorrer da história da humanidade, considerando seu caráter investigador e inovador para diversos tratamentos das doenças existentes. Juntamente ao crescimento da produção científica mundial estão as indústrias farmacêuticas, que atualmente, configuram-se grandes protagonistas financeiras, principalmente de ensaios clínicos na área da saúde. Contudo, é necessário analisar cuidadosamente a condução desses estudos, pois muitas vezes o interesse econômico e capitalista se sobrepõe à ética, podendo apresentar resultados tendenciosos e favoráveis a determinado medicamento fabricado pela indústria patrocinadora. Nesse sentido, ao longo da história mundial, alguns estudos patrocinados foram questionados quanto aos métodos utilizados pelos pesquisadores, e principalmente quanto aos resultados obtidos, detectando-se uma quantidade impressionante de estudos fraudulentos publicados em revistas médicas de alto impacto.

Objetivo: Avaliar se há impacto da indústria farmacêutica nos resultados de ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea.

Métodos: Pesquisa sistemática quantitativa de ensaios clínicos randomizados (ECRs) que avaliaram a eficácia e segurança da anestesia intravenosa (e.g. propofol, fentanil) quando comparada a anestesia inalatória (e.g. sevoflurano, isoflurano, desflurano) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea. Os estudos foram obtidos das seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed, EMBASE, LILACS e CENTRAL. A data da última busca foi em 02 de Março de 2016. Dois revisores independentemente selecionaram os estudos, extraíram os dados dos mesmos e, avaliaram o risco de viés dos estudos incluídos. Além disso, os estudos foram divididos em dois grupos: estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e, estudos não patrocinados pela indústria.

Resultados: 12 estudos com um total de 1.845 pacientes foram incluídos, sendo seis estudos (n= 1.209 pacientes) patrocinados por indústrias farmacêuticas e seis estudos (n= 640 pacientes) não patrocinados por indústrias. Em relação a avaliação do risco de viés, a maioria dos estudos foi dividido uniformemente entre baixo risco de viés e risco incerto de viés, independentemente se patrocinados ou não por indústrias farmacêuticas. Metanálise com quatro ECRs sugere uma redução do risco de mortalidade com o uso da anestesia inalatória quando comparada ao anestésico intravenoso no grupo dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas [Risco

relativo (RR) 0.45, 95% intervalo de confiança (IC) 0.23 à 0.89; $I^2 = 2\%$; $p=0.02$; quatro estudos, $n = 927$ pacientes]. Entretanto, na metanálise considerando os estudos não patrocinados pela indústria, não houve diferença estatisticamente significativa entre o uso da anestesia inalatória quando comparada à anestesia intravenosa em relação ao risco de mortalidade (0.21 RR, 95% IC 0.01 à 4.24; $I^2 =$ não aplicado; $p=0.31$; três estudos, $n = 493$ pacientes). Resultados apresentaram-se semelhantes em relação ao uso de inotrópicos, ou seja, embora ambas metanálises considerando os estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas (RR 0.71, 95% IC 0.48 à 1.06; $I^2 = 27\%$; $p = 0.09$; três estudos, $n = 382$ pacientes) e os estudos não patrocinados pela indústria (RR 0.77, IC 95% 0.47 à 1.26; $I^2 = 74\%$; $p=0.30$; seis estudos, $n = 615$ pacientes) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre o uso da anestesia inalatória quando comparada ao da intravenosa, houve uma maior redução de risco no grupo inalatório sobre o uso de inotrópicos nos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas (29%) quando comparado aos estudos não patrocinados pela indústria (23%).

Conclusões: Essa pesquisa demonstrou uma tendenciosidade na estimativa da magnitude dos efeitos em ensaios clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas quando comparados aos estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas sobre a eficácia e segurança da anestesia inalatória versus a intravenosa em relação à mortalidade e ao uso de inotrópicos em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea. Entretanto, nós não podemos descartar a possibilidade de viés devido ao número discrepante de pacientes nos estudos incluídos entre os dois grupos avaliados (i.e. estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e estudos não patrocinados pela indústria), além dos achados dessa revisão serem limitados à apenas uma questão clínica na área da Anestesiologia; outras áreas da saúde devem ser exploradas.

Palavras-chave: indústria farmacêutica; Anestesiologia; anestesia inalatória; anestesia intravenosa; pesquisa sistemática; metanálise.

ABSTRACT

Introduction: Scientific research have always been essential to the development of medicine in the course of human history, considering its researcher and innovative character for various treatments of existing disease. Along with the growth of world scientific production are pharmaceutical companies that currently make up to major financial players, particularly clinical trials in health. However, it is necessary to carefully examine the conduct of these studies because often the capitalist economic and interest overrides the ethical and may have biased results and favorable to certain medication manufactured by sponsoring industry. In this sense, throughout world history, some sponsored studies were questioned about the methods used by the researchers, and especially about the results, detecting an impressive amount of fraudulent studies published in medical journals of high impact.

Objective: To evaluate whether there is an impact of the pharmaceutical industry on the results of randomized clinical trials comparing the efficacy and safety of the use of inhalational anesthesia versus intravenous anesthesia in cardiopulmonary bypass and intracorporeal circulation.

Methods: Quantitative systematic search of randomized controlled trials (RCTs) evaluating the efficacy and safety of intravenous anesthesia (eg propofol, fentanyl) when compared to inhalation anesthesia (eg sevoflurane, isoflurane, desflurane) in patients undergoing coronary artery bypass grafting or without cardiopulmonary bypass. The studies were obtained from the following electronic databases: PubMed, EMBASE, LILACS and CENTRAL. The date of last search was March 02, 2016. Two reviewers independently selected studies, extracted data from them and assessed the risk of bias of the included studies. Moreover, studies were divided into two groups: studies sponsored by pharmaceutical industries and industry-sponsored trials do not.

Results: 12 studies with a total of 1,845 participants were included, six studies (n = 1,209 patients) sponsored by pharmaceutical companies and six studies (n = 640 patients) not sponsored by industries. Regarding the assessment of risk of bias, most of the studies were divided evenly between low risk of bias and uncertain risk of bias, whether sponsored or not by pharmaceutical companies. Meta-analysis of four RCTs suggests a reduction in mortality risk with the use of inhalational anesthesia when compared to intravenous anesthetic in the group of the studies sponsored by pharmaceutical industries [relative risk (RR) 0.45, 95% confidence interval (CI) 0.23 to 0.89; I² = 2%; P = 0.02; four studies, n = 927 patients]. However, the meta-analysis considering the studies not sponsored by industry, there was no statistically significant

difference between the use of inhalational anesthesia when compared to intravenous anesthesia on the risk of mortality (0.21 RR, 95% CI 0.01 to 4.24; I² = not applied; p = 0.31; three studies, n = 493 patients). Results were similar regarding the use of inotropic agents, that is, although both meta-analyses considering the studies sponsored by pharmaceutical companies (RR 0.71, 95% CI 0.48 to 1.06; I² = 27%, p = 0.09; three studies, n = 382 patients) and studies not sponsored by industry (RR 0.77, 95% CI 0.47 to 1.26; I² = 74%, p = 0.30; six studies, n = 615 patients) showed no statistically significant differences between the use of inhalational anesthesia when compared to intravenous, there was a greater risk reduction in inhalational group on the use of inotropic agents in studies sponsored by pharmaceutical companies (29%) when compared to studies not sponsored by industry (23%).

Conclusions: This study demonstrated a bias in the estimate of the magnitude of the effects in clinical trials sponsored by pharmaceutical companies when compared to studies not sponsored by pharmaceutical companies on the efficacy and safety of inhaled anesthesia versus intravenous regarding mortality and the use of inotropic agents in patients undergoing coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. However, we can not rule out the possibility of bias due to discrepant number of patients in the studies included between the two groups (ie studies sponsored by pharmaceutical and studies not industry-sponsored), and the findings of this review are limited to just a matter clinic in Anesthesiology; other health areas should be explored.

Keywords: pharmaceutical industry; Anesthesiology; inhalational anesthesia; intravenous anesthesia; systematic research; meta-analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Fluxograma da pesquisa sistemática quantitativo.	33
Figura 2.	Análise do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias.	44
Figura 3.	Metanálise dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho mortalidade. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas.	46
Figura 4.	Metanálise geral dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho mortalidade.....	48
Figura 5.	Metanálise dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho uso de inotrópicos. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas.....	50
Figura 6.	Metanálise geral dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho uso de inotrópicos.....	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estratégia de busca.	27
Tabela 2. Características dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas em relação à fonte financiadora, número de participantes, idade, critérios de inclusão e exclusão e, seguimento.	36
Tabela 3. Características dos estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas em relação à fonte financiadora, número de participantes, idade, critérios de inclusão e exclusão e, seguimento.	38
Tabela 4. Tipo de financiamento dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e seus respectivos medicamentos produzidos.	42

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Revisão sistemática e metanálise	15
1.2	Ensaio clínico randomizado	16
1.3	Fraude nas pesquisas patrocinadas por indústrias farmacêuticas.....	17
1.3.1	Perspectiva mundial geral.....	17
1.3.2	Perspectiva no Brasil	20
1.3.3	Perspectiva na área de Anestesiologia	20
1.3.4	Conceitos e abordagens da anestesia inalatória e intravenosa na cirurgia cardíaca.....	21
2	OBJETIVO.....	23
2.1	Pergunta da pesquisa	23
2.2	Hipótese nula- H_0	23
2.3	Hipótese alternativa - H_1	23
3	MÉTODOS.....	24
3.1	Tipo de estudo	24
3.2	Local.....	24
3.3	Tamanho da amostra	24
3.4	Critérios de inclusão	24
3.4.1	Tipos de estudos incluídos	24
3.4.2	Tipos de participantes	25
3.4.3	Tipos de intervenções.....	25
3.4.4	Tipo de desfechos avaliados.....	25
3.4.5	Tipo de fontes financiadoras	26
3.5	Métodos de busca para identificação dos estudos.....	27
3.5.1	Pesquisas em bases de dados eletrônicas	27
3.5.2	Buscando outros recursos.....	27
3.6	Coleta de dados e análise	28
3.6.1	Seleção dos estudos	28
3.6.2	Extração de dados.....	28
3.7	Avaliação do risco de viés de estudos incluídos.....	29
3.8	Medidas do efeito do tratamento	30
3.8.1	Desfechos dicotômicos	30
3.8.2	Desfechos contínuos	30
3.8.3	Avaliação da heterogeneidade.....	30
3.8.4	Análise de subgrupo	31

4	RESULTADOS	32
4.1	Descrição dos estudos incluídos	32
4.1.1	Seleção dos estudos	32
4.1.2	Características dos estudos incluídos	34
4.1.2.1	Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas	34
4.1.2.2	Estudos não patrocinados por indústrias	34
4.1.3	Tipo de financiamento e especificação do medicamento produzido pela indústria farmacêutica	41
4.1.4	Risco de viés avaliação	43
4.1.4.1	Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas	43
4.1.4.2	Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas	43
4.2	Metanálises	45
4.2.1	Mortalidade – análise de subgrupo	45
4.2.2	Mortalidade – metanálise geral	47
4.2.3	Uso de inotrópicos – análise de subgrupo	49
4.2.4	Uso de inotrópicos – metanálise geral	51
5	DISCUSSÃO	53
5.1	Principais conclusões	53
5.2	Pontos fortes do estudo	54
5.3	Limitações	54
5.4	Relação com estudos anteriores	55
5.5	Implicações	56
5.6	Transcendência dos conceitos da Medicina Baseada em Evidências para o Direito	57
6	CONCLUSÃO	59
	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO	67
	Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – UNESP	67
	Anexo 2. Planilha dos estudos incluídos separados em três grupos	68
	Anexo 3. Planilha sobre o desfecho mortalidade	69
	Anexo 4. Planilha sobre o desfecho uso de inotrópicos	70

1 INTRODUÇÃO

Pesquisas científicas são o combustível da prática clínica em qualquer área da saúde, ou seja, é por meio delas que os profissionais embasam suas decisões para a aplicabilidade na prática clínica. É isso que a Medicina Baseada em Evidências (MBE) se propõe a fazer utilizando provas científicas existentes e disponíveis no momento, com boa validade interna e externa, para a aplicação de seus resultados na prática clínica (Castro, 1998; El Dib, 2011).

Existem diversos desenhos de estudo que respondem as questões específicas na área da saúde. Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) são estudos primários que respondem a questões de tratamento e prevenção, bem como, sobre a sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos. São considerados nível II de evidências, pois possuem um grupo-controle, são prospectivos, apresentam o processo de randomização (i.e., sorteio dos participantes) e o mascaramento dos investigadores, pacientes e avaliadores dos desfechos (Chow & Liu, 2004; Hulley et al, 2008; Meinert, 1986).

Portanto, um ensaio clínico com boa validade interna (i.e., metodologia adequada) deverá apresentar resultados confiáveis e precisos. Nesse sentido, a magnitude do efeito de um tratamento deverá corresponder de forma verdadeira a real eficácia ou efetividade do tratamento em investigação.

As indústrias farmacêuticas representam um papel fundamental na realização dos ensaios clínicos, configurando-se grandes protagonistas financeiras tendo em vista que grande parte destes estudos são financiados pelas mesmas. Contudo, é necessário analisar cuidadosamente a condução desses estudos, pois muitas vezes, o interesse econômico e capitalista se sobrepõe à ética, podendo apresentar resultados tendenciosos e favoráveis a determinado medicamento fabricado pela própria indústria patrocinadora.

Há evidências na literatura de que as pesquisas realizadas com financiamento de indústrias farmacêuticas apresentam maior proporção de resultados favoráveis do que aquelas patrocinadas por instituições independentes, sem fins lucrativos, como por exemplo, patrocinadas pelo próprio investigador, universidades, ou agências de fomento (Jang et al, 2011; Jagsi et al, 2009; Kesselheim et al, 2012).

Ao longo da história mundial, alguns estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas foram questionados quanto aos métodos utilizados e resultados obtidos, detectando-se assim uma quantidade impressionante de estudos fraudulentos publicados em revistas médicas de alto impacto.

Portanto, o presente estudo realizou uma pesquisa sistemática para avaliar se há tendenciosidade na estimativa da magnitude dos efeitos em ensaios clínicos da área de Anestesiologia patrocinados por indústrias farmacêuticas quando comparados aos estudos não patrocinados pela indústria, por meio de ECRs que avaliaram a eficácia e segurança da anestesia intravenosa (e.g. propofol, fentanil) quando comparada a anestesia inalatória (e.g. sevoflurano, isoflurano, desflurano) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea.

1.1 Revisão sistemática e metanálise

Como a quantidade de informações disponíveis na área da saúde é enorme e crescente, o profissional tem necessidade de transformá-las em conhecimento e utilizá-las quando possível em sua prática clínica. Para que isso ocorra, é preciso reunir, organizar e avaliar criticamente as informações existentes.

A revisão sistemática (RS) da literatura é um tipo de estudo secundário que tem por objetivo reunir estudos primários (e.g. ensaios clínicos, estudos coortes, estudos de acurácia) semelhantes, publicados ou não, avaliando-os criticamente em sua metodologia com intuito de responder a uma mesma questão clínica (Mulrow et al, 1994). Possui metodologia reprodutível, consistente e confiável, sendo uma atividade científica fundamental. Por meio da exploração crítica, avaliação e síntese, a RS separa o insignificante ou redundante na literatura médica dos estudos relevantes e críticos que merecem tomar parte de nossas discussões (Mulrow et al, 1994; Mulrow, 1997). Esse desenho de estudo, que é firmemente fundamentado em várias premissas, reduz a quantidade de informação pela qualidade das mesmas. Além disso, integra a informação provendo dados para a produção de decisão mais racional (Mulrow et al, 1994)

As revisões sistemáticas (RSs) podem ser ferramenta útil, porque resumem objetivamente grande quantidade de informações, além de identificarem lacunas na pesquisa clínica para a realização de novos estudos e intervenções de benefício ou malefício comparativamente ao grupo controle (Bero & Jadad, 1997). Os profissionais clínicos utilizam a RS para se manterem bem informados em determinados assuntos da área médica; os pesquisadores usufruem dela para identificar, justificar e formular mais hipóteses; os administradores da saúde usam as RSs para formular diretrizes e legislação quanto ao uso de teste diagnóstico e estratégias de tratamento e prevenção (Mulrow, 1997). E, por fim, os consumidores baseiam suas decisões nas evidências existentes em uma RS para reduzirem seus riscos relacionados à saúde (Mulrow, 1997).

Uma RS corretamente elaborada resume de forma concisa e transparente as evidências provindas de estudos primários pertinentes a um determinado tópico de interesse e evita duplicação de esforços (Cook et al, 1997). A metanálise é apenas uma análise estatística que integra resultados de vários estudos independentes, sendo considerados "combinados". Metanálises bem conduzidas e formuladas permitem um resultado estimado mais preciso quando comparadas às revisões qualitativas, explicando também heterogeneidades entre os resultados de estudos individuais (Egger et al, 1997). As metanálises podem aumentar o poder estatístico e a precisão da estimativa do efeito de um determinado tratamento, melhorando a confiança nos resultados.

1.2 Ensaios clínicos randomizados

O ensaio clínico randomizado (ECR) é uma ferramenta poderosa e revolucionária da pesquisa científica. É considerado um estudo cujos participantes são alocados aleatoriamente para receber uma das várias intervenções clínicas. Os ECRs são experimentais, porque os investigadores podem influenciar no número e no tipo das intervenções, bem como na rotina, duração e dose de uma intervenção. (Jadad, 1998).

Os ensaios clínicos randomizados (ECRs) são estudos primários e provêm o mais valioso método de comparações entre intervenções na área da saúde, oferecendo informações consistentes para a prática clínica. Os clínicos e consumidores deveriam tomar suas decisões baseadas em estudos bem desenhados, bem como em RSs (Bero & Jadad, 1997). De fato, os ECRs são o "combustível" essencial para a RS fornecer conclusões consistentes para a prática clínica.

Os ensaios clínicos demandam vários recursos para serem conduzidos e o financiamento em pesquisas científicas é assunto polêmico, uma vez que envolve os interesses dos fabricantes e patrocinadores de diversas pesquisas, principalmente relacionadas à indústria farmacêutica.

Na revisão sistemática que incluiu 30 estudos sobre financiamento demonstrou que as pesquisas financiadas por indústrias farmacêuticas possuíam quatro vezes mais chances de apresentar resultados a favor da fonte de financiamento, como as indústrias farmacêuticas (Lexchin et al, 2003).

Em outra pesquisa realizada com os ECRs indexados no PubMed, a fonte de financiamento foi relatada por apenas 66% das 519 intervenções examinadas (Chan & Altman, 2005).

Outro estudo enfatizou que o nível de participação de um financiador e sua influência sobre a concepção, análise e interpretação de um ensaio clínico pode variar, dessa forma, é importante que os autores descrevam detalhadamente o papel dos financiadores e também se não tiveram nenhuma participação (Ross et al, 2008).

1.3 Fraude nas pesquisas patrocinadas por indústrias farmacêuticas

1.3.1 Perspectiva mundial geral

Há tempos a medicina tem apresentado alguns casos relacionados a fraudes nas pesquisas acadêmicas, principalmente nas quais há patrocínio de indústrias farmacêuticas. Tais fraudes impactam de forma negativa e direta na sociedade, porque as publicações desses estudos obviamente demonstram grande irresponsabilidade com a vida do ser humano.

Um exemplo impactante foi em Auschwitz, na Polônia, durante a Segunda Guerra Mundial, a companhia farmacêutica alemã Bayer, então parte da empresa *Interessen Gemeinschaft Farben* (IG Farben), usou prisioneiros não só como escravos para trabalhos forçados em suas fábricas, mas também como cobaias para teste de medicamentos, muitas vezes, com resultados fatais. (Nogueira, 2015)

Um dos casos que impulsionou a necessidade de maior controle foi o episódio da talidomida, substância originalmente desenvolvida na Alemanha Ocidental pela indústria farmacêutica *Chemie Grunenthal* que entrou no mercado local em 1957, prescrita como medicamento sedativo, anti-inflamatório e hipnótico, e se tornou um enorme desastre na Europa. Comercializada em massa para gestantes, especialmente para insônia, a droga produzia teratogênese, como má-formações, restrição de crescimento ou retardo mental em fetos. Mais de 10 mil crianças em 46 países foram afetadas e aproximadamente metade delas sobreviveram. (Nogueira, 2015)

O medicamento Vioxx é outro caso de fraude científica, fabricado pela Merck e lançado em 1999, como anti-inflamatório, se tornou campeão de vendas no mundo todo. Um ano após seu lançamento houve relatos preocupados de médicos que associavam o uso do medicamento ao risco aumentado de doença cardíaca. (Nogueira, 2015)

Outro grande estudo promovido pela própria Merck, denominado Vigor, revelou aumento de 100% no risco de ataques cardíacos, no entanto, foi maquiado em sua apresentação ao público. Os pesquisadores que tentaram expor seus malefícios, foram perseguidos de forma implacável pela companhia: suas instituições de origem ameaçadas com corte de verbas de

pesquisa, em troca do silêncio Tudo isso foi devidamente documentado e aflorou durante os inevitáveis processos judiciais que apareceram por conta das mortes causadas pela droga – estimadas pela FDA (*Food and Drug Administration*) em 2004, quando o medicamento foi retirado de circulação, estimado em 38 mil unidades. A Merck dispendeu aproximadamente US\$ 5 bilhões para pagamentos de indenizações só nos Estados Unidos (Nogueira, 2015).

Em 2004, outro caso surgiu envolvendo a empresa GlaxoSmithKline, que admitiu ter omitido provas sobre o antidepressivo Paxil que era ineficaz e prejudicial às crianças e pagou US\$ 2,5 milhões de indenização. Também se comprometeu a liberar resumos de todos os ensaios clínicos concluídos. O fato mais relevante neste caso foi a revelação da deliberada e sistemática prática de se suprimir resultados desfavoráveis da investigação sobre os efeitos das medicações. (Nogueira, 2015)

Em 2007, o jornal *the New York Times* publicou depoimento do médico Daniel Carlat, psiquiatra e professor da Universidade de Boston, contando sua experiência como garoto-propaganda de laboratório. Em 2001, ele recebeu proposta da Wyeth, uma das dez maiores indústrias farmacêuticas do mundo, ganhando US\$ 750 por apresentação, para discutir com médicos de sua cidade o efeito do Effexor XR, um novo antidepressivo. Como havia prescrito o medicamento para alguns pacientes, sua avaliação era que apresentava efeito semelhante aos outros da mesma categoria. Em troca recebeu treinamento, participou de viagens, jantares entre outros benefícios gratuitos. Aumentou em 20% sua renda anual divulgando o medicamento para médicos em clínicas e hospitais, omitindo dados de pesquisa que revelavam alta incidência de hipertensão em pessoas tratadas com a droga (Carlat, 2007).

A indústria farmacêutica Pfizer, desenvolveu novo antibiótico, Trovan ® (trovafloxacin), que se mostrou promissor contra uma ampla gama de infecções e que podia ser ministrado via oral, ao invés de via intravenosa. A equipe da companhia viu a oportunidade ideal para a realização de um teste em campo, quando uma epidemia de meningite se manifestou na Nigéria. Duzentas crianças doentes foram recrutadas, metade delas recebeu Trovan, enquanto a outra metade recebeu ceftriaxone (droga já estabelecida no tratamento de meningite). Ao final do teste, muitas crianças ficaram com sequelas deixadas pela doença, e 11 delas morreram: cinco que haviam tomado Trovan e seis que receberam ceftriaxone (Nogueira, 2015). Houve incontestável violação ética, o governo da Nigéria, as crianças e seus pais não foram informados do experimento, acharam que se tratasse de ajuda humanitária. Além disso, em nome do estudo, as crianças cuja saúde estava se deteriorando não tiveram a medicação trocada. As crianças do grupo controle (ceftriaxone) tomaram a droga em doses menores do

que as adequadas, presumivelmente para garantir melhor resultado para o Trovan. O caso foi concluído na justiça num acordo onde a Pfizer pagou US\$ 75 milhões (Nogueira, 2015).

Relatos de "escritores fantasmas", como o caso Fen-Phen, droga antiobesidade comercializada pela companhia Wyeth nos anos 1990, onde seus resultados clínicos demonstraram problemas como hipertensão pulmonar e doença da válvula cardíaca, dados esses ignorados e destruídos pela empresa (Nogueira, 2015). Contra atacando estrategicamente com publicações de artigos escritos por "fantasmas" sobre o medicamento, produto de uma complexa estratégia multimilionária de relações públicas (Nogueira, 2015). Em 1996, a Wyeth contratou a *Excerpta Medica, Inc.*, empresa de comunicação médica de New Jersey, um braço da editora acadêmica Elsevier, responsável por dois periódicos médicos: *Clinical Therapeutics* e *Current Therapeutic Research* para escrever dez artigos para periódicos médicos promovendo tratamento para obesidade, num total de US\$ 20 mil por artigo escrito. Por sua vez, a *Excerpta Medica* pagou a pesquisadores universitários expoentes a quantia de US\$ 1 mil a 1,5 mil para escreverem rascunhos de artigos em seus nomes (Nogueira, 2015). O medicamento Fen-Phen foi retirado do mercado em 1997.

Em 2001, a Wyeth reconheceu que aproximadamente 450 mil pacientes ficaram doentes pelo uso de Fen-Phen e centenas deles morreram. Em 2005, a companhia destinou US\$ 21,1 bilhões para pagamento de indenizações (Nogueira, 2015).

O psiquiatra, Dr. Joseph Biederman, pesquisador mundialmente renomado da Universidade de Harvard, nos Estados Unidos da América (EUA) e controverso por suas pesquisas em doença mental na infância, recebeu mais de um milhão de dólares da empresa Johnson & Johnson para promover resultados benéficos dos medicamentos desenvolvidos pela indústria farmacêutica (Lenzer, 2014). Pioneiro no diagnóstico de transtorno bipolar em crianças e adolescentes, sendo que seu trabalho aumentou 40 vezes esses diagnósticos, além de expandir o uso de drogas antipsicóticas- desenvolvidas para tratar a esquizofrenia sem aprovação do FDA e não aprovado para uso em crianças (Lenzer, 2014).

Um dos casos bem conhecidos na Europa foi o de Andrew Wakefield, ex-pesquisador e cirurgião, que em 1998 publicou um artigo na *The Lancet* sobre a associação da vacina tríplice viral à ocorrência de autismo. O impacto negativo dessa pesquisa foi significativo à população britânica que receosa com o resultado do estudo deixou de vacinar seus filhos acarretando surtos dessa doença. O Conselho Médico Geral Britânico retraiu o artigo publicado e cancelou seu registro profissional após diversos estudos refutando essa hipótese. (Godlee et al, 2011).

Aprovada em diversos países europeus desde final dos anos 90, a reboxetina é um princípio ativo de um fármaco para a depressão. No ano de 2010, um grupo de investigadores

alemães publicou no *British Medical Journal* estudo demonstrando que o medicamento era inofensivo e que a companhia farmacêutica havia ocultado à comunidade médica aos testes desfavoráveis. Dentre esses, em sete ensaios clínicos contra placebo, seis mostraram que a reboxetina não era mais eficaz do que o placebo. Nenhum desses seis estudos foi publicado em revistas científicas. Ensaios clínicos envolvendo outros antidepressivos tiveram cerca de ¾ dos dados encontrados, eliminados pela indústria farmacêutica (Eyding et al, 2010).

1.3.2 Perspectiva no Brasil

Embora no Brasil não existam casos expressivos de fraude em pesquisas para favorecimento das indústrias farmacêuticas, é possível identificar ocorrências específicas que enfatizam o caráter abusivo do capitalismo de tais empresas. Em setembro de 2016, parte da equipe de cardiologia do Hospital Albert Einstein em São Paulo, foi denunciada por suposto elo com fornecedor da instituição, na qual os médicos responsáveis são suspeitos de receber pagamentos para favorecer empresa de próteses cardíacas, inclusive com agendamento de cirurgias desnecessárias (Pagnan, 2016).

Em 2014, a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) publicou nomes de cinco pesquisadores acusados por má conduta científica, punidos por um período de três anos com exposição pública e impedimento de auxílio à agência financiadora de pesquisas (Castro, 2014).

No ordenamento jurídico brasileiro em geral, há regras de poder reduzido para regulamentação do relacionamento entre médicos e indústrias farmacêuticas, tal como o Código de Ética Médica e a Resolução nº 1.595/00 do Conselho Federal de Medicina, que proíbem os médicos a comercialização da medicina e a submissão a outros interesses que não o benefício do paciente (Resolução 1.595/00). Além disso, é proibida a vinculação da prescrição médica ao recebimento de vantagens materiais. A Resolução (RDC) 102/00 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) proíbe a indústria farmacêutica de oferecer prêmios ou vantagens aos profissionais de saúde envolvidos com a prescrição ou dispensação de medicamentos (RDC 102/00).

1.3.3 Perspectiva na área de Anestesiologia

Grande repercussão judicial do anestesiológico americano, Scott Reuben, ex-professor da Universidade de Tufts, Boston, EUA, que admitiu em 21 artigos publicados entre 1996 e

2010, fraudes em seus dados de pesquisas, referentes à utilização de diferentes analgésicos. Foi condenado a seis meses de prisão e, três anos de liberdade vigiada pela justiça americana (Harris, 2009).

Outro caso é o do Joachim Boldt, anesthesiologista e pesquisador alemão que após carta aberta de 16 relevantes revistas médicas - entre elas, *Anesthesia & Analgesia*, *European Journal of Anesthesiology* e *British Journal of Anesthesia*, evidenciaram fraude em aproximadamente 90 estudos referentes à drogas conhecidas como colóides, que impulsionam o volume de sangue em pacientes submetidos à cirurgia, tendo em vista que nenhum dos trabalhos publicados foi reconhecido ou autorizado por órgão ou comitês de ética (Wise, 2013).

Em 2012, foi aberta investigação pela Sociedade Japonesa de Anestesiologia sobre o caso de Yoshitaka Fujii, da Universidade de Toho, Tóquio, Japão, constatando fraude em aproximadamente 172 artigos publicados, considerando que os dados foram inventados e nenhum dos co-autores tinha conhecimento das publicações, além da inexistência de aprovação por órgãos de ética da universidade; os 172 artigos foram retratados (Torjesen, 2012).

1.3.4 Conceitos e abordagens da anestesia inalatória e intravenosa na cirurgia cardíaca

A presente pesquisa foi realizada para demonstrar o impacto da indústria farmacêutica nos resultados em ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea, e para tanto, vale elucidar sobre o tema.

A cirurgia de revascularização do miocárdio é mais comumente realizada com o auxílio de circulação extracorpórea (cirurgia de revascularização do miocárdio), em que um dispositivo, no lugar do coração, bombeia sangue para circulação.

No entanto, um número crescente de procedimentos cirúrgicos cardíacos estão sendo realizados fora da bomba, ou seja, sem circulação extracorpórea (Connolly 2000; Polomsky 2012; Taggart 2012).

A cirurgia coronária visa aliviar os sintomas, mas os riscos de complicações podem afetar órgãos como o pulmão (Freitas, Staton, 2005), rim (Conlon 1999, Nezami 2012, van Straten 2010), cérebro (Bayram 2012; Kozora 2010; Selim 2007; Senay 2011) e o próprio coração (Hong 2012; Mair 2005; Onorati 2005). A resposta individual à cirurgia e as manifestações clínicas de complicações pós-operatórias podem ser influenciadas pelo sexo,

fatores genéticos (Wang 2005) e comorbidades anteriores (Khot 2003), como a disfunção renal (Edwards, 1998; Rosamond, 2007).

Para a realização da cirurgia, podem ser utilizadas técnicas intravenosas ou por inalação para administrar anestesia a pacientes submetidos a revascularização do miocárdio.

Anestésicos inalatórios como o isoflurano, o desflurano e o sevoflurano têm demonstrado deprimir a contratilidade miocárdica em estudos animais e humanos (Eaton 2001) e seus efeitos hemodinâmicos têm sido observados em humanos com ou sem doença cardíaca (Pagel 2009).

No entanto, há também evidências que sugerem que os anestésicos inalatórios podem ter propriedades cardioprotetoras (Pagel, 2012). Duas revisões das bases de dados MEDLINE e Science Citation Index, respectivamente, relataram que o sevoflurano e o desflurano reduzem o biomarcador de lesão cardíaca no pós-operatório e que o sevoflurano melhora os resultados a longo prazo (Landoni 2007).

Além disso, uma revisão sistemática comparando a inalação com a anestesia intravenosa para cirurgia de revascularização do miocárdio revelou que o uso de agentes voláteis estava associado a menores concentrações séricas de troponina I (indicando uma potencial redução da lesão cardíaca) e um tempo de internação reduzido (Symons 2006).

Diversos estudos experimentais utilizando uma variedade de protocolos mostraram que os agentes anestésicos protegem contra isquemias e lesões de reperfusão (Bland, De Hert, De Hert, 2005, Freedman, 1985). Vários grupos relataram que os anestésicos inalatórios conferem proteção aos órgãos através deste mecanismo, e tem sido proposto que existem semelhanças entre o pré-condicionamento farmacológico proporcionado pelos anestésicos halogenados eo pré-condicionamento isquêmico (Lorsomradee 2008).

A anestesia intravenosa permite um rápido início e recuperação, e infusões contínuas de agentes intravenosos podem ser administradas utilizando bombas, uma abordagem que se compara favoravelmente com a técnica de inalação. Em anestesia intravenosa total, o anestésico mais freqüentemente utilizado é o propofol lipofílico hipnótico, que também possui propriedades antioxidantes. Apesar da evidência de que os anestésicos inalatórios protegem o miocárdio, alguns estudos sugeriram o contrário (Felhahi 2004; Pouzet 2002). No entanto, outros estudos demonstraram a superioridade dos anestésicos inalatórios sobre os anestésicos intravenosos, utilizando biomarcadores de lesão miocárdica (Conzen 2003, Guarracino 2006 e Tritapepe 2006).

2 OBJETIVO

Avaliar se há impacto da indústria farmacêutica nos resultados de ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea.

2.1 Pergunta da pesquisa

Há impacto da indústria farmacêutica nos resultados de ensaios clínicos randomizados que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea?

2.2 Hipótese nula- H_0

Não há diferença nos resultados de ensaios clínicos randomizados patrocinados e não patrocinados por indústrias farmacêuticas que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea.

2.3 Hipótese alternativa - H_1

Há diferença nos resultados de ensaios clínicos randomizados patrocinados e não patrocinados por indústrias farmacêuticas que compararam a eficácia e segurança da utilização de anestesia inalatória versus anestesia intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com circulação extracorpórea e intracorpórea.

3 MÉTODOS

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB), Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” (Unesp) (Anexo 1).

O método desta pesquisa seguiu as recomendações para a realização de revisões sistemáticas propostas pela Colaboração Cochrane (Higgins & Green, 2011). Foram seguidas também as recomendações da declaração PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*) (Moher et al, 2009).

3.1 Tipo de estudo

Pesquisa sistemática quantitativa de ensaios clínicos randomizados (ECRs).

3.2 Local

O estudo foi desenvolvido no Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu-SP Unesp e na Unidade de Medicina Baseada em Evidências da Unesp cadastrada no CNPq.

3.3 Tamanho da amostra

Nas amostras de conveniência foram incluídos todos os ensaios clínicos encontrados que preencheram os critérios de inclusão descritos abaixo.

3.4 Critérios de inclusão

3.4.1 Tipos de estudos incluídos

Todos os ECRs da revisão sistemática em andamento e registrada no Cochrane com o título *Intravenous versus inhalation anaesthesia for patients undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting* (Módolo et al, 2013), que teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança da anestesia intravenosa (e.g. propofol, fentanil) quando comparada a anestesia inalatória (e.g. sevoflurano, isoflurano, desflurano) em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea.

Os ensaios clínicos randomizados que não apresentaram dados suficientes para metanálise foram excluídos.

3.4.2 Tipos de participantes

Adultos (> 18 anos de idade) submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea, independente do sexo.

Pacientes submetidos à cirurgia da válvula e aqueles com bloqueio neuroaxial central foram excluídos.

3.4.3 Tipos de intervenções

- **Grupo de intervenção:** anestesia inalatória, como por exemplo: sevoflurano, isoflurano, desflurano, etc.
- **Grupo controle:** anestesia intravenosa como por exemplo: propofol, fentanyl ou dexmedetomidina, etc;

3.4.4 Tipo de desfechos avaliados

A. Desfechos primários

1. Mortalidade, independente do tempo de seguimento e conforme reportada pelos estudos incluídos.
2. Uso de inotrópicos.

B. Desfechos secundários

1. Insuficiência renal, medida pelo protocolo 'RIFLE' (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage renal disease*) (Bellomo et al, 2004) para doença renal, ou pelos critérios da classificação da rede de lesão renal aguda 'AKIN' (*Acute Kidney Injury Network*) (Mehta et al, 2007) ou outros biomarcadores como lipocaína neutrofílica gelatinase-associada (NGAL), interleucina 18, molécula de lesão renal-1(KIM-1), por dosagem de creatinina, cistatina ou outro;
2. Depressão cardíaca medida por variáveis hemodinâmicas (e.g. frequência cardíaca, pressões sanguíneas, índice cardíaco, volume sistólico);
3. Despertar intraoperatório (como subsequentemente reportado pelos participantes);

4. Tempo de internação hospitalar e em Centro de Terapia Intensiva (CTI);
5. Desfechos pós-operatórios adversos:
 - a. Pneumonia, definida como doença aguda ou crônica marcada por inflamação dos pulmões determinada por exame clínico ou raio-x, ou ambos;
 - b. Acidente vascular encefálico (AVE), definido como súbita perda das funções cerebrais medidas por ressonância magnética (RM), ou tomografia computadorizada (TC);
 - c. Lesão cerebral medida pela Categoria de Performance Cerebral (CPC) ou outra escala válida equivalente;
 - d. Arritmia, definida como qualquer anormalidade no ritmo do coração medida por eletrocardiografia ou ecocardiografia;
 - e. Náuseas e vômitos medidas por frequência e duração;
 - f. Dor medida por qualquer ferramenta válida, tal qual a escala analógica visual (*Visual Analogue Scale - VAS*);
 - g. Insuficiência cardíaca, definida como inabilidade do coração em bombear sangue, medida por sinais clínicos, raio-x, eletrocardiografia ou ecocardiografia;
 - h. Infarto miocárdico, definido como dor precordial abrupta, dispneia, náusea e ansiedade, determinada por eletrocardiografia, ecocardiografia, e vários marcadores sanguíneos, como creatina-quinase (CK-MB) e troponina e;
 - i. Transfusão sanguínea, definida como necessidade de receber hemoderivados e determinada pelo volume administrado por peso corpóreo.

3.4.5 Tipo de fontes financiadoras

Foram incluídos apenas ECRs que informaram a fonte financiadora, classificados em dois grupos: patrocinados por indústrias farmacêuticas (e.g. Abbott Laboratories, GlaxoSmithKline (GSK), Baxter International) e aqueles patrocinados por universidades, organizações governamentais ou fundações sem fins lucrativos, ou pelo próprio investigador, considerados aqui como o grupo dos estudos não patrocinados por indústrias.

3.5 Métodos de busca para identificação dos estudos

3.5.1 Pesquisas em bases de dados eletrônicos

Os estudos foram obtidos das seguintes fontes: Registro Central Cochrane de Ensaios Controlados (CENTRAL, issue 3, 2016), MEDLINE (1966 até 2016) EMBASE (1980 até 2016) e LILACS (1982 até 2016), para identificar estudos que avaliaram a utilização de anestesia inalatória ou intravenosa em cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea em adultos. Não houve restrições de idiomas. A data da última busca foi em 02 de Março de 2016.

As estratégias de busca referente ao tipo de estudo para cada base de dados, MEDLINE, EMBASE e LILACS (Dickersin et al, 1994) foram combinadas com a seguinte estratégia de busca para situação clínica e intervenção (Tabela 1):

Tabela 1. Estratégia de busca.

1 exp Myocardial Revascularization/ or (myocard* adj4 revascular*).af. or Internal Mammary Artery Implants.mp.
2 ex Anesthesia, Inhalation/ or exp Anesthesia, Intravenous/ or exp Isoflurane/ or exp Propofol/ or Hydrocarbons, Fluorinated/ or Halothane/ or (isoflurane or sevoflurane or sevorane or halothane or ftorotan* or narcotan or ultane or 1,1,1-trifluoro-2-chloro-2-bromoethane or fluothan* or enfluran* or etran or ethrane or enlirane or enfran or propofol* or 2,6-diisopropylphenol or disoprofol or diprivan or ici?35?868 or refofol or aquafol).mp. or (na?esth*adj3 (insufflation or inhalation or intravenous)).ti.ab.3 1 and 2
4 ((randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or drug therapy.fs. or randomly.ab. or trial.ab. or groups.ab.) not (animals not (humans and animals)).sh.
5 3 and 4

3.5.2 Buscando outros recursos

- **Listas de Referências**

Referências bibliográficas dos estudos relevantes identificados pela busca eletrônica foram analisadas para citações adicionais.

- **Contato pessoal**

Especialistas na área e os principais autores dos estudos incluídos foram contatados para informações sobre estudos e a forma de patrocínio utilizada para a condução do ensaio clínico.

3.6 Coleta de dados e análise

3.6.1 Seleção dos estudos

Dois revisores (MOG e VPR) independentemente selecionaram os estudos identificados pela pesquisa bibliográfica. Foram resolvidas divergências por meio de consulta com os outros autores (RED) da revisão com intuito de garantir a qualidade dos processos.

3.6.2 Extração de dados

Dois revisores (MOG e VPR) extraíram os dados dos estudos incluídos de forma independente. Discrepâncias nesta fase foram resolvidas por discussão e consenso com um terceiro revisor (RED). Os estudos foram divididos previamente em três grupos:

1. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas;
2. Estudos que não informaram a fonte de financiamento/ o tipo de patrocínio e;
3. Estudos não patrocinados por indústrias.

Após contato via e-mail com os autores dos estudos que não informaram a fonte de financiamento em suas publicações, os mesmos foram realocados para um dos grupos 1 ou 3, ou excluídos no caso que não obtivemos sucesso no contato com os mesmos.

Os dados foram inseridos em planilhas do Excel:

- a. Planilha dos estudos incluídos separados em três grupos, sendo grupo 1: estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas, grupo 2: estudos que não reportaram o tipo de patrocínio, e grupo 3: estudos patrocinados por universidades/fundações governamentais/próprio investigador, devidamente divididos por desfechos analisados (Anexo 2);
- b. Planilha do desfecho mortalidade, sendo os estudos separados de acordo com dois grupos de interesse (i.e. patrocinados por indústrias farmacêuticas, estudos não patrocinados por indústrias) (Anexo 3);

- c. Planilha do desfecho uso de inotrópicos, sendo os estudos separados de acordo com dois grupos de interesse (i.e. patrocinados por indústrias farmacêuticas, estudos não patrocinados por indústrias) (Anexo 4).

As planilhas foram utilizadas com objetivo de verificar quais estudos elegíveis da revisão Cochrane intitulada *Intravenous versus inhalation anaesthesia for patients undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting* (Módolo et al, 2013) poderiam ser incluídos nesta pesquisa sistemática quantitativa. Dessa forma, primeiramente classificamos os estudos em potencial nos grupos 1 a 3 descritos anteriormente e registramos os desfechos de cada estudo em potencial de acordo com o grupo classificado. Os desfechos que foram reportados por um único estudo ou ainda que haviam sido reportados em um dos grupos 1 ou 3, foram excluídos dessa pesquisa, pelo fato da inabilidade de produzir metanálise. Da mesma maneira, os estudos que não apresentaram dados suficientes para a construção de uma tabela 2x2, quer seja por informações insuficientes referente as variáveis contínuas ou dicotômicas, também foram excluídos.

Consequentemente, somente os estudos que avaliaram o mesmo desfecho entre os dois grupos de interesse (i.e. estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e estudos não patrocinados pela indústria) e com informações suficientes para gerar a tabela de contingência foram incluídos.

3.7 Avaliação do risco de viés de estudos incluídos

Foi utilizado, para a avaliação da qualidade do estudo, o risco de viés para revisões sistemáticas da Colaboração Cochrane (Higgins & Green, 2011). Consideramos os cinco critérios:

1. Geração de sequência (viés de seleção);
2. Ocultação de alocação;
3. Mascaramento dos investigadores e pacientes, (viés de *performance*) e, mascaramento dos avaliadores de desfechos (viés de detecção);
4. Controle de dados incompletos (viés de atrito);
5. Relato seletivo de desfechos.

Consideramos os ensaios clínicos classificados como “baixo risco de viés” em todas as categorias referentes à geração da alocação, ocultação da alocação, mascaramento, controle de dados dos resultados incompletos e livre de relato seletivo de desfechos, como sendo ensaios clínicos com “baixo risco de viés”.

Inserimos essa informação para cada estudo incluído na tabela de risco de viés do RevMan 5 (Review Manager, 2008) e apresentamos os resultados como figuras.

3.8 Medidas do efeito do tratamento

3.8.1 Desfechos dicotômicos

Utilizamos o risco relativo (RR) como medida de efeito para os ensaios clínicos com intervalo de confiança de 95% (IC) e considerando um modelo de efeito randômico.

3.8.2 Desfechos contínuos

Planejamos utilizar a diferença de média (DM) como medida de efeito para os ensaios clínicos com intervalo de confiança de 95% (IC) com modelo de efeito randômico. Entretanto, não houve um número suficiente de estudos que preencheram os critérios de elegibilidade descritos previamente e que reportaram variáveis contínuas de forma homogênea.

3.8.3 Avaliação da heterogeneidade

Quantificamos inconsistências entre as estimativas dos estudos agrupados em metanálise por meio da estatística I^2 , que ilustra a porcentagem da variabilidade nas estimativas de efeito resultante da heterogeneidade ao invés de erro de amostragem (Higgins & Green, 2011). $I^2 = [(Q - df) / Q] \times 100\%$, onde Q é a estatística Chi^2 , e df (*degree of freedom*) o grau de liberdade. Um valor de I^2 menor que 25% corresponde a uma heterogeneidade baixa; 50% ou maior, heterogeneidade significativa; e 75% ou maior, heterogeneidade substancial. Consideramos um valor estatisticamente significante quando $p < 0.10$.

3.8.4 Análise de subgrupo

As análises de subgrupo são análises secundárias, nas quais os participantes são divididos em grupos de acordo com as características de interesse e os desfechos analisados são realizados para determinar se algum efeito significativo do tratamento ocorre de acordo com essa característica. Nesta revisão, a análise de subgrupo foi realizada no seguinte caso:

1. Fontes de financiamento: estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas versus estudos não patrocinados pela indústria.

4 RESULTADOS

4.1 Descrição dos estudos incluídos

4.1.1 Seleção dos estudos

Identificamos um total de 1.407 citações (após a eliminação das duplicatas) em todas as bases de dados eletrônicas. Após triagem por título e resumo, obtivemos textos completos de 58 estudos potencialmente elegíveis. Destes, 46 estudos foram excluídos por não preencherem os critérios de elegibilidade descritos anteriormente, sendo 12 ensaios clínicos randomizados (Lorsomradee et al, 2006; Parker et al, 2004; Hall et al, 1991; Guarracino et al, 2006; De Hert et al, 2009; De Hert et al, 2003; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Mora et al, 1995; Royse et al, 2011; Kendall et al, 2004; Urzua et al, 1996) envolvendo 1.845 pacientes foram incluídos nessa pesquisa sistemática, sendo seis estudos (n=1.205 pacientes) patrocinados por indústrias farmacêuticas (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991; Guarracino et al, 2006; Mora et al, 1995; Parker et al, 2004; Royse et al, 2011) e seis estudos (n=640 pacientes) não patrocinados por indústrias (Lorsomradee et al, 2006; De Hert et al, 2003; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Kendall et al, 2004; Urzua et al, et al, 1996) (Figura 1).

Apenas dois desfechos (i.e. mortalidade e uso de inotrópico) apresentaram dados estatísticos passíveis de realização de metanálise e em variáveis dicotômicas (i.e. número absoluto de eventos e total de participantes em ambos os grupos estudados, anestesia inalatória e intravenosa).

Foi feito contato via email com os autores dos estudos em potencial daqueles que não haviam especificado a fonte de financiamento, entretanto um autor (Lorsomradee et al, 2006) forneceu as informações solicitadas sobre a fonte de patrocínio do estudo.

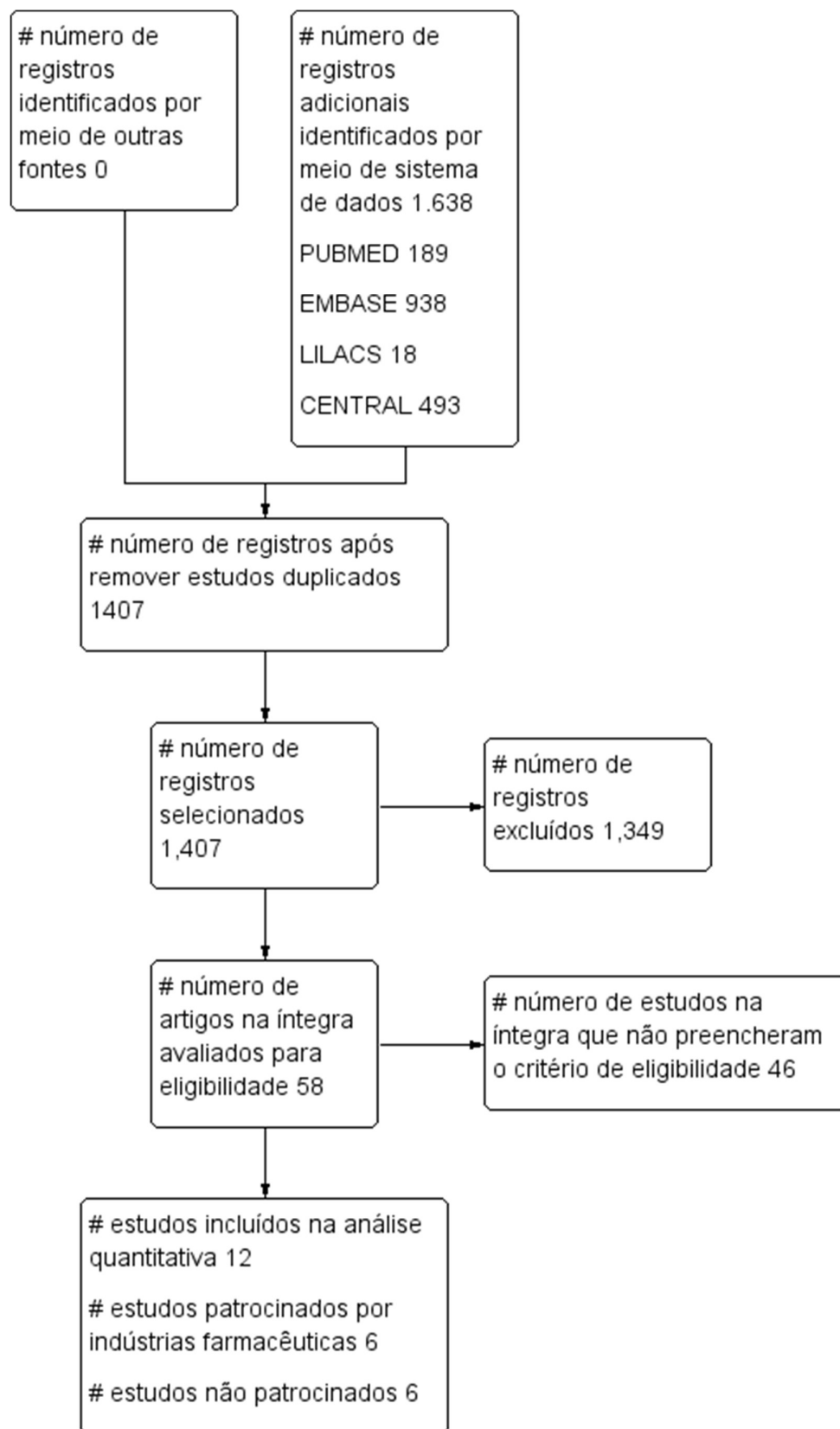


Figura 1. Fluxograma da pesquisa sistemática quantitativa.

4.1.2 Características dos estudos incluídos

4.1.2.1 Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas

O tamanho amostral dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas variou entre 47 (Hall et al, 1991) e 360 (Parker et al, 2004) pacientes, com seguimento de 24 horas (Hall et al, 1991) a um ano (De Hert et al, 2009), nas faixas etárias de 58 a 68 anos. Quatro estudos compararam diferentes anestésias inalatórias versus propofol: desflurano (Guarracino et al, 2006 e Royse et al, 2011), enflurano (Hall et al, 1991) e isoflurano e sevoflurano (Parker et al, 2004). O estudo de Mora et al, 1995, comparou enflurano versus fentanil, propofol e tiopental, enquanto que o estudo De Hert 2009, comparou desflurano e sevoflurano versus anestesia intravenosa, entretanto os autores não especificaram o agente intravenoso (Tabela 2).

Quatro estudos avaliaram mortalidade (De Hert et al, 2009, Hall et al, 1991, Guarracino et al, 2006 e Parker et al, 2004)) enquanto que três estudos (Guarracino et al, 2006, Mora et al, 1995 e Royse et al, 2011) avaliaram uso de inotrópicos (Tabela 2).

Os estudos apresentaram como critérios de exclusão: infarto do miocárdio recente (De Hert et al, 2009; Guarracino et al, 2006); procedimentos cirúrgicos combinados (De Hert et al, 2009); doença sistêmica grave não cardíaca (e.g. diabetes instável) (Hall et al, 1991; Mora et al, 1995); cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC (Guarracino et al, 2006); insuficiência valvar (Guarracino et al, 2006; Parker et al, 2004); insuficiência cardíaca congestiva ativa (Guarracino et al, 2006); insuficiência renal (Royse et al, 2011); uso de sulfonilureia, teofilina ou alopurinol (Guarracino et al, 2006); fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 0,4 (Mora et al, 1995); pacientes que necessitam de suporte inotrópico pré-operatório (Mora et al, 1995); obesidade (índice de massa corporal superior a 35 kg / m²) (Guarracino 2006); doença pulmonar tratada com corticosteróides orais (Guarracino et al, 2006); diagnóstico pré-existente de esquizofrenia e demência (Royse 2011); e acidente vascular cerebral recente (Royse et al, 2011) (Tabela 2).

4.1.2.2 Estudos não patrocinados por indústrias

O tamanho amostral dos estudos não patrocinados por indústrias variou entre 30 (Kendall et al, 2004) e 320 (Lorsomradee et al, 2006) pacientes, com seguimento de 12 horas (Lorsomradee et al, 2006) a um ano (Flier et al, 2010), nas faixas etárias de 55 a 76 anos. Cinco estudos compararam diferentes anestésias inalatórias versus propofol: isoflurano (Flier et al,

2010, Huang et al, 2011 e Kendall et al, 2004), sevoflurano (Lorsomradee et al, 2006), e desflurano e sevoflurano (De Hert et al, 2003). O estudo de Urzua et al, 1996 comparou isoflurano e halotano versus fentanil (Tabela 3).

Todos os estudos não patrocinados por indústrias (Flier et al, 2010, Huang et al, 2011, Lorsomradee et al, 2006, Kendall et al, 2004, Urzua et al, 1996, De Hert et al, 2003) avaliaram uso de inotrópicos, porém apenas três estudos (Flier et al, 2010, Huang et al, 2011 e Lorsomradee et al, 2006) avaliaram mortalidade (Tabela 3).

Os estudos apresentaram como critérios de exclusão: cirurgia cardíaca coronária ou valvar prévia (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011); cirurgias combinadas (Lorsomradee et al, 2006; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Urzua et al, 1996); angina instável (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011; Kendall et al, 2004; De Hert et al, 2003); insuficiência valvar (Lorsomradee et al, 2006; De Hert et al, 2003); infarto do miocárdio (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011; Urzua et al, 1996); níveis elevados de troponina (Lorsomradee et al, 2006); insuficiência cardíaca congestiva ativa (Lorsomradee et al, 2006); instabilidade hemodinâmica que necessite de suporte médico ou mecânico (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011); doença hepática (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011); ou insuficiência renal (Lorsomradee et al, 2006; Huang et al, 2011); diagnóstico de qualquer distúrbio hormonal diferente do diabetes (Flier et al, 2010); cirurgia de emergência (Flier et al, 2010; Kendall et al, 2004); doença inflamatória crônica (Flier et al, 2010); malignidade ou infecções atuais (Flier et al, 2010); tratamento pré-operatório com esteroides (Flier et al, 2010); doença pulmonar obstrutiva crônica grave (Huang et al, 2011); história de distúrbios neurológicos (Huang et al, 2011); terapia anticoagulante (Kendall et al, 2004); pacientes submetidos a cirurgia coronária repetida (Urzua et al, 1996; De Hert et al, 2003); e uso de sulfonilureia e teofilina (De Hert et al, 2003) (Tabela 3).

Tabela 2. Características dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas em relação à fonte financiadora, número de participantes, idade, critérios de inclusão e exclusão e seguimento.

Autor, ano	Patrocínio	No. participantes	Idade (anos)*	Crítérios de inclusão	Crítérios de exclusão	Seguimento
De Hert 2009	Abbott Belgium, GSK e Baxter	414	Não reportado	Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica isolada com circulação extracorporeal.	Infarto do miocárdio recente (< 7 dias) ou em curso; Procedimentos cirúrgicos combinados ou operações de redo.	1 ano
Hall 1991	ICI Pharmaceutical	47	57.5	Pacientes com idades entre 40-75 anos e cronograma para cirurgia de revascularização miocárdica com pressão ventricular esquerda e pressão diastólica ≤ 16 mmHg e uma fração de ejeção > 40%.	Doença sistêmica grave, não cardíaca (por exemplo, diabetes instável).	24h após alta da unidade
Guarracino 2006	Baxter	112	69	Pacientes com idade superior a 18 anos, e submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea .	Os pacientes foram excluídos no caso de cirurgia de revascularização do miocárdio com CEC, infarto do miocárdio nas seis semanas anteriores, insuficiência valvar, insuficiência cardíaca congestiva ativa, qualquer outro procedimento cirúrgico durante a admissão atual, resposta incomum anterior a um anestésico e uso de drogas experimentais dentro de 28 Dias antes da cirurgia. Pacientes que tomaram sulfonilureia, teofilina ou alopurinol também foram excluídos.	Não reportado
Mora 1995	Zeneca Pharmaceutica (Astrazeneca)	30	63	Cirurgia de revascularização do miocárdio eletiva.	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo inferior a 0,4, pacientes que necessitam de suporte inotrópico pré-operatório e pacientes com doença sistêmica descontrolada (por exemplo, diabetes, hipertensão ou insuficiência renal).	Não reportado

Parker 2004	Abbott e Astrazeneca	360	66	Cirurgia de revascularização do miocárdio.	Cirurgia de emergência, cirurgia valvar, obesidade (índice de massa corporal superior a 35 kg / m ²) e doença pulmonar tratada com corticosteróides orais.	Não reportado
Royse 2011	Baxter Health Care	182	62.8	> 18 anos de idade, submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com circulação extracorpórea e não foram submetidos a procedimentos adicionais como cirurgia valvar, e foram capazes de falar inglês suficiente para completar os testes neurocognitivos.	Insuficiência renal dependente de diálise, transaminases hepáticas mais de 1,5 vezes normais, diagnóstico pré-existente de esquizofrenia, demência, acidente vascular cerebral recente, distúrbio conhecido que afecta a cognição, estados de ansiedade grave, abuso recente de álcool ou história de consumo crónico de opióides ou outros psicotrópicos.	3 meses

*Média de idade dos dois grupos.

Tabela 3. Características dos estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas em relação à fonte financiadora, número de participantes, idade, critérios de inclusão e exclusão e seguimento.

Autor, ano	Patrocínio	No. participantes	Idade (anos)*	CrITÉrios de inclusão	CrITÉrios de exclusão	Seguimento
Lorsomradee 2006	Próprio patrocinador	320	66.5	Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica com cirurgia de circulação extracorporeal.	Cirurgia cardíaca coronária ou valvar prévia, operações combinadas (reparação valvar simultânea, endarterectomia carotídea ou reparo do aneurisma do ventrículo esquerdo), angina instável, insuficiência valvar \geq grau II / IV, infarto do miocárdio documentado nas seis semanas anteriores, fração de ejeção pr-operatória $<50\%$, Níveis elevados de troponina antes da cirurgia, insuficiência cardíaca congestiva ativa, instabilidade hemodinâmica que necessite de suporte médico ou mecânico, doena hepática (transaminasa pirúvica glutâmica sérica ou transaminase glutâmico oxaloacética sérica $> 150\text{ U / L}$) ou insuficiência renal concentração sérica de creatinina $> 1,5\text{ mg / dL}$).	Até 12 horas após chegada à inidade de terapia intensiva
Flier 2010	Divisão de Cuidados Perioperatrios e Medicina de Emergência do Centro Médico Universitário de Utrecht e Associação Europeia de Anestesiologistas	100	66.5	Pacientes submetidos a cirurgia de revascularização miocárdica eletiva com o uso de CPB.	Cirurgia de emergência; procedimentos combinados ou re-do; diagnóstico de qualquer distúrbio hormonal diferente do diabetes, doena inflamatória crnica, malignidade ou infecções atuais; tratamento pré-operatório com esteróides; e participação em outro estudo que possa interferir com os pontos finais do ensaio atual.	1 ano

Huang 2011	Fundação Nacional de Ciências Naturais da China e Sociedade de Anestesiologistas Cardiovasculares	120	61.5	Pacientes ASA (<i>American Society of Anesthesiologists</i>) de classe II a III, com idades entre 53-76 anos, apresentando-se para cirurgia de revascularização miocárdica primária programada (revascularização do miocárdio).	Revascularização de emergência de angina instável, cirurgia cardíaca coronária ou valvar prévia, operações combinadas (reparação valvar simultânea, endarterectomia carotídea ou reparo de aneurisma ventricular esquerdo), infarto do miocárdio pré-operatório nas últimas quatro semanas ou infarto agudo do miocárdio, fraca função ventricular, insuficiência hemodinâmica pré-operatória com necessidade de suporte médico ou mecânico, doença hepática grave (alanina aminotransferase ou aspartato aminotransferase > 150 unidades / l), insuficiência renal (creatinina > 1,5 mg / dl), doença pulmonar obstrutiva crônica grave [VEF1 Volume expiratório forçado em 1 s) > 0,8 litros], anormalidades graves da coagulação e história de distúrbios neurológicos.	24 h após a circulação extracorpórea
Kendall 2004	Centro Cardiorácico, Liverpool	30	63.1	30 pacientes consecutivos programados para cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorporeal eletivo.	Pacientes submetidos a cirurgia de emergência, angina instável, pacientes com valores de creatinina plasmática > 160 mmol.l-1, terapia anticoagulante, qualquer paciente com contra-indicação à inserção de uma peridural torácica	48 horas
Urzua 1996		25	56.5	Todos os pacientes de 50 a 70 anos de idade foram agendados para revascularização do miocárdio eletivo pela primeira vez, com fração de ejeção pré-operatória menor que 0,4.	Disfunção de órgãos, reoperações, procedimentos combinados, infarto do miocárdio inferior a uma semana, instabilidade hemodinâmica ou dor anginal à chegada à sala de operações.	Não reportado

De Hert 2003	Fundo governamental	45	75	Pacientes com cirurgia coronariana com idade superior a 70 anos com doença de três vasos e com fração de ejeção pré- operatória inferior a 50%	Pacientes submetidos a cirurgia coronária repetida, reparo valvar concomitante, ressecação de aneurisma, angina instável ou com insuficiência valvar. Como agentes antidiabéticos do tipo sulfonilureia e teofilina podem interagir com os mecanismos envolvidos nos efeitos protetores cardíacos do pré- condicionamento, nenhum dos pacientes incluídos no presente estudo teve medicação antidiabética oral ou foi tratado com teofilina.	36 horas após a cirurgia
---------------------	------------------------	----	----	--	---	--------------------------------

*Média de idade dos dois grupos.

4.1.3 Tipo de financiamento e especificação do medicamento produzido pela indústria farmacêutica

Dois estudos (De Hert et al, 2009 e Parker et al, 2004) apresentaram como intervenção o sevoflurano patrocinado em ambos os estudos pela Abbot. Outros dois estudos (Hall et al, 1991 e Mora et al, 1995) avaliaram o uso do enflurano patrocinados pela ICI Pharmaceutical e Astrazeneca, respectivamente. Três estudos conduziram seus ensaios clínicos com o uso do desflurano patrocinado pela Abbot (De Hert et al, 2009) e pela Baxter (Guarracino et al, 2006 e Royse et al, 2011). Apenas um estudo (Parker et al, 2004) utilizou também como anestesia inalatória o isoflurano patrocinado pela Astrazeneca (Tabela 4).

Tabela 4. Tipo de financiamento dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e seus respectivos medicamentos produzidos.

Autor, ano	Intervenção	Grupo controle	Empresa patrocinadora	Medicamento produzido
De Hert 2009	Sevoflurano e Desflurano	TIVA	Abbot Belgium	ULTANE (Sevoflurano), Suprane (desflurano)
Hall 1991	Enflurano	Propofol	ICI Pharmaceutical	Informação não fornecida à época do estudo
Guarracino 2006	Desflurano	Propofol	Baxter	Suprane (desflurano) foi fornecido pela empresa patrocinadora
Mora 1995	Enflurano	Thiopental	Zeneca Pharmaceutical (Astrazeneca)	Ethrane (enflurano)
Parker 2004	Isoflurano e sevoflurano	Propofol	Abbott e Astrazeneca	Forane (isoflurano - Abbott), Ultane (sevoflurano - Abbott)
Royse 2011	Desflurano	Propofol	Baxter Health Care	Suprane (desflurano)

4.1.4 Risco de viés avaliação

4.1.4.1 Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas

A qualidade metodológica dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas foi avaliada com dificuldade visto que quatro estudos (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991; Mora et al, 1995; Parker et al, 2004) não apresentaram informações suficientes em relação aos seguintes domínios: geração da alocação (Hall et al, 1991; Mora et al, 1995; Parker et al, 2004), sigilo da alocação (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991; Mora et al, 1995; Parker et al, 2004), mascaramento dos participantes e investigadores (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991; Mora et al, 1995), mascaramento dos avaliadores de desfechos (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991; Parker et al, 2004) e, controle de dados incompletos (De Hert et al, 2009; Hall et al, 1991) desta forma, foram classificados como risco incerto de viés. Apenas um estudo (Royse et al, 2011) foi classificado como alto risco de viés referente ao mascaramento dos participantes e investigadores (Figura 2, painel A).

4.1.4.2 Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas

A qualidade metodológica dos estudos não patrocinados por indústrias foi também avaliada com dificuldade visto que três estudos (De Hert et al, 2003; Huang et al, 2011; Urzua et al, 1996) apresentaram três ou mais domínios classificados como risco incerto de viés: geração da alocação (De Hert et al, 2003; Urzua et al, 1996), sigilo da alocação (De Hert et al, 2003; Huang et al, 2011), mascaramento dos participantes e investigadores (De Hert et al, 2003; Huang et al, 2011; Urzua et al, 1996), e mascaramento dos avaliadores de desfechos (De Hert et al, 2003; Huang et al, 2011; Urzua et al, 1996). Entretanto, todos os estudos não patrocinados por indústrias foram classificados como baixo risco de viés para controle de dados incompletos e relato seletivo de desfechos. Apenas um estudo (Urzua et al, 1996) foi classificado como alto risco de viés referente a sigilo de alocação (Figura 2, painel A).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)
A						
De Hert 2009	+	?	?	?	?	+
Guarracino 2006	+	+	+	+	+	+
Hall 1991	?	?	?	?	?	+
Mora 1995	?	?	?	+	+	+
Parker 2004	?	?	+	?	+	+
Royse 2011	+	+	-	+	+	+
B						
De Hert 2003	?	?	?	?	+	+
Flier 2010	?	+	+	+	+	+
Huang 2011	+	?	?	?	+	+
Kendall 2004	+	+	?	?	+	+
Lorsomradee 2006	+	+	?	+	+	+
Uzua 1996	?	-	?	?	+	+

Figura 2. Análise do risco de viés dos ensaios clínicos incluídos. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias.

4.2 Metanálises

4.2.1 Mortalidade – análise de subgrupo

Quatro estudos (Parker et al, 2004; Hall et al, 1991; Guarracino et al, 2006; De Hert et al, 2009) patrocinados por empresas farmacêuticas com um total de 927 pacientes avaliaram mortalidade; houve 17 mortes de um total de 585 pacientes (2,9%) no grupo inalatório em comparação com 20 mortes de um total de 342 pacientes (5,8%) no grupo intravenoso, demonstrando diferença estatisticamente significativa a favor do uso da anestesia inalatória quando comparada a anestesia intravenosa (RR 0.45, 95% IC 0.23 à 0,89; $I^2= 2\%$; $p = 0,02$) (Figura 3, painel A).

Enquanto que no grupo de estudos não patrocinados por indústrias, três estudos (Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Lorsomradee et al, 2006) com um total de 493 pacientes avaliaram o mesmo desfecho; não houve nenhum evento de mortalidade de um total de 231 pacientes (0%) da intervenção no grupo inalatório em comparação com duas mortes de um total de 262 pacientes (0,7%) no grupo intravenoso, demonstrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de anestesia estudados (0.21 RR, 95% CI ,0.21 à 4.24; $I^2=$ não aplicável; $p = 0,31$) (Figura 3, painel B).

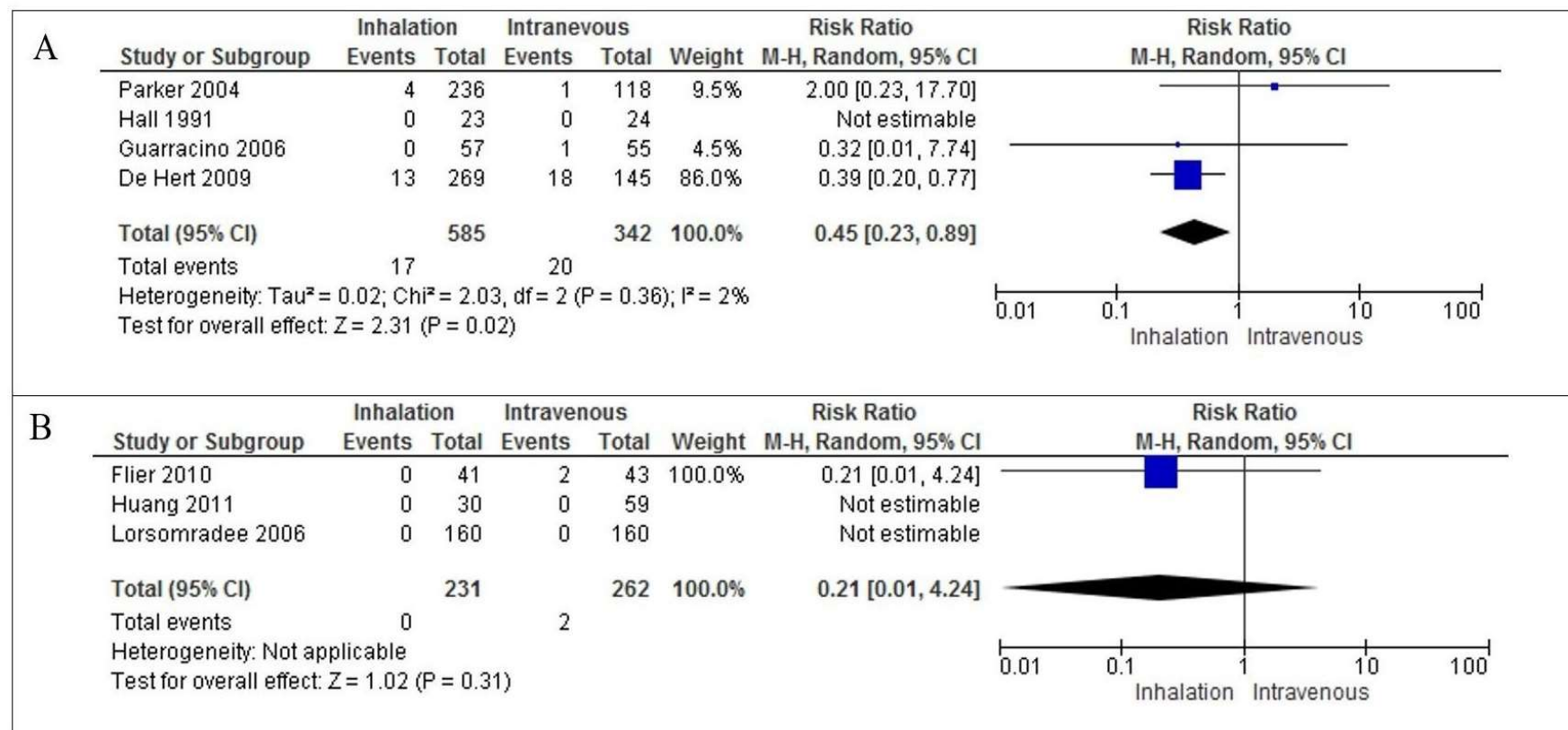


Figura 3. Metanálise dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho mortalidade. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas.

4.2.2 Mortalidade – metanálise geral

Sete estudos (Parker et al, 2004; Hall et al, 1991; Guarracino et al, 2006; De Hert et al, 2009; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Lorsomradee et al, 2006) com total de 1.420 pacientes avaliaram mortalidade. Sendo quatro estudos (Parker et al, 2004; Hall et al, 1991; Guarracino et al, 2006; De Hert et al, 2009) patrocinados por indústria farmacêutica e três estudos (Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Lorsomradee et al, 2006) não patrocinados. Na metanálise geral, houve 17 mortes de um total de 816 pacientes (2,08%) no grupo inalatório em comparação a 22 mortes de um total de 604 pacientes (3,64%) no grupo intravenoso, demonstrando uma diferença estatisticamente significativa a favor do uso da anestesia inalatória quando comparada a anestesia intravenosa (RR 0.43, 95% IC 0.23 à 0.80; $I^2 = 0\%$; $P=0.008$) (Figura 4).

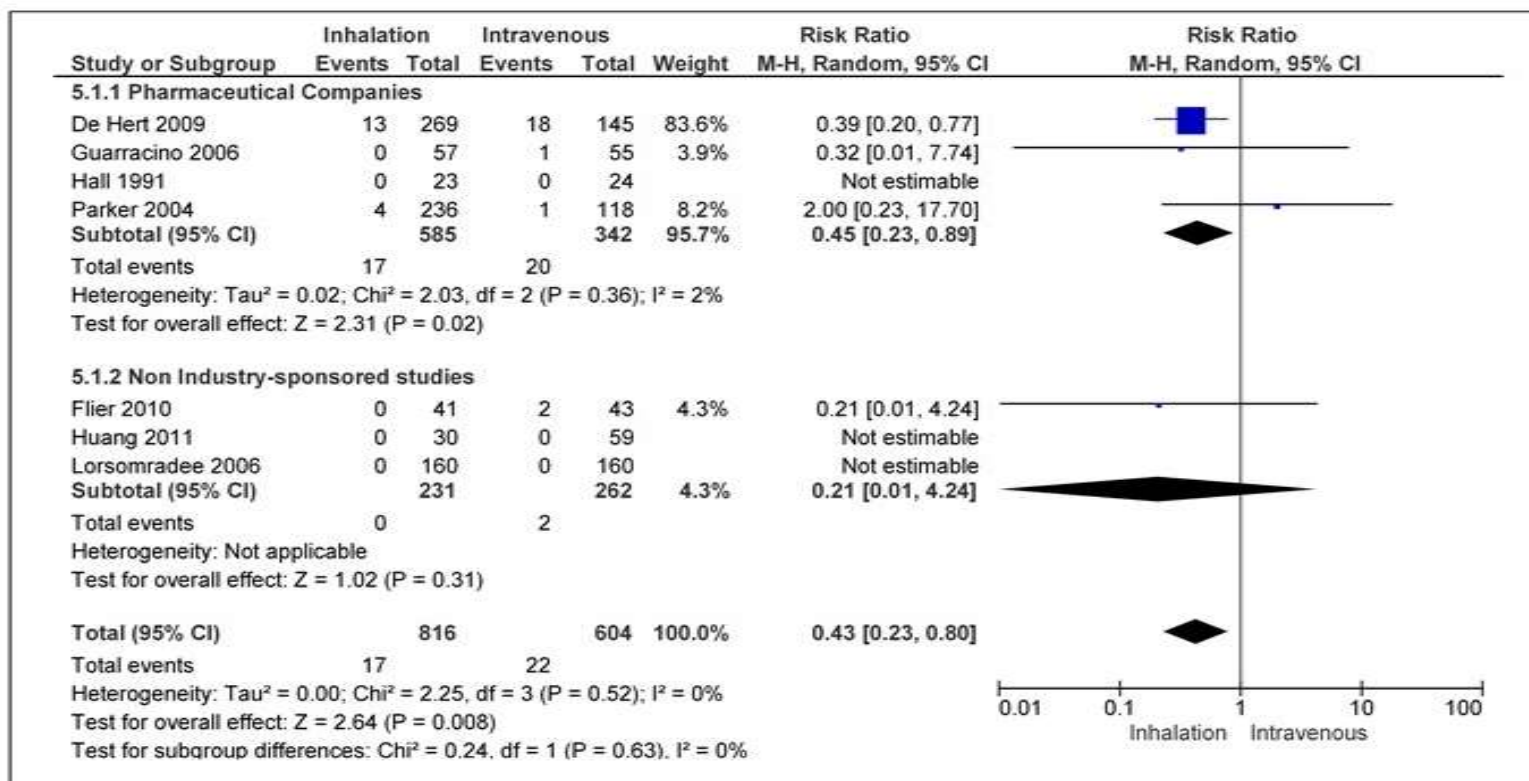


Figura 4. Metanálise geral dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho mortalidade.

4.2.3 Uso de inotrópicos – análise de subgrupo

Três estudos (Guarracino et al, 2006; Mora et al, 1995; Royse et al, 2011) patrocinados por empresas farmacêuticas com um total de 382 pacientes avaliaram uso de inotrópicos; houve 39 pacientes que necessitaram de uso de inotrópicos de um total de 172 pacientes (10,2%) no grupo inalatório em comparação com 75 pacientes de um total de 210 pacientes (35,7%) no grupo intravenoso; demonstrando que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de anestesia estudados (RR 0.71, 95% IC 0.48 à 1.06; $I^2= 27\%$; $p = 0,09$) (Figura 5, painel A).

Enquanto que no grupo não patrocinados por indústrias, seis estudos (De Hert et al, 2003; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Kendall et al, 2004; Lorsomradee et al, 2006; Urzua et al, 1996) com total de 615 pacientes avaliaram o mesmo desfecho; houve 104 pacientes que necessitaram de uso de inotrópicos de um total de 309 pacientes (33,6%) da intervenção no grupo inalatório em comparação com 154 pacientes de um total de 306 pacientes (50,3%) no grupo intravenoso, demonstrando também que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos de anestesia estudados (0.77 RR, 95% CI 0.47 à 1.26; $I^2= 74\%$; $p = 0,30$) (Figura 5, painel B).

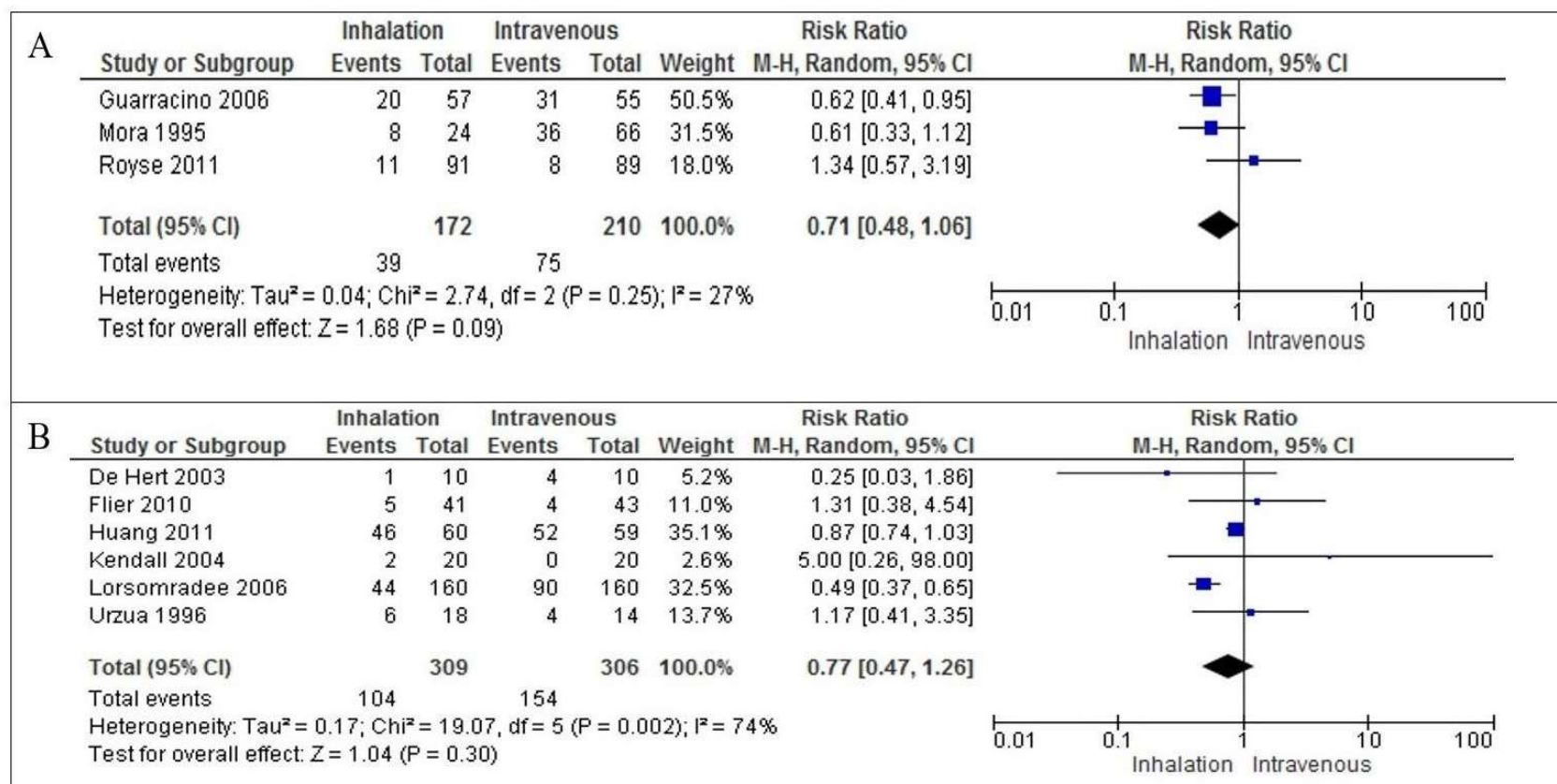


Figura 5. Metanálise dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho uso de inotrópicos. Painel A. Estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Painel B. Estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas.

4.2.4 Uso de inotrópicos – metanálise geral

Nove estudos (Guarracino et al, 2006; Mora et al, 1995; Royse et al, 2011; De Hert et al, 2003; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Kendall et al, 2004; Lorsomradee et al, 2006; Urzua et al, 1996) com total de 997 pacientes avaliaram o uso de inotrópicos. Sendo três estudos (Guarracino et al, 2006; Mora et al, 1995; Royse et al, 2011) patrocinados por empresas farmacêuticas e seis estudos (De Hert et al, 2003; Flier et al, 2010; Huang et al, 2011; Kendall et al, 2004; Lorsomradee et al, 2006; Urzua et al, 1996) não patrocinados. Na metanálise geral, 143 pacientes necessitaram do uso de inotrópicos de um total de 481 pacientes (38%) no grupo inalatório em comparação com 229 de um total de 516 pacientes (44,3%) no grupo intravenoso na intervenção, demonstrando haver uma tendência a favor do uso da anestesia inalatória, entretanto não houve diferença estatisticamente significativa (RR 0.74, 95% IC 0.54 à 1.01; $I^2 = 61\%$; $P = 0.06$) (Figura 6).

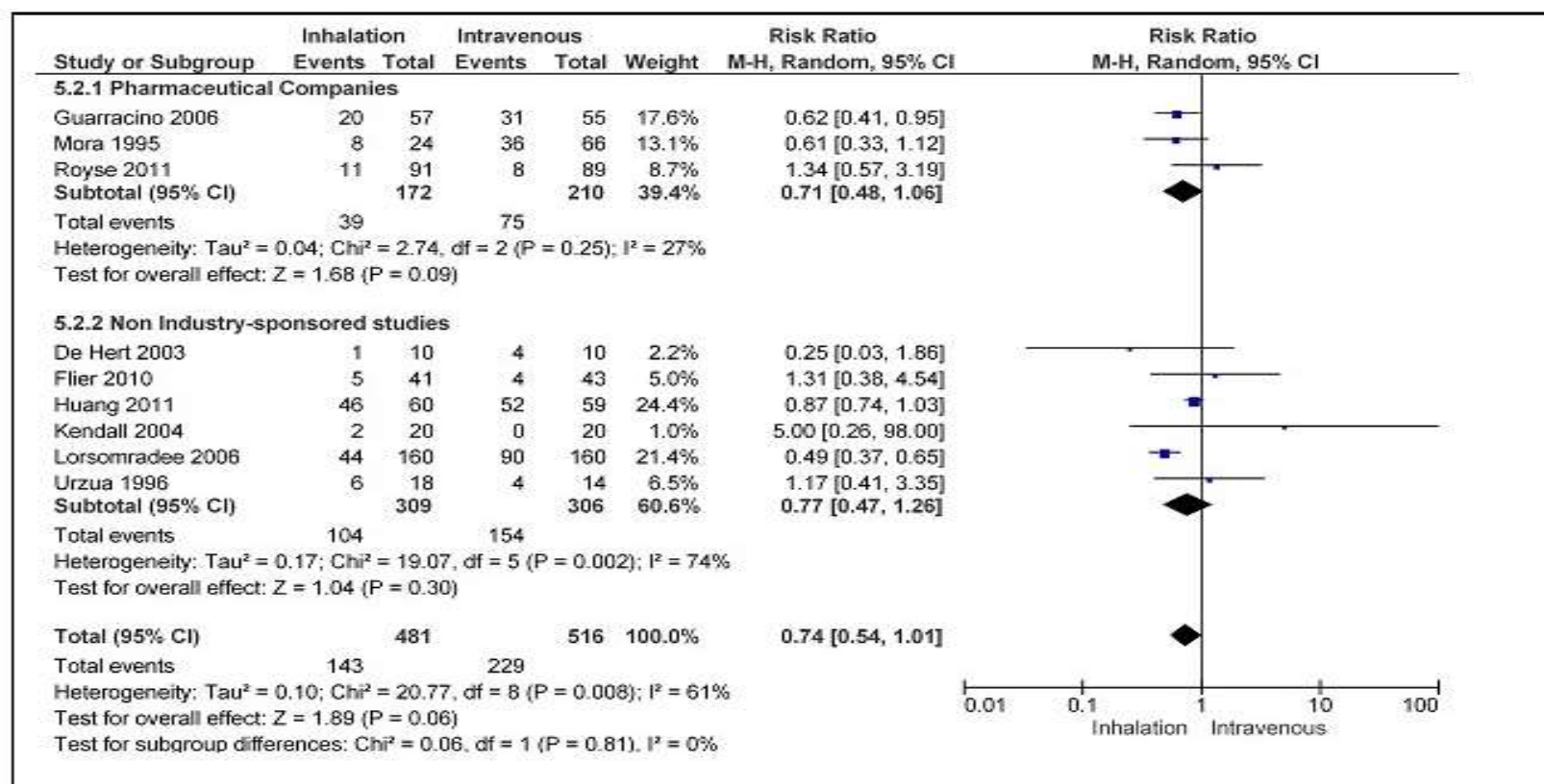


Figura 6. Metanálise geral dos ensaios clínicos randomizados relativos ao desfecho uso de inotrópicos.

5 DISCUSSÃO

5.1 Principais conclusões

Esta pesquisa sistemática qualitativa demonstrou uma diferença estatisticamente significativa nas taxas de mortalidade quando utilizado a anestesia inalatória versus a intravenosa nos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas quando comparados aos estudos não patrocinados pela indústria (Figura 3). O baixo índice de heterogeneidade ($I^2 = 2\%$) indica a inexistência de inconsistências clínicas e/ou metodológicas entre os estudos plotados no patrocinados por indústrias farmacêuticas em relação ao desfecho mortalidade e, portanto, demonstra precisão na magnitude dos efeitos estimados no grupo inalatório. Nos estudos não patrocinados pela indústria não foi possível obter o índice de heterogeneidade devido a dois estudos (Huang et al, 2011; Lorsomradee et al, 2006) por não terem estimado o número de eventos no grupo da intervenção (i.e., anestesia inalatória).

Embora não observada diferença estatisticamente significativa na metanálise do desfecho de uso de inotrópicos em ambos os grupos estudados (i.e., estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e estudos não patrocinados pela indústria), pode-se verificar uma tendência a favor da anestesia inalatória no grupo dos estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas. Nesse caso, o viés é expressivo considerando que houveram três estudos no grupo patrocinado por indústrias farmacêuticas com total de 382 pacientes quando comparado a seis estudos no grupo não patrocinados por indústrias com total de 615 pacientes, praticamente o dobro do tamanho amostral do primeiro grupo (Figura 6).

Constatou-se que em ambos os grupos – estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas, a média de idade é semelhante, e são usados critérios de inclusão e exclusão semelhantes, embora diversificados, que apontam a exclusão de pacientes de maior gravidade em todos os casos, demonstrando paridade entre os grupos e permitindo a comparação (Tabelas 2 e 3).

Vale destacar também que os estudos mais antigos podem ter utilizado anestésias que à época da realização da pesquisa não possuíam a qualidade das anestésias atuais, visto que causavam maior variação hemodinâmica, considerando que um dos estudos patrocinados por indústria farmacêutica (Hall 1991) não foi informado o nome do medicamento utilizado.

5.2 Pontos fortes do estudo

Os pontos fortes da nossa análise incluem uma pesquisa sensível nas principais bases de dados da área da saúde, seleção dos títulos em potencial, extração de dados e avaliação do risco de viés realizadas de forma independente por dois avaliadores.

Além da recorrência do assunto face à dificuldade de enfrentar grandes empresas e empresários que por vezes, direcionam e conduzem questões de ordem pública em prol do capitalismo.

5.3 Limitações

A primeira limitação se refere à restrição de uma área da medicina para realização do estudo, ou seja, os ensaios clínicos randomizados incluídos na presente pesquisa para avaliar a existência de tendenciosidade na magnitude do efeito da intervenção em estudos patrocinados e não patrocinados por indústrias farmacêuticas pertinentes somente a área de anestesiologia.

Identificamos também grande dificuldade na extração de dados, visto que a maioria dos estudos analisados não apresentam desfechos homogêneos para produzir metanálise (i.e. reportados como média e desvio padrão quando para variáveis contínuas, número absoluto de eventos e total de participantes em ambos grupos estudados quando para variáveis dicotômicas), além de apresentarem informações dos desfechos de interesse de forma não padronizada (e.g. diferentes escalas para avaliar mesmo desfecho, diferentes momentos de avaliação, diferentes seguimentos). Do total de 47 estudos que comparam anestesia inalatória e intravenosa para pacientes submetidos à revascularização do miocárdio e serão utilizados apenas sete e nove ensaios clínicos randomizados avaliaram e informaram os desfechos mortalidade e uso de inotrópicos de forma análoga, padronizada e por meio de variáveis dicotômicas.

Além disso, identificamos pequeno número de ensaios clínicos randomizados, com modesto tamanho amostral, sendo estes números discrepantes de pacientes entre os estudos incluídos nos dois grupos de interesse dessa pesquisa (i.e. estudos patrocinados por indústrias farmacêuticas e estudos não patrocinados pela indústria), dessa forma não podemos descartar a possibilidade de viés. Portanto, há necessidade de novos estudos com informações de desfechos homogêneos e quantitativamente satisfatórios.

5.4 Relação com estudos anteriores

Um estudo examinou a associação entre conflitos de interesses financeiros e características das revisões sistemáticas dos inibidores de neuraminidase. Os autores demonstraram que de oito revisões sistemáticas, sete foram classificadas como favoráveis aos resultados e associadas a conflito de interesse financeiro, quando comparadas com cinco de um total de 29 entre aquelas sem conflito de interesse financeiro (Dunn et al, 2006). Uma revisão narrativa mencionou que numerosos estudos encontraram associação significativa entre o financiamento de fontes e resultados favoráveis dos estudos patrocinados por empresas farmacêuticas (Gluud et al, 2006). Lexchin em 2012, mencionou que os resultados mais favoráveis às pesquisas patrocinadas por indústrias farmacêuticas se referem a inadequada qualidade metodológica e não somente à associação com qualquer tipo de patrocínio empresarial (Lexchin, 2012).

Outro estudo, por meio de revisão sistemática, avaliou o efeito das intervenções voltadas para as interações de médicos com indústrias farmacêuticas e concluiu que existe uma política potencial que impacta diretamente na redução dessa interação, que influencia na prescrição de medicamentos. (Alkhaled et al, 2014).

Segundo Ben Goldacre, em “Bad Pharma” os resultados de revisão sistemática realizada em 2011, demonstraram que 50% de todos os testes clínicos realizados por indústrias farmacêuticas nunca são relatados, no entanto, os resultados positivos sobre novas drogas são duas vezes mais propensos a serem publicados, assim considerados viés de publicação (Goldacre, 2013).

Outro estudo realizado em 2010, demonstrou que 85% dos testes financiados por indústrias farmacêuticas demonstraram que suas drogas tiveram efeito positivo, comparados com somente 50% dos testes realizados sob financiamento governamental (Goldacre, 2013).

Destaca-se ainda a ocorrência de um caso polêmico relacionado à rosiglitazona, medicamento lançado para diabetes da indústria GSK em 1999. Na ocasião, houve aumento do risco de ataques cardíacos, porém, somente em 2003 foi confirmado pela OMS (Organização Mundial de Saúde) que tal risco era efetivo e verdadeiro. Esse resultado foi confirmado em 2006, pela própria indústria produtora e FDA (*Food and Drug Administration*). Na metanálise de Steven Nissen, foi encontrado aumento de 43% de risco de infarto do miocárdio em diabéticos tipo 2 que utilizavam o referido medicamento. A proibição da venda e retirada do medicamento do mercado ocorreu somente em 2008 (Goldacre, 2013).

5.5 Implicações

As evidências disponíveis apontam para uma tendenciosidade na magnitude do efeito da intervenção testada em ensaios clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas quando comparados aos estudos não patrocinados por indústrias.

Não percebemos exatamente qual a extensão da influência da indústria farmacêutica no mundo científico na área da saúde. Além disso, não é conveniente afirmar que pesquisadores que participam de pesquisas patrocinadas por tais indústrias tem o propósito consciente de conduzir a mesma de forma enviesada e fraudulenta para interesse próprio. No entanto, a discussão sobre esse relacionamento, que embora seja antigo e público, é verdadeiro tabu pela perplexidade de dois pólos interligados – a pesquisa científica e o fomento estatal ou privado.

De um ponto de vista, temos a pesquisa científica essencial ao desenvolvimento mundial, especialmente na área da saúde, que fundamenta a aplicação profissional de determinados métodos e medicamentos em estudos realizados para avaliar a melhor forma de conduta. De outro, temos a deficiência do incentivo estatal, enfrentado por pesquisadores, que desvalorizados cedem aos meios capitalistas para patrocínio de seus estudos.

Em seu livro, Ben Goldacre adota postura reformista e até extrema, declara que as regras atuais para empresas, médicos e pesquisadores, criam incentivos perversos, ao permitir que as forças do mercado controlem a forma pela qual os medicamentos são descobertos, testados e distribuídos, enfatiza que o desejo de lucro sempre bloqueará o progresso da humanidade. Ele aponta solução para extinção da influência das indústrias farmacêuticas em pesquisas científicas.

Na saúde, o objetivo de lucro das companhias farmacêuticas tem corrompido o a luta para aliviar o sofrimento humano. Talvez uma das possíveis e utópicas soluções para o problema seja banir o lucro que dirige a elaboração, testes e distribuição de medicamentos, visto a importância do desenvolvimento e produção de medicamentos para a sociedade, quão benéficos são e como podem ser prejudiciais se não forem corretos.

Em resumo, alguns autores sugerem nacionalizar a indústria farmacêutica, descaracterizando-a como empresa que visa lucro, para que sirva verdadeiramente ao propósito da medicina, além de inserir-se no plano de obrigações estatais que o setor privado não possui, tal como a saúde. (Goldacre, 2013).

Embora subjetivo, faz-se necessário tal alerta para que a comunidade científica se manifeste para banir a influência corrupta das empresas farmacêuticas em resultados de pesquisas, além de trabalhar para o aprimoramento da qualidade metodológica de seus estudos.

A implicação do presente estudo para a pesquisa científica se refere a um alerta para a comunidade científica, para que a conduta de pesquisadores, bem como o resultado de cada pesquisa seja devidamente analisado e validado face às condutas da ética e da moralidade. Essencial uma solução normativa e política para extrair o viés tão enfático dos estudos patrocinados por indústria farmacêutica, pois há evidente interesse capitalista que se sobrepõe ao acadêmico e desrespeita princípios tão sólidos pela lei máxima do país, bem como a qualquer homem de bom senso, tais como o direito à saúde, a dignidade do ser humano, o comprometimento do Estado para com a pesquisa científica e desenvolvimento tecnológico do país.

5.6 Transcendência dos conceitos da Medicina Baseada em Evidências para o Direito

A Medicina Baseada em Evidências é o elo entre a boa pesquisa científica e a prática clínica, trata-se de um movimento baseado em métodos científicos rigorosos para aplicação dos resultados na prática clínica. É extremamente útil à prática da medicina, aprimorando técnicas e desenvolvendo novos conceitos que proporcionam maior efetividade, segurança e eficácia aos métodos normalmente utilizados.

Sendo assim, esse conceito tem sido, mediante metodologia aplicada, estendido a outras áreas de conhecimento, tais como direito, fonoaudiologia, fisioterapia, educação física entre outras, para que seja igualmente impactante.

Em todas as áreas do conhecimento, é clara a percepção das diferenças existentes entre a prática e a teoria, constituindo entraves para profissionais que buscam aperfeiçoamento e a melhor forma de executar seu trabalho.

Nesse estudo, a metodologia baseada em evidência foi utilizada com ênfase na qualidade e segurança das pesquisas acadêmicas patrocinadas pela indústria farmacêutica, de modo que permita ao profissional da área melhor manejo de conceitos e ferramentas jurídicas relativas à prática.

O questionamento da relação direta de duas áreas de conhecimento tão distintas (saúde e direito) é factível. Contudo, vale ressaltar que o direito está em nosso convívio, nas regras da sociedade, para que todos possam viver de forma harmoniosa na medida do possível. Ainda que de caráter extremamente subjetivo aos olhos da medicina, o direito aborda a área da saúde em diversos departamentos de seu ordenamento jurídico, especialmente na constituição federal, como direito básico do ser humano, sendo tratado como cláusula pétrea, bem como a obrigação do Estado para com a sociedade no fornecimento de prestação de serviços na área da saúde, a

garantia da dignidade da pessoa humana, as diversas leis que regulamentam os hospitais públicos, privados, e os medicamentos.

Observa-se que exportar a qualidade metodológica da pesquisa baseada em evidências para tal área do conhecimento é essencial, tendo em vista que, assim como a medicina é baseada em estudos científicos, o dinamismo do direito nasce com análise científica da sociedade e da eficácia da aplicabilidade das normas e de seus efeitos.

Trazer o direito para o mundo científico e para a área da saúde, permite melhor procedência de decisões por vezes tão polêmicas, ou ainda, a verdadeira e efetiva normatização de questões contraditórias e carentes de tal regramento.

Nesse estudo, é clara a deficiência normativa brasileira face ao problema de fraude em pesquisas científicas, especialmente porque inexistente uma fiscalização eficiente ou qualquer punição, salvo as jurídicas gerais que se aplicam caso a caso, para inibir tal prática imoral.

Uma das possíveis soluções apresentadas foi a nacionalização das companhias farmacêuticas, o que impacta diretamente no ordenamento jurídico e na vida da sociedade como um todo.

Assim, a transcendência da medicina baseada em evidência para o direito e vice-versa, é essencial à definição e aprimoramento da prática profissional, principalmente para proporcionar segurança, efetividade e eficácia ao trabalho tradicionalmente realizado.

6 CONCLUSÃO

Essa pesquisa demonstrou uma tendenciosidade na estimativa da magnitude dos efeitos em ensaios clínicos patrocinados por indústrias farmacêuticas quando comparados aos estudos não patrocinados por indústrias farmacêuticas sobre a eficácia e segurança da anestesia inalatória versus a intravenosa em relação à mortalidade e ao uso de inotrópicos em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio com ou sem circulação extracorpórea, alertando a população da área profissional da saúde sobre os vieses existentes em estudos que conduzem a aplicabilidade de medicamentos e técnicas na prática clínica.

REFERÊNCIAS

- 1) Alkhaled L, Kahale L, Nass H, Brax H, Fadlallah R, Badr K, Akl EA. Legislative, educational, policy and other interventions targeting physicians interaction with pharmaceutical companies: a systematic review. *BMJ Open*. 2014 Jul 1; 4(7): e004880.
- 2) Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P. Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Critical Care*. 2004; 8 (4): R204–12.
- 3) Bero LA, Jadad AR. How consumers and policymakers can use systematic reviews for decision making. *Ann Intern Med*. 1997; 127:37-42.
- 4) Carlat D. Dr. Drug Rep. *New York Times*, New York, p. 664, 25 Nov 2007.
- 5) Castro AA. A pergunta da pesquisa. In: Atallah AN, Castro AA, editores. *Medicina baseada em evidências: fundamentos da pesquisa clínica*. São Paulo: Lemos Editorial 1998; 22-8.
- 6) Castro F. Pela primeira vez, FAPESP torna públicas fraudes científicas. *O Estado de São Paulo*, São Paulo/SP. Disponível em url: <http://ciencia.estadao.com.br/noticias/geral,pela-1-vez-fapesp-torna-publicas-fraudes-cientificas,1573170>. Acessado em 02 de novembro de 2014.
- 7) Chan AW, Altman DG. Epidemiology and reporting of randomized trials published in PubMed journals. *Lancet*. 2005; 365:1159-62.
- 8) Chow SC, Liu JP. *Design and analysis of clinica trials*. 2 ed; New Jersey:John Wiley & Sons; 2004.
- 9) Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB. *Systematic Reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions*. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126:376-80.
- 10) De Hert S, Vlasselaers D, Barbé R, Ory JP, Dekegel D, Donnadonna R, et al. A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia*. 2009; 64(9): 953-60.
- 11) De Hert SG, Cromheecke S, ten Broecke PW, Mertens E, De Blier IG, Stockman BA, et al. Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology*. 2003; 99(2): 314-23.
- 12) Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. *Systematic Reviews: Identifying relevant studies for systematic reviews*. *BMJ*. 1994; 309:1286.
- 13) Dunn AG, Arachi D, Hudgins J, Tsafnat G, Coiera E, Bourgeois FT. Financial conflicts of interest and conclusions about neuraminidase inhibitors for influenza: an analysis of systematic reviews. *Ann Intern Med*. 2014 Oct 7;161(7):513-8.

-
- 14) Egger M, Smith GD, Phillips NA. Meta-analysis: principles and procedures. *BMJ*. 1997; 315.
- 15) El Dib R. Níveis de Evidências Científicas na Prática Médica (chapter 1). In: Guia Prático de Ultrassonografia Vascular 2º ed. Rio de Janeiro: Di Livros Editora Ltda; 2011.
- 16) Eyding D, Lelgemann M, Grouven U, Härter M, Kromp M, Kaiser T et al. Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *BMJ*. 2010; 341; c 4737.
- 17) Flier S, Post J, Concepcion AN, Kappen TH, Kalkman CJ, Buhre WF. Influence of propofol-opioid vs isoflurane-opioid anaesthesia on postoperative troponin release in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *British Journal of Anaesthesia*. 2010; 105 (2): 122-30.
- 18) Gluud LL. Bias in clinical intervention research. *Am J Epidemiol*. 2006 Mar 15; 163(6): 493-501.
- 19) Godlee F, Smith J, Marcovitch H. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *BMJ*. 2011; 342; c7452.
- 20) Goldacre B. Bad pharma, how greed companies mislead doctors and harm patients. Canadá: Signal; 2013.
- 21) Guarracino F, Landoni G, Tritapepe L, Pompei F, Leoni A, Aletti G, et al. Myocardial damage prevented by volatile anesthetics: a multicenter randomized controlled study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2006; 20(4): 477-83.
- 22) Hall RI, Murphy JT, Moffitt EA, Landymore R, Pollak PT, Poole L. A comparison of the myocardial metabolic and haemodynamic changes produced by propofol-sufentanil and enflurane-sufentanil anaesthesia for patients having coronary artery bypass graft surgery. *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1991; 38(8): 996-1004.
- 23) Harris G. Doctor Admits Pain Studies Were Frauds, Hospital says. *New York Times*, New York, p. A22, 10 Mar 2009.
- 24) Higgins JPT, Green S (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011. Available from www.cochrane-handbook.org.
- 25) Huang Z, Zhong X, Irwin MG, Ji S, Wong GT, Liu Y. Synergy of isoflurane preconditioning and propofol postconditioning reduces myocardial reperfusion injury in patients. *Clinical Science*. 2011; 121(2): 57-69.
- 26) Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB. *Delineando a pesquisa clínica. Um aborgagem epidemiológica*. 3.ed. Porto alegre: Artmed; 2008.

-
- 27) Jadad A. Randomised controlled trials: a users guide. *BMJ*. 1998; 1:1-3.
- 28) Jagsi R, Sheets N, Jankovic A, Motomura AR, Amarnath S, Ubel PA. Frequency, nature, effects, and correlates of conflicts of interest in published clinical cancer research. *Cancer*. 2009; 115(12):2783-91.
- 29) Jang S, Chae YK, Majhail NS. Financial conflicts of interest in economic analyses in oncology. *Am J Clin Oncol*. 2011; 34(5):524-8.
- 30) Kendall JB, Russell GN, Scawn ND, Akrofi M, Cowan CM, Fox MA. A prospective, randomised, single-blind pilot study to determine the effect of anaesthetic technique on troponin T release after off-pump coronary artery surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59 (6):545-9.
- 31) Kesselheim AS, Lee JL, Avorn J, Servi A, Shrank WH, Choudhry NK. Conflict of interest in oncology publications: a survey of disclosure policies and statements. *Cancer*. 2012; 118(1):188-95.
- 32) Lenzer J. Review launched after Harvard psychiatrist failed to disclose industry funding. *BMJ*. 2014; 336 (7657):1327.
- 33) Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003; 326:1167-70.
- 34) Lexchin J. Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications. *Sci Eng Ethics*. 2012 Jun; 18 (2): 247-61.
- 35) Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Effects of sevoflurane on biomechanical markers of hepatic and renal dysfunction after coronary artery surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2006 Jun 5; 20(5):684-90.
- 36) Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Critical Care*. 2007; 11(2):R31.
- 37) Meinert CL. *Clinical trials: Design, conduct and analysis*. New York: Oxford University Press; 1986.
- 38) Módolo NSP, Módolo MP, Marton MA, Braz LG, Alves RL, El Dib RP. Intravenous versus inhalation anaesthesia for patients undergoing on-pump or off-pump coronary artery bypass grafting. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No: CD010345. DOI: 10.1002/14651858. CD010345.
- 39) Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ*. 2009; 339:b2535.

- 40) Mora CT, Dudek C, Torjman MC, White PF. The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients. *Anesthesia and Analgesia*. 1995; 81(5): 900-10.
- 41) Mulrow CD, Cook DJ, Davidoff F. Systematic Reviews: critical links in the great chain of evidence. *Annals of Internal Medicine*. 1997; 126: 389-91.
- 42) Mulrow CD. Systematic Reviews: rationale for systematic reviews. *BMJ*. 1994; 309: 597-9.
- 43) Nogueira S. *Ciência Proibida*. Editora Abril. 250 p.
- 44) Pagnan R. Cúpula da cardiologia do Einstein cai por suposto elo com fornecedor. Folha de São Paulo, São Paulo, 13 Set 2016. Disponível em Url: <http://www1.folha.uol.com.br/cotidiano/2016/09/1812723-cupula-da-cardiologia-do-einstein-cai-por-suposto-elo-com-fornecedor.shtml>. Acessado em 13 de setembro de 2016.
- 45) Parker FC, Story DA, Poustie S, Liu G, McNicol L. Time to tracheal extubation after coronary artery surgery with isoflurane, sevoflurane, or target-controlled propofol anesthesia: a prospective, randomized, controlled trial. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2004; 18(5):613-9.
- 46) Resolução RDC102/00ANVISA. Disponível em Url: http://www.fenapro.org.br/legislacao/download/resol_102_00rdc.pdf. Acessado em 02 de novembro de 2014.
- 47) Resolução 1.595/00 – Conselho Federal de Medicina. Disponível em Url: http://www.portalmédico.org.br/resolucoes/cfm/2000/1595_2000.htm. Acessado em 02 de novembro de 2014.
- 48) Ross JS, Hill KP, Egilman DS, Krumholz HM. Guest authorship and ghostwriting in publications related to Rofecoxib: a case study of industry documents from Rofecoxib litigation. *J Am Med Assoc*. 2008; 299:1800-12.
- 49) Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, et al. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 2011; 66(6): 455-64.
- 50) Torjensen I. Journals question integrity of almost 200 papers by Japanese anaesthetist. *BMJ*. 2012; 344; e2490
- 51) Urzua J, Serra M, Lema G, Canessa R, Gonzalez R, Meneses G. Comparison of isoflurane, halothane and fentanyl in patients with decreased ejection fraction undergoing coronary surgery. *Anaesthesia and Intensive Care*. 1996; 24(5):579-84.
- 52) Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ*. 2013; 346; f738.

53) Bland JHL, Lowenstein E. Halothane-induced decrease experimental myocardial ischemia in the non-failing canine heart. *Anesthesiology* 1976;45:287-93. [MEDLINE: 962178]

54) De Hert SG, Van der Linder PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, et al. Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration. *Anesthesiology* 2004;101(2):299-310. [MEDLINE: 5277911]

55) De Hert SG, Turani F, Mathur S, Stowe DF. Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesthesia and Analgesia* 2005;100(6):1584-93. [MEDLINE: 15920178]

56) Bayram H, Erer D, Iriz E, Zor MH, Gulbahar O, Ozdogan ME. Comparison of the effects of pulsatile cardiopulmonary bypass, non-pulsatile cardiopulmonary bypass and off-pump coronary artery bypass grafting on the inflammatory response and S-100beta protein. *Perfusion* 2012;27(1):56-64. [PubMed: 22002967]

Conlon PJ, Stafford-Smith M, White WD, Newman MF, King S, Winn MP, et al. Acute renal failure following cardiac surgery. *Nephrology, Dialysis, Transplantation* 1999;14:1158.

Connolly MW, Subramanian VA, Patel NU. Multivessel coronary artery bypass grafting without cardiopulmonary bypass. *Operative Techniques in Thoracic and Cardiovascular Surgery* 2000;5(3):166-75.

Eaton MP, Bailey PL. Cardiovascular Pharmacology of Anesthetics. In: *In Cardiac Anesthesia - Principles and Clinical Practice*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:295-315.

Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW, Hartz RS. Impact of gender on coronary bypass operative mortality. *The Annals of Thoracic Surgery* 1998;66(1):125-31. [MEDLINE: 9692451]

Fellahi JL, Gue X, Philippe E, Riou B, Gerard JL. Isoflurane may not influence postoperative cardiac troponin I release and clinical outcomes in adult cardiac surgery. *European Journal of Anaesthesiology* 2004;21:688-93. [MEDLINE: 15595580]

Freedman BM, Hamm DP, Everson CT, Wechsler, Christian CM. Enflurane enhances postischemic function recovery in isolated rat heart. *Anesthesiology* 1985;62:29-33. [MEDLINE: 3966666]

Freitas ER, Soares BGO, Cardoso JR, Atallah AN. Incentive spirometry for preventing pulmonary complications after coronary artery bypass graft. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD004466. DOI: 10.1002/14651858.CD004466.pub3.

Conzen PF, Fischer S, Detter C, Peter K. Sevoflurane provides greater protection of the myocardium than propofol in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2003;99(4):826-33. [PubMed: 14508313]

Hong S, Youn YN, Yi G, Yoo KJ. Long term results of ST-segment elevation myocardial infarction versus non-ST-segment elevation myocardial infarction after off-pump coronary artery bypass grafting: propensity score matching analysis. *Journal of Korean Medical Science* 2012;27(2):153-9.

Kozora E, Kongs S, Collins JF, Hattler B, Baltz J, Hampton M, et al. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010;90(4):1134-41.

Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 2003;290:898-904.

Lorsomradee S, Cromheecke S, Lorsomradee S, De Hert SG. Cardioprotection with volatile anesthetics in cardiac surgery. *Asian Cardiovascular & Thoracic Annals* 2008;16(3):256-64. [MEDLINE: 18515682]

Mair J, Hammerer-Lercher A. Markers for perioperative myocardial ischemia: What both interventional cardiologists and cardiac surgeons need to know. *Heart Surgery Forum* 2005;8:319.

Nezami N, Djavadzadegan H, Tabatabaie-Adl H, Hamdi A, Ghobadi K, Ghorashi S, et al. On-versus off-pump coronary artery bypass grafting: No difference in early postoperative kidney function based on TNF- α or C-reactive protein. *Cardiorenal Medicine* 2012;2(3):190-9.

Onorati F, De Feo M, Mastroroberto P, Cristodoro L, Pezzo F, Renzulli A, et al. Determinants and prognosis of myocardial damage after coronary artery bypass grafting. *The Annals of Thoracic Surgery* 2005;79:837.

Pagel PS. Cardioprotection by volatile anesthetics established scientific principle or lingering clinical uncertainty? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2009;23:589-93. [MEDLINE: 19789055]

Pagel P, Farber NE, Patt Jr PF, Warttner DC. Cardiovascular Pharmacology. In: In: Miller RD, Eriksson LI, Fleisher LA, Wiener-Kronish JP, Young WL. eds. *Miller's Anesthesia*. Philadelphia: Churchill Livingstone Elsevier, 2010.


Polomsky M, Puskas JD. Off-pump coronary artery bypass grafting--the current state. *Circulation Journal* 2012;76(4):784-90.

Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Zangrillo A, Bignami E, D'Avolio S, Marchetti C, et al. Desflurane and sevoflurane in cardiac surgery: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2007;21(4):502-11. [MEDLINE: 17678775]


- Pouzet B, Lecharny JB, Dehoux M, Paquin S, Kitakaze M, Mantz J. Is there a place for preconditioning during cardiac operation in humans? *The Annals of Thoracic Surgery* 2002;73:843-8. [MEDLINE: 11899189]
- Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K, et al. Heart disease and stroke statistics--2007 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2007;115(5):e69-171. [MEDLINE: 18086926]
- Selim M. Perioperative stroke. *The New England Journal of Medicine* 2007;356:706-13. [MEDLINE: 17301301]
- Senay S, Toraman F, Akgün Y, Aydin E, Karabulut H, Alhan C, et al. Stroke after coronary bypass surgery is mainly related to diffuse atherosclerotic disease. *Heart Surgery Forum* 2011;14(6):E366-72.
- Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG, et al. Pulmonary outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery in a randomized trial. *Chest* 2005;127:892.
- Symons JA, Myles PS. Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia* 2006;97(2):127-36. [MEDLINE: 16793778]
- van Straten AH, Hamad MA, van Zundert AA, Martens EJ, Schönberger JP, de Wolf AM. Risk factors for deterioration of renal function after coronary artery bypass grafting. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2010;37(1):106-11.
- Wang Q. Molecular genetics of coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 2005;20(3):182-8.
- Tritapepe L, Landoni G, Guarracino F, Pompei F, Crivellari M, Maselli D, et al. Cardiac protection by volatile anaesthetics: a multicentre randomized controlled study in patients undergoing coronary artery bypass grafting with cardiopulmonary bypass. *European Journal of Anaesthesiology* 2007;24(4):323-31. [PubMed: 17156509]


ANEXO

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da FMB – UNESP.

 **Universidade Estadual Paulista**
Faculdade de Medicina de Botucatu

Distrito Rubião Junior, s/nº - Botucatu – S.P.
CEP: 18.618-970
Fone: (14) 3880-1608 / 3880-1609
e-mail secretaria: capellup@fmb.unesp.br
kleber@fmb.unesp.br
e-mail coordenadoria: smolina@fmb.unesp.br





Registrado no Ministério da Saúde
em 30 de abril de 1997

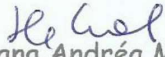
Botucatu, 04 de Fevereiro de 2015 OF. 14/2015-CEP

Ilustríssima Senhora
Profª Drª. Regina El Dib
Departamento de Anestesiologia da
Faculdade de Medicina de Botucatu

Prezada Drª. Regina,

Em relação ao Projeto de Pesquisa “Tendenciosidade na estimativa da magnitude dos efeitos em ensaios clínicos de anestesiologia patrocinados por indústrias farmacêuticas: Pesquisa sistemática”, conduzido por Mariel Orsi Gameiro, orientado por Vossa Senhoria, trata-se de **Revisão Sistemática da Literatura**, sendo assim não necessita de parecer ético deste CEP.

Atenciosamente,


Profª. Drª. Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do CEP

Anexo 2. Planilha dos estudos incluídos separados em três grupos.

Classificação - Desfechos

Grupos	Grupo 1 = Estudos Patrocinados por Indústria Farmacêutica
	Grupo 2 = Estudos que não reportaram o tipo de patrocínio
	Grupo 3 = Estudos patrocinados por Universidades/Fundações/Próprio patrocinador

Histórico do paciente		
Medidas hemodinâmicas	32 estudos	
	Grupo 1	10
	Grupo 2	13
	Grupo 3	9
S100	4 estudos	
	Grupo 1	1
	Grupo 2	2
	Grupo 3	3
Troponin	17 estudos	
	Grupo 1	3
	Grupo 2	6
	Grupo 3	8
CK	9 estudos	
	Grupo 1	2
	Grupo 2	1
	Grupo 3	6
Lactato	6 estudos	
	Grupo 1	2
	Grupo 2	3
	Grupo 3	1

Eventos Adversos		
Infarto do Miocárdio	16 estudos	
	Grupo 1	6
	Grupo 2	5
	Grupo 3	5

Mortalidade		
Morte	10 estudos	
	Grupo 1	5
	Grupo 2	3
	Grupo 3	2

Morbidade		
UTI	13 estudos	
	Grupo 1	4
	Grupo 2	3
	Grupo 3	6
Tempo no Hospital	11 estudos	
	Grupo 1	4
	Grupo 2	4
	Grupo 3	3
Períodos	17 estudos	
	Grupo 1	5
	Grupo 2	6
	Grupo 3	6
Uso de Inotrópicos	18 estudos	
	Grupo 1	5
	Grupo 2	5
	Grupo 3	8
Ventilação	16 estudos	
	Grupo 1	5
	Grupo 2	5
	Grupo 3	6

Anexo 3. Planilha sobre o desfecho mortalidade.

Mortalidade - hospitalização até 1 ano

Grupo 1

Guarracino 2006 (30 dias após cirurgia)

Desflurane	n=57	0	-
Propofol	n=55	1	1.8%

Parker 2004 (morte após cirurgia)

Isoflurane n=118	3
Sevoflurane n=118	1
Propofol n=118	1

Hall 1991 (tempo não especificado)

Propofol	n=24	0	-
Enflurane	n=23	0	-

De Hert 2009 (morte - até 1 ano após a cirurgia)

TIVA	n=145	18	12.3%
desflurane	n=137	9	6.9%
sevoflurane	n=132	4	3.3%

Story 2001

Propofol	n=118	1	
Isoflurane	n=118	0	
Sevoflurane	n=118	1	

Grupo 3

Flier 2010 (morte - 1 ano após a cirurgia)

Isoflurane	n=41	0	-
Propofol	n=43	2	4.6%

Huang 2011 (morte no hospital)

Fentanyl (h)	n=29	0	-
Propofol	n=30	0	-
Isoflurane	n=30	0	-
Isoflurane + Propofol	n=30	0	-

Lorsomradee 2006

Propofol	n=160	0	
Sevoflurane	n=160	0	

Anexo 4. Planilha sobre o desfecho uso de inotrópicos.

Uso de Inotrópicos - após cirurgia ou na UTI

Grupo 1			
Guarracino 2006 (após cirurgia)			
Volatile	n=57	20	35.1%
TIVA	n=55	31	56.4%
Mora 1995 (após cirurgia)			
Enflurane	n=24	8	11
Fentanyl	n=22	16	14
Propofol	n=23	8	9
Thiopental	n=21	12	11
Royse 2011 (após cirurgia)			
Propofol	n=89	8	9.0%
Desflurane	n=91	11	12%

Grupo 3							
Ballester 2011							
Propofol (durante)	n=20		607 +- 42.9				
Sevoflurane	n=18		529 +- 31.2				
De Hert 2003							
Propofol (durante)	n=10		4	40%			
Sevoflurane	n=10		1	10%			
Flier 2010 (após cirurgia)							
Isoflurane (after)	n=41		5	12.2%			
Propofol	n=43		4	9.3%			
Huang 2011 (após cirurgia)							
Fentanyl	n=29		16	11	27	93.1%	
Propofol	n=30		17	8	25	50%	
Isoflurane	n=30		19	7	26	86.6%	
Isoflurane + Propofol	n=30		16	4	20	66.6%	
Kendall 2004							
Após (off-pump)			Após (on-pump)				
Isoflurane	n=10	1	10%	Isoflurane	n=10	1	10%
Propofol	n=10	0	-	Propofol	n=10	0	-
Urzu 1996							
Durante (off-pump)			Durante (on-pump)				
Fentanyl	n=7	2	28.5%	Fentanyl	n=7	2	28.5%
Isoflurane	n=10	2	20%	Halothane	n=8	4	50%
Lorsomraade 2006							
Propofol	n=160		90				
Sevoflurane	n=160		44				