



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E SAÚDE HUMANA

DIEGO RIBEIRO RABELO

**PREDILEÇÃO POR RESULTADOS POSITIVOS: “O ELEFANTE NA SALA” DA
INTEGRIDADE CIENTÍFICA EM ESTUDOS MÉDICOS**

TESE DE DOUTORADO

SALVADOR

2021

DIEGO RIBEIRO RABELO

**PREDILEÇÃO POR RESULTADOS POSITIVOS: “O ELEFANTE NA SALA” DA
INTEGRIDADE CIENTÍFICA EM ESTUDOS MÉDICOS**

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde Humana da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Medicina e Saúde Humana.

Orientador: Dr. Luis Cláudio Lemos Correia.

SALVADOR

2021

Ficha Catalográfica elaborada pelo Sistema Integrado de Bibliotecas

R114 Rabelo, Diego Ribeiro

Predileção por resultados positivos: “O elefante na sala” da integridade científica em estudos médicos. /Diego Ribeiro Rabelo. – 2021.
73f.: 30cm.

Orientador: Prof.º Dr. Luis Cláudio Lemos Correia

Doutor em medicina e Saúde Humana

Inclui bibliografia

1. Spin. 2. Viés de relato. 3. Análise secundária. 4. Metaciência. 5. Integridade científica. I. Correia, Luís Cláudio Lemos. II. Predileção por resultados positivos: “O elefante na sala” da integridade científica em estudos médicos.

CDU: 001.891

DIEGO RIBEIRO RABELO

**"PREDILEÇÃO POR RESULTADOS POSITIVOS: "O ELEFANTE NA SALA"
DÁ INTEGRIDADE CIENTÍFICA EM ESTUDOS MÉDICOS"**

Tese apresentada à Escola Bahiana de
Medicina e Saúde Pública, como
requisito parcial para a obtenção do
Título de Doutor em Medicina e Saúde
Humana.

Salvador, 18 de junho 2021.

BANCA EXAMINADORA

Dr. Lucas Crescenti Abdalla Saad Helal
Doutor em Ciências da Saúde
Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC

Prof. Dr. Bruno Gil de Carvalho Lima
Doutor em Saúde Pública
Universidade Federal da Bahia, UFBA

Prof.^a Dra. Kátia Nunes Sá
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof. Dr. Bruno Teixeira Góes
Doutor em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Prof.^a Dra. Luciana Ribeiro Bilitário
Doutora em Medicina e Saúde Humana
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

AGRADECIMENTOS

Todo o processo envolvido na realização deste trabalho representa muito para mim e ele não seria possível sem algumas contribuições diretas ou indiretas. Para todas elas, expresso meus mais profundos agradecimentos.

À Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP). Obrigado por fornecer os valiosos recursos da liberdade de expressão e valorização do que é diverso e fora da caixa.

Aos discentes Camila Verônica, Daniel Medina, Gabriel Grisi, Gustavo Lopes, Letícia Escorse, Larrie Laporte, Mariana Cruz e Thiago Taniguchi; e ao/às pesquisador/as João de Deus Barreto Segundo, Denise Matias, Janine Magalhães e Alessandra Caldas do *Brazilian Metascience Research Group (BMRG)*; e ao orientando Henrique Cumming, agradeço o apoio e dedicação.

Aos amigos Bruno Goes e Rinaldo Barros, grandes exemplos de pessoas e profissionais, aprendo muito com vocês. Obrigado pela parceria pessoal, profissional e intelectual e pelos aprendizados e oportunidades que me proporcionam. Se não fosse por vocês esse doutoramento provavelmente não estaria acontecendo.

Ao mestre Luís Correia, por ser mais do que um orientador. Seus ensinamentos impactaram profundamente a minha visão de mundo e proporcionaram clareza na identificação do meu propósito de vida. Como se não bastasse, ainda me permite – generosamente – exercê-lo. Por tudo isso, nada do que eu escreva aqui irá expressar o quanto sou grato.

À Mayara Souza, pela parceria, compreensão e paciência. É possível que imagine, mas certamente não é capaz de mensurar o quanto é importante para mim. Por tudo isso, faço das palavras de Carl Sagan as minhas: “Diante da vastidão do tempo e da imensidão do universo, é um prazer dividir um planeta e uma época com você”.

“Faz-se ciência com os fatos, como se faz uma casa com pedras; mas uma acumulação de fatos não é ciência, assim como um monte de pedras não é uma casa.” (Jules Poincaré)

ESTRUTURA DA TESE

Esta tese está estruturada no formato de artigo científico. Na parte textual constam métodos gerais e discussão geral que se relacionam com o todo, enquanto os artigos inseridos nos resultados representam aspectos específicos de cada objetivo da tese.

RESUMO

Introdução: muitas são as estratégias que os profissionais de saúde utilizam para tomar decisões. Dentre elas, o método científico é o menos frágil e possui grande respaldo por parte da sociedade. Porém, a maioria dos artigos científicos não merecem o prestígio que recebem, pois seus resultados são superestimados. Como consequência, em pesquisas subsequentes poucos destes resultados são confirmados. Sem perceber essa realidade, o sistema científico-acadêmico recompensa produção, muitas vezes, em detrimento da integridade científica do produto. **Objetivo:** Identificar e avaliar a predileção por resultados positivos em estudos da área médica. **Métodos:** [Artigo 1] descrevemos a incidência de positividade de estudos originalmente negativos por meio da publicações de análises secundárias (republicações) e analisou o potencial de variáveis relacionadas ao processo de produção e publicação desses artigos predispor tal positividade. Para tanto, contamos com uma amostra de ensaios clínicos negativos publicados no *New England Journal of Medicine* no ano de 2014 e suas respectivas republicações publicadas entre os anos de 2014 e 2019; [Artigo 2] selecionamos os primeiros autores de qualquer artigo original publicado durante o primeiro mês do ano de 2019 em três das principais revistas médicas: *Journal of the American Medical Association*, *The British Medical Journal* e *The Lancet*. Os artigos vitalícios publicados por esses indivíduos como primeiros, últimos ou autores correspondentes em periódicos indexados no *MedLine*® foram selecionados e definidos como positivos ou negativos de acordo com a conclusão do artigo. Um artigo positivo foi definido quando a conclusão confirmou a hipótese do estudo e caso contrário, como negativo. O IIC foi calculado pela razão de artigos negativos (numerador) e artigos positivos (denominador). Um IIC > 1 é desejado como um marcador de integridade científica. **Resultados:** [Artigo 1] dentre os 43 ensaios clínicos originalmente negativos que compuseram a amostra, 21 foram republicados e 15 tiveram suas conclusões positivadas, resultando em 35% (IC95%, 21-51) de positividade por republicações. Não houve associação entre características dos ensaios clínicos primariamente negativos e positividade por republicação; [Artigo 2] foram selecionados 27 autores, com mediana ao longo da vida de 5 artigos (intervalo interquartil = 1 - 7, mínimo de 1 e máximo de 55) publicados durante a vida em periódicos indexados no *MedLine*®. A prevalência de artigos positivos foi de 87% (IC95% = 82% - 91%) e a utilização do *spin* para positivar a conclusão esteve presente em 7,9% dos artigos positivos. Dezesesseis autores (59%) não tiveram estudos negativos, levando a um IIC igual a zero. Apenas 4 autores (15%) tiveram um IIC superior a 1. A estimativa média para o índice de integridade foi de 0,50 (\pm 1,2). Não houve associação entre o índice e o número total de publicações ou a prática de *spin*. **Conclusões:** [Artigo 1] a publicação subsequente de republicações de estudos originalmente negativos pode ser frequente e altamente bem-sucedida na positividade de resultados; [Artigo 2] um número maior de artigos positivos em comparação com artigos negativos pode ser um sinal indireto de falta de integridade científica entre autores de publicações importantes em ciências médicas.

Palavras-chave: *Spin*; Viés de relato; Análise secundária; Metaciência; Integridade científica.

ABSTRACT

Introduction: there are many strategies that health professionals use to make decisions. Among them, the scientific method is the least fragile and has great support from society. However, most scientific articles do not deserve the prestige they receive, as their results are overestimated. Therefore, in subsequent research few of these results are confirmed. Without realizing this reality, the scientific-academic system rewards production, often at the expense of the scientific integrity of the product.

Objective: Identify and evaluate the predilection for positive results in medical studies.

Methods: **[Article 1]** we describe the incidence of positivization of studies that were originally negative through the publication of secondary analyzes (republications) and analyzed the potential of variables related to the production and publication process of these articles that predispose such positivization. Thus, we have a sample of negative clinical trials published in the New England Journal of Medicine in 2014 and their respective republication published between 2014 and 2019; **[Article 2]** we selected the first authors of any original article published during the first month of 2019 in three of the main medical journals: Journal of the American Medical Association, The British Medical Journal and The Lancet. Lifetime articles published by these individuals as first, last or corresponding authors in journals indexed in MedLine® were selected and defined as positive or negative according to the conclusion of the article. A positive article was defined when the conclusion confirmed the study's hypothesis and otherwise, negative. The IIC was calculated by the ratio of negative articles (numerator) and positive articles (denominator). An IIC > 1 is desired as a marker of scientific integrity. **Results:** **[Article 1]** among the 43 originally negative clinical trials that comprised the sample, 21 were republished and 15 had their conclusions positive, resulting in 35% (95% CI, 21 - 51) of positivations by republications. There was no association between characteristics of primarily negative clinical trials and positivity by republication; **[Article 2]** 27 authors were selected, with a lifetime median of 5 articles (interquartile range = 1 - 7, minimum of 1 and maximum of 55) published during their lifetime in journals indexed in MedLine®. The prevalence of positive articles was 87% (95% CI = 82% - 91%) and the use of spin to posit the conclusion was present in 7.9% of positive articles. Sixteen authors (59%) had no negative studies, leading to an IIC equal to zero. Only 4 authors (15%) had an IIC greater than 1. The average estimate for the integrity index was 0.50 (\pm 1.2). There was no association between the index and the total number of publications or the practice of spin. **Conclusions:** **[Article 1]** the subsequent publication of republications of originally negative studies can be frequent and highly successful in positivizing results; **[Article 2]** a greater number of positive articles compared to negative articles can be an indirect sign of a lack of scientific integrity among authors of important publications in the medical sciences.

Keywords: Spin; Reporting bias; Secondary analysis; Metascience; Scientific integrity.

LISTA DE ABREVIATURAS

<i>COPE</i>	<i>Committee on Publication Ethics</i>
<i>COS</i>	<i>Center for Open Science</i>
<i>EBMSP</i>	Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
<i>ICMJE</i>	<i>International Committee of Medical Journal Editors</i>
<i>IIC</i>	Índice de Integridade Científica
<i>JAMA</i>	<i>the Journal of the American Medical Association</i>
<i>MBE</i>	Medicina Baseada em Evidências
<i>MUP</i>	Mínimas Unidades Publicáveis
<i>NEJM</i>	<i>New England Journal of Medicine</i>
<i>OSF</i>	<i>Open Science Framework</i>
<i>PCBE</i>	Prática Clínica Baseada em Evidências
<i>REDCap</i>	<i>Research Electronic Data Capture</i>
<i>RoB2</i>	<i>Risk of Bias 2</i>
<i>SPSS</i>	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
<i>TheBMJ</i>	<i>The British Medical Journal</i>

SUMÁRIO

1	AUTOBIOGRAFIA CIENTÍFICA	11
2	INTRODUÇÃO	13
3	OBJETIVOS	16
3.1	Geral	16
3.2	Específicos	16
4	REVISÃO DE LITERATURA	17
4.1	Predileção por resultados positivos	17
4.2	Má conduta e integridade científica	19
4.3	O aumento das más condutas científicas nas pesquisas médicas: impressão ou realidade?	21
4.4	O fenômeno das publicações de análises secundárias	25
5	MÉTODOS GERAIS DA TESE	30
6	RESULTADOS	31
6.1	Artigo 1	32
6.1.1	Métodos.....	32
6.1.1.1	<i>Protocolo</i>	32
6.1.1.2	<i>Seleção de artigos originalmente negativos</i>	32
6.1.1.3	<i>Pesquisa por republicações</i>	33
6.1.1.4	<i>Extração dos dados</i>	33
6.1.1.5	<i>Descrição das publicações originalmente negativas</i>	33
6.1.1.6	<i>Descrição das republicações</i>	34
6.1.1.7	<i>Análise dos dados</i>	35
6.1.2	Resultados.....	35
6.1.2.1	<i>Caracterização geral dos artigos</i>	35
6.1.2.2	<i>Positivização por republicação</i>	37
6.1.2.3	<i>Variáveis associadas à positivização por republicação</i>	38
6.1.3	Discussão	39
6.2	Artigo 2	41
6.2.1	Métodos.....	41
6.2.1.1	<i>Protocolo</i>	41
6.2.1.2	<i>Seleção de autores e artigos</i>	41
6.2.1.3	<i>Extração dos dados</i>	42
6.2.1.4	<i>Descrição dos autores e artigos</i>	43
6.2.1.5	<i>Análise dos dados</i>	43
6.2.2	Resultados.....	44

6.2.2.1	<i>Caracterização geral dos autores</i>	44
6.2.2.2	<i>Índice de Integridade Científica (IIC)</i>	45
6.2.2.3	<i>Variáveis associadas ao Índice de Integridade Científica (IIC) < 1</i>	47
6.2.3	Discussão	49
7	DISCUSSÃO GERAL DA TESE	52
8	PERSPECTIVAS	54
9	CONCLUSÕES	55
9.1	Geral	55
9.2	Específicas	55
9.2.1	Artigo 1	55
9.2.2	Artigo 2	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXOS	65

1 AUTOBIOGRAFIA CIENTÍFICA

Desde muito pequeno tinha clareza do que queria ser quando virasse “gente grande”: professor e cientista! Conforme os anos iam passando meu interesse por livros e qualquer tipo de informação ligada à ciência só aumentava. Ao entrar na faculdade de Fisioterapia, não tinha como ser diferente: dentre os componentes curriculares que mais me interessaram estavam a metodologia da pesquisa e o trabalho de conclusão de curso... busquei fazer todas as monitorias que foram possíveis para viver a experiência de ensinar.

Quando acabou a faculdade, pouco inspirado pela parte clínica e motivado pelos meus desejos nutridos desde a infância, decidi que queria fazer o mestrado e iniciar a construção da minha vida de professor e cientista. Nessa ocasião, tive a oportunidade e a satisfação de conhecer um professor que mudou o rumo da minha vida, Luís Cláudio Lemos Correia. Ele me apresentou ao que julgo como a face mais inspiradora da ciência, uma vertente que une a filosofia da ciência e a Prática Clínica Baseada em Evidências (PCBE).

Além de rapidamente perceber que estes conceitos norteariam minha vida profissional, tive um momento de epifania e concebi que a relação que mantinha com esse universo transcendia aspectos profissionais e tinha conexões profundas com minha vida pessoal. Algum tempo depois – inspirado pela obra do referido professor – comecei a colocar isso em prática propagando os princípios da PCBE para estudantes e profissionais da Fisioterapia por intermédio de aulas, palestras, cursos e mídias sociais como blog, Facebook® e Instagram® (atualmente com + de 20.000 seguidores). Então, o que era apenas uma obstinação de criança se configurou como um estilo de vida.

Eis que, avançando um pouco mais no tempo, no final de um evento sobre Medicina Baseada em Evidências (MBE), encontrei o professor Luís e lhe fiz o convite para ser meu orientador de doutorado, e para minha felicidade, ele gentilmente aceitou! Hoje me sinto extremamente realizado e contente por ter materializado meus sonhos de criança: sou professor e cientista! Atuo como docente ministrando aulas de metodologia da pesquisa, pensamento científico crítico e saúde baseada em

evidências e como pesquisador no Centro de Medicina Baseada em Evidências da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, desenvolvendo pesquisas na área da metaciência, como a que será apresentada neste documento.

Portanto, o que me moveu para este doutoramento, ainda me move e continuará a me mover, mesmo após a sua finalização, não é apenas uma questão de título ou capacitação técnica, é uma questão de propósito de vida.

2 INTRODUÇÃO

“Qual a conduta mais adequada diante dessa situação clínica?”. Desde a sua origem, a área de saúde vem passando por muitas transformações (1), mas há algo que permaneceu constante ao longo de todos esses anos: tomar decisões frente à incerteza ainda é a principal função dos profissionais de saúde (2). Nessas ocasiões, muitas estratégias são utilizadas para decidir: lógica, informações veiculadas pelas mídias/redes sociais; opiniões de autoridades; experiência clínica etc. (3). Os mais preparados entendem a fragilidade das informações anteriormente citadas (4) e optam pelas informações científicas de qualidade.

Uma pesquisa de 2015 da *American Association for the Advancement of Science* revelou que grande parte da sociedade americana pensa que a ciência tornou a vida mais fácil e que “vale a pena” investir em ciência (5). Já no Brasil, esse tipo de informação consta na edição de 2019 da Pesquisa de Percepção Pública da Ciência e Tecnologia no Brasil. Seus dados apontam, dentre outras coisas, que a população brasileira considera que os cientistas fazem coisas úteis para a sociedade, geram mais benefícios que malefícios e são os profissionais de maior credibilidade do país, além de os considerarem inteligentes e merecedores de um alto grau de confiança (6).

Apesar disso, a maioria dos artigos científicos não merecem a confiança que recebem (7). Grande parte deles apresentam resultados estatisticamente significantes (8–10), porém, em alguns casos, essas conclusões são positivadas artificialmente. Diversas estratégias são utilizadas para esse fim (11–14), todas resultando de uma inconformidade com o resultado original do trabalho. Logo, para alimentar a necessidade humana de resultados positivos (15), são praticadas condutas questionáveis durante o processo de produção e publicação dos estudos que favorecem resultados estatisticamente significantes, mas que, ao mesmo tempo, aumentam a probabilidade de erros aleatórios (16).

É como nos alertou o cientista Jules Poincaré: “faz-se ciência com os fatos, como se faz uma casa com pedras; mas uma acumulação de fatos não é ciência, assim como um monte de pedras não é uma casa”. As estratégias citadas aumentam as chances

de resultados falso-positivos (17) e podem inflar as estimativas de tamanhos de efeito (18). Como não poderia ser diferente, quando os desfechos artificialmente positivos desses estudos são testados novamente em pesquisas subsequentes, poucos são confirmados e menos ainda são implementados no dia a dia clínico, atestando a inutilidade dessas pesquisas (19).

Esse ecossistema gera pesquisas científicas de pouco valor e muito desperdício (20), recompensando a produção de estudos com resultados positivos em larga escala com bolsas/subsídios, publicações, prestígio e progressão/manutenção de carreira aos autores destes estudos (21). Como consequência da normalização de comportamentos questionáveis, há uma gradativa distensão dos limites morais no que se refere às práticas questionáveis em pesquisa e publicação, que vem acompanhada de um perigoso excesso de complacência no auto juízo de valor moral (22). Esse conjunto de práticas questionáveis – conceitualmente – se apresenta como falta de integridade científica (23), o que piora a qualidade das informações a que os clínicos têm acesso (24) para responder “qual a conduta mais adequada diante dessa situação clínica?”, gerando mal uso de recursos na área de saúde (25).

O construto desenvolvido até aqui alicerça a necessidade de investigação do comportamento de pesquisadores e suas produções em um ecossistema que valoriza e incentiva o positivo. Antes de serem confirmadas por evidências, hipóteses plausíveis são mais prováveis de serem falsas do que verdadeiras (26). Portanto, dentre todos os estudos que testam hipóteses, deve-se esperar mais verdadeiros negativos do que verdadeiros positivos. Não obstante, mecanismos como vieses no desenho do estudo, viés de relato do desfecho, viés de publicação, imprecisão e *spin* fabricam uma prevalência mais alta de artigos positivos, o que indica menor integridade científica de seus processos de produção e publicação. Todavia, apesar de muito se discutir sobre esses temas e suas repercussões danosas, eles ainda são tratado como um “elefante na sala” pelo ecossistema científico, pois raras são as pesquisas que analisam pragmaticamente esses fenômenos.

Com base nesse lacuna, originam-se as duas hipóteses dessa tese: 1) a existência de autores com um número maior ou igual de estudos negativos em seus currículos, em comparação com estudos positivos, indica integridade científica. Logo, propomos

e avaliamos aqui o Índice de Integridade Científica (IIC), caracterizado pela razão entre todos os estudos negativos/positivos publicados na carreira de um pesquisador; 2) além disso, partindo da mesma premissa, a publicação de uma análise secundária positiva a partir de um ensaio clínico originalmente negativo tende a apresentar um menor valor preditivo e a informação gerada através dela deve ser questionada quanto a sua utilidade. Assim sendo, descrevemos a frequência de positividade de ensaios clínicos primariamente negativos mediante a publicação de análises secundárias, fenômeno batizado de “positivação por republicação”.

Entender mais e melhor dos processos envolvidos na produção e publicação dessas evidências e o comportamento dos pesquisadores que as produzem, pode representar o ponto de inflexão no combate às más condutas científicas.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Identificar e avaliar a predileção por resultados positivos em estudos da área médica.

3.2 Específicos

São eles:

- a) descrever a incidência de publicações secundárias que positivam resultados de estudos primariamente negativos (“positivação por republicação”);
- b) propor e aplicar o “índice de integridade científica” de autores renomados na área médica, sob a premissa de que trabalhos positivos em número maior do que os negativos indicam predileção inadequada por comprovação de hipóteses.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Esta sessão será apresentada em quatro subcapítulos:

- a) predileção por resultados positivos;
- b) má conduta e integridade científica;
- c) o aumento das más condutas científicas nas pesquisas médicas: impressão ou realidade?
- d) o fenômeno das publicações de análises secundárias.

4.1 Predileção por resultados positivos

Há 200 mil anos, surgia o *Homo sapiens* na África Oriental, mas já existiam animais muito semelhantes aos humanos modernos há pelo menos 2,5 milhões de anos. Ao longo de todo esse tempo, esses animais passaram despercebidos dos outros organismos com os quais dividiam seu habitat, nada tinham de especial. Porém, há 70 mil anos, tudo mudou (27,28). A dinâmica da evolução lhes conduziu para o topo da cadeia alimentar, posição que ocupam confortavelmente até hoje. Uma das explicações mais plausíveis para esse acontecimento é a especialização no nicho cognitivo, que compreende a habilidade de raciocinar sobre a estrutura do mundo, cooperar mutuamente e transmitir os aprendizados de geração em geração por meio de um tipo especial de linguagem, a ficcional (29–32).

Esse tipo de linguagem e os temas relacionados a ela chamam a atenção da ciência há muito tempo, sobretudo na área da tomada de decisão frente a incertezas. Motivado com tudo isso, Daniel Kahneman decidiu dedicar a maior parte da sua carreira científica ao estudo empírico de como se dá o processamento cerebral nessas ocasiões. Inclusive, recentemente, seu trabalho foi coroado e reconhecido com um prêmio Nobel (33).

Para ele, existem duas vias, uma que age de forma rápida e intuitiva (sistema 1), enquanto a outra é lenta e analítica (sistema 2). O sistema 1 foi essencial para os humanos ancestrais tomarem decisões, já que possuíam informações escassas sobre o funcionamento do mundo e necessitavam agir de forma veloz, com foco na sobrevivência. Como se não bastasse, essa via demanda muito menos gasto de

energia, o que, dada tal situação, foi providencial (4). Contudo, o ambiente terrestre evoluiu e a forma como o *Homo sapiens* lida com ele, também.

Ter o sistema 1 disponível para uso indiscriminado foi, sem dúvidas, um trunfo, uma vantagem evolutiva eficaz. Porém, atualmente, não há outra espécie que ameace os humanos (a não ser eles mesmos). Há muito conhecimento sobre a vida no planeta Terra e há tempo suficiente para refletir sobre as tomadas de decisões, visto que não mais é uma questão de sobrevivência (34). O ponto é que treinamos, literalmente, por milhares de anos para usar o sistema 1 e não só nos tornamos muito bons nisso como o empregamos como principal fonte para tomar decisões. Contudo, apesar de ser uma importante via para otimizar algumas escolhas do dia a dia, são inúmeras as evidências científicas de que, trilhando esse caminho, aumentamos a probabilidade de cometemos erros (35).

O mais curioso é que tais erros privilegiam a presença, e não a ausência do fenômeno. Tendemos a preencher os espaços vazios com eventos “positivos”. Isso foi demonstrado por uma extensa pesquisa que se destinou a investigar a difusão de notícias falsas ("*fake news*") e notícias verdadeiras em uma rede social entre 2006 e 2017. Foram analisadas aproximadamente 126 mil notícias, divulgadas por 3 milhões de pessoas, em média 4,5 milhões de vezes. A conclusão foi que os boatos foram difundidos de forma muito mais rápida, profunda e ampla do que as verdades, inclusive na área científica. A probabilidade de "*fake news*" serem compartilhadas foi de 70% e elas influenciaram de 1 mil a 100 mil usuários. Em contrapartida, as notícias verdadeiras poucas vezes alcançaram mais do que 1,5 mil indivíduos e demoraram 6 vezes mais para alcançar esse número. Segundo os autores, as notícias falsas eram encaradas como uma "novidade" (leia-se: mais atraentes que as verdadeiras), motivando seu maior compartilhamento. Além disso, opostamente ao que tem sido veiculado, os robôs ("*bots*") disseminam notícias falsas e verdadeiras na mesma taxa, sendo a culpa dos boatos se espalharem atribuída aos seres humanos (inclinados a espalhar mais as notícias fantasiosas) (36).

Algo semelhante acontece na ciência. Um exemplo disso é a inclinação à subnotificação de estudos com resultados que não são estatisticamente significantes (negativos), o que causa uma falsa sensação de que estudos com resultados

estatisticamente significantes (positivos) são mais frequentes (15). Desse modo, ao que parece, o ecossistema científico tem predileção por resultados positivos, e nem mesmo a formação técnica dos pesquisadores os capacita a suprimir essa natural predisposição do *Homo sapiens* que são, durante a condução de suas pesquisas.

4.2 Má conduta e integridade científica

A busca por resultados estatisticamente significantes, com frequência, deixa vestígios de má conduta científica (37). Diversas são as consequências negativas dessas práticas, dentre elas podem ser citadas: desinformação de pesquisadores, profissionais de saúde e legisladores; aumento do desperdício de recursos em hipóteses potencialmente já testadas e confirmadas; e descumprimento da obrigação ética dos resultados publicados beneficiarem outras pessoas com as mesmas condições (38). Uma análise superficial poderia culpar os pesquisadores ou os responsáveis pela publicação de um artigo científico, mas existem muitos outros protagonistas nesse enredo. Porém, antes de aprofundar, faz-se necessário entender o “para quê” da ciência.

O método científico foi criado para rejeitar hipóteses. Mediante uma estratégia conhecida como hipotética dedutiva, as ideias sugeridas passam por sucessivos falseamentos na tentativa de serem identificados erros. Caso sejam encontrados muitos, a hipótese deve ser rejeitada. Do contrário, devemos nos comportar como se ela fosse verdadeira (39). Porém, é possível que, na execução do seu ofício, os pesquisadores permitam que valores não científicos afetem suas condutas, o que fatalmente culminará no sacrifício da busca pela verdade em benefício de objetivos econômicos, profissionais sociais, morais ou políticos, diminuindo, assim, a integridade de todo o processo (40,41).

Etimologicamente, no latim, o substantivo feminino integridade significa “inteireza” e deriva do adjetivo “inteiro”, qualidade do que está intato, perfeito. Pode se referir a uma realidade moral ou profissional inalterada, que não foi alvo de diminuição (42,43). Na ciência, o progresso desse conceito vem acontecendo há algumas décadas, e se deve principalmente às atrocidades que aconteceram na Segunda Guerra Mundial em nome da pesquisa científica (44) e aos primeiros vazamentos de casos de má conduta

nessa área para o grande público (37). Desde então, é crescente a noção de que não basta apenas esperar passivamente pela autorregulação científica, em situações como essa há a necessidade de uma regulação externa (45). Eis que se fortalece o conceito de integridade científica, que teve seu desenvolvimento a nível deontológico, no domínio do exercício de uma atividade profissional, possuindo como finalidade alcançar a excelência no progresso do conhecimento e inovação. Qualquer processo implementado pelos diferentes protagonistas da pesquisa científica que corrompa esse progresso, constitui violações de integridade científica. Nota-se um direcionamento por via negativa, ou seja, na identificação da infração antes da definição dos seus requisitos, que é fruto da própria evolução confusa e inacabada desse conceito (46).

A partir daí, surgiram e se multiplicaram diversas instituições visando a estabelecer parâmetros de boas práticas em pesquisa na relação entre ciência e sociedade. A ideia era que houvesse uma adesão generalizada a esses padrões, o que fomentaria a reprodutibilidade e utilidade dos processos e produtos científico-acadêmicos e ajudaria a prevenir más condutas científicas (23). No entanto, na prática, estas iniciativas se mostraram soltas e desorganizadas, acabando por não intermediar adequadamente essa relação. Por conta disso, ainda não existe um consenso mundialmente aceito nessa área (47).

Outras formas de combater as más práticas foram e continuam sendo aventadas. Uma das maneiras mais drásticas é a sua criminalização e consequente punição de quem comete tais infrações (48). Contudo a punição criminal pressupõe dano intencional, mas nem toda má conduta é praticada de forma consciente: (1) a falta de treinamento em integridade científica e boas práticas em pesquisa ao longo da formação de pesquisadores, (2) o convívio com a pressão de ter que obter bons resultados para alcançar *status* e ser bem recompensado e (3) a falta de padronização de informações quanto ao que é íntegro em ciência nos diversos locais que um pesquisador atua, tornam as informações contraditórias e dificultam a tomada de decisão na hora de estruturar as próprias pesquisas, podendo conduzir à execução de práticas questionáveis em pesquisa e publicação sem que esse pesquisador entenda que é algo reprovável (49).

Portanto, não é justo responsabilizar apenas quem comete as más práticas não intencionais, pois ela está fortemente relacionada a um ambiente científico que foi negligente com a formação e conscientização de pesquisadores. Assim, apesar de conceitualmente a integridade científica ser especificada no impacto dos procedimentos adotados pelo pesquisador e a relação deles com a finalidade do seu ofício, na prática a culpa deveria ser dividida entre todos os integrantes do ecossistema científico. Porém, para além dessa questão, é fato que as más práticas em pesquisa têm força suficiente para causar um grande estrago ao ecossistema científico (48) e há quem argumente a favor de que sua frequência têm aumentado com o passar do tempo (37,50).

4.3 O aumento das más condutas científicas nas pesquisas médicas: impressão ou realidade?

Ao sermos enganados, nossa confiança no próximo se reduz diante do medo de experimentar o sabor da frustração novamente, e a tendência é que nos tornemos mais críticos quanto às informações advindas de terceiros (51). Portanto, a confiança é essencial para a solidificação das relações humanas (52) e, quando aquela é quebrada, essas são fragilizadas.

Há algum tempo, o ecossistema científico despertou para o gosto amargo de ser enganado, quando se deu conta de que a quantidade de má conduta científica na área de saúde é alta (37,50). O termo má conduta científica diz respeito a qualquer ação que envolva contravenções, intencionais ou fruto de negligência, das boas práticas em pesquisa no planejamento, realização ou relato da pesquisa (53,54). Ela pode se materializar de diversas formas: falsificação e fabricação de dados, plágio, publicação duplicada, revisão por pares comprometida, entre outras (37,55–57).

Porém, não é de hoje que as más condutas científicas existem. Em 1912, aconteceu um dos mais famosos casos de fraude científica relatados, a emblemática história do “homem de Piltdown”. Se não fosse o arqueólogo E. T. Hall, que desenvolveu os métodos científicos capazes de escancarar o fato, é provável que até hoje estivéssemos acreditando ter encontrado o “elo perdido” (58). Avançando no tempo, esse tipo de prática ganhou destaque novamente quando se tornou um problema

público nos Estados Unidos nas décadas de 70/80. Nessa ocasião, numerosos casos de pesquisas fraudulentas foram descobertos em instituições de prestígio acadêmico, revelando um provável comprometimento de diversas informações disponíveis, antes consideradas “de alta qualidade” (37).

Existem outros casos paradigmáticos, e lembraremos aqui de dois recentes e não menos estarrecedores: o do sul-coreano Hwang Woo-Suk, que em 2004 declarou ter conseguido, via clonagem, produzir embriões humanos e, imediatamente no ano seguinte, foi desmascarado (59); e o da conspiração da indústria do açúcar, em 1967, em que cientistas americanos foram pagos para fabricar os resultados de suas pesquisas, favorecendo o aumento do risco de doenças cardiovasculares por gordura saturada, situação descoberta apenas em 2016 (60).

Ao constatar tantos casos de má conduta, o ecossistema científico passou a tentar se proteger aumentando a criticidade não só com os estudos publicados, mas também com o processo de produção das evidências científicas (22). Na prática, a ciência passou a ser mais vigiada e cobrada em relação a práticas de transparência. Partimos de modelos científicos marcados por mecanismos de tentativa-erro e evoluímos para, dentre outras, os atuais processos de revisão por pares e detecção de plágio através de *softwares* (61,62). Tais abordagens possuem papel fundamental na melhoria do atual ecossistema científico, reverberando em mais transparência e em um ambiente de menos más práticas (63). Atualmente, os números de má conduta reportados estão majoritariamente maiores do que em décadas passadas. Tendo como base o motivo de remoção dos artigos pelas revistas onde foram publicados, as taxas de má conduta entre os anos de 1960-2000 não passavam de 10-27% dos artigos analisados, enquanto que atualmente, esta marca passa dos 40%(37). Quando situações assim são identificadas, podem ser adotados diversos posicionamentos, como a publicação de um artigo de retratação, indicando os erros do trabalho original ou, em outras situações, a própria revista pode publicar uma nota expressando sua preocupação quanto às informações divulgadas em um determinado artigo (64). Inclusive, o número de revistas que reportam retratações tem aumentado ao longo dos anos: em 1997 eram apenas 44, enquanto que em 2016 esse número aumentou para 488 (65).

Nesse sentido, como não poderia ser diferente, ao tentar reproduzir as informações geradas por um modelo de produção com tais características, muitas vezes não são encontrados os mesmos resultados, o que em nada contribui com a evolução do conhecimento científico (19). Além disso, um forte motivo para levar à retratação de estudos é a utilização de informações falsas ou manipuladas, os seus resultados podem não ser aplicáveis na prática (66). E assim, por consequência, a busca por evidências científicas de qualidade se torna um trabalho complexo, o que pode comprometer a atuação de profissionais da saúde que utilizam essas informações para tomar decisões clínicas (63).

Como resposta, diversas iniciativas pelo mundo buscaram entender e corrigir distorções do ecossistema científico ao longo dos anos. Em 1978, foi criado o *International Committee of Medical Journal Editors* - ICMJE, um pequeno grupo de trabalho formado por editores de revistas científicas de medicina generalista que se encontram anualmente para discutir sobre recomendações de conduta, relato, edição e publicação de trabalhos acadêmicos (67). Já em 1997, a primeira reunião do *Committee on Publication Ethics* - COPE aconteceu, sendo essa, mais tarde, uma das mais relevantes iniciativas na criação de *guidelines* de retratação para área de saúde (68). Em 2012, um grupo de editores de periódicos se reuniu para criação da Declaração de São Francisco sobre Avaliação da Pesquisa, no intuito de afirmar que há uma necessidade de aprimorar a maneira que as agências de financiamento, instituições acadêmicas e outros grupos avaliam a produção da pesquisa científica (69), visto que o sistema de incentivos e as recompensas para publicar é corresponsável pela má prática em pesquisa (55,70–72) ao fomentarem, por exemplo, revisões por pares falsas e autorias inapropriadas (73).

Três anos depois, em 2015, o Manifesto de Leiden coloca em pauta a importância do juízo de valor dos especialistas como um complemento às avaliações de conteúdo dos artigos, não reduzindo esse processo à avaliação exclusiva por métricas (74,75). Nesse mesmo ano, o projeto COMPare checkou de forma sistemática todos os ensaios publicados em cinco revistas médicas de boa reputação, analisando se esses periódicos relataram incorretamente suas descobertas (76). Em 2018, o *The People's Trial* começou uma iniciativa buscando imergir a população comum na comunidade científica por meio do incentivo à busca de respostas para questionamentos antes

tidos como verdades absolutas (77). Criada também em 2018, a Iniciativa Brasileira de Reprodutibilidade se configura como um grupo que, motivado pelos indícios de baixa validade interna das publicações científicas e a forte cultura do publique ou pereça, busca quantificar a reprodutibilidade da ciência médica brasileira e portanto, quanto dos seus resultados são confiáveis (78,79). Já no ano de 2019, a produção científica de má qualidade foi pauta da 6ª Conferência Mundial sobre Integridade Científica em Hong Kong, encontro no qual foram levantados diversos questionamentos acerca do comportamento dos pesquisadores, no intuito de repensar a forma como a produção científica é recompensada (21,80).

A existência desses órgãos, em si, não indica a magnitude e a extensão das más práticas científicas na área médica, mas alerta para um problema grave e com potenciais impactos devastadores. Todavia, é possível afirmar que há uma crise estabelecida (81)? A disponibilidade de material científico na internet foi um marco para essa desconfiança (82), visto que, ao mesmo tempo em que permitiu que mais dados fossem manipulados de forma indevida, também favoreceu a criação de novas iniciativas e tecnologias para detectar algumas infrações de forma mais rápida e precisa (82).

Entretanto, a palavra crise pressupõe que atualmente há mais má conduta científica do que antes, mas será que estamos sendo vítimas de mais fraudes do que no passado ou apenas nos tornamos mais críticos para com as informações publicadas e passamos a perceber com maior precisão quando estamos consumindo informações cientificamente questionáveis? Esse dilema poderia ser resolvido pela emergente metaciência, uma abordagem em que a ciência direciona o método científico para si mesma. Conhecida por “ciência da ciência”, utiliza o método científico para compreender e melhorar como realizar, comunicar, verificar, avaliar e recompensar a produção científica (83).

Todavia, a maior parte dos artigos que argumentam a favor de uma crise de má conduta científica são descritivos, restringem-se às especulações. Dentre os poucos trabalhos originais encontrados que testaram empiricamente tal hipótese, consta o estudo de Cokol M. realizado em 2008. Nele, comparou-se o número de publicações com o percentual de artigos retratados ao longo dos anos, evidenciando que a

proporção de retratações, de fato, vem aumentando (50). Já em 2011, R Grant Steen investigou o número e a justificativa para a retratação dos artigos publicados na língua inglesa entre 2000 e 2010, revelando um salto de 40 retratações no ano de 2003 para 180 no ano de 2009, sendo os principais motivos erro científico, plágio, fabricação e falsificação de dados (37). Além disso, em 2013, R Grant Steen publicou outro trabalho avaliando o tempo entre a publicação de um artigo e a sua retratação, mostrando que o tempo médio para a publicação de uma retratação era de 49,82 meses antes de 2002, enquanto que após o ano de 2002 esse tempo foi reduzido para 23,82 meses, sugerindo que as revistas científicas estão retratando os artigos mais rapidamente (84).

Portanto, há sinais de que há um aumento e aceleração na detecção do número de más condutas científicas por ano. Por outro lado, é inegável o fato de que há um maior esforço por parte da comunidade científica em avaliar a literatura publicada por intermédio de iniciativas, recursos otimizados e buscas melhoradas de artigos defeituosos. Logo, apesar dos indícios, não fomos capazes de encontrar evidências científicas suficientes para afirmar que a má conduta em ciência tem aumentado independentemente de outros fatores, podendo isto ser contribuição de uma fiscalização maior do ecossistema científico, da sofisticação dos conceitos de práticas científicas questionáveis ou até mesmos de todos estes fenômenos se desenvolvendo concomitantemente. Porém, independentemente da existência, ou não, de uma crise, os impactos negativos das más condutas são claros e preocupantes.

4.4 O fenômeno das publicações de análises secundárias

Foi por entender o quão graves são as consequências das más condutas que o presente trabalho decidiu investigar as violações da integridade científica por meio da predileção por resultados positivos. Porém, para abordar esse assunto com a profundidade que ele merece, é preciso começar do início. A publicação de um artigo científico é o relato público de como foi aplicado o método científico para testar uma hipótese e quais foram os resultados desse experimento. A estrutura geral desses documentos é simples, mas engenhosa:

(1º) a partir de uma dúvida sobre o mundo, elaboram-se hipótese e objetivos;

(2º) é necessário informar também quem entra e quem sai do estudo, definindo os critérios de elegibilidade;

(3º) quais serão os desfechos primário e secundários avaliados para colocar a hipótese à prova? Devem ser determinados claramente;

(4º) ao obter os resultados, estes devem ser avaliados de acordo com regras estabelecidas *a priori*;

(5º) a hipótese nula é aceita ou rejeitada? Essa informação deve ser relativa ao desfecho primário;

(6º) de posse desses dados, pode ser feita a escrita e submissão do artigo;

(7º) antes de ser publicado, esse artigo deve passar pelo crivo de uma revisão por pares.

Informações produzidas, perguntas respondidas, possíveis compromissos com instituições financiadoras cumpridos e os clínicos bem servidos para tomarem suas decisões... será? Infelizmente, existem outros motivadores para pesquisadores publicarem os relatos de seus estudos em periódicos científicos.

Vivemos em um cenário científico no qual a ascensão da carreira acadêmica está ligada diretamente à quantidade de publicações no currículo. É mediante esse parâmetro que o ecossistema científico recompensa sua mão de obra, quem não faz parte do conhecido jogo do “publique ou pereça” está fora (85). A pressão começa ainda na graduação (86) e estimula a publicação de artigos científicos como prioridade, pois do contrário a possibilidade de ter uma carreira de destaque é diminuída (87). Tal cultura de valorizar quantidade em detrimento de qualidade normaliza e estimula a prática de más condutas científicas (88).

Quando esse tipo de infração é descoberta, dentre outras possibilidades, seus autores devem publicar um artigo de retratação, assumindo e detalhando o erro que, em grande parte das vezes, se dá por conta de publicações duplicadas (89). Esse tipo de má conduta é definida como “a publicação de um artigo que se sobrepõe substancialmente a outro já publicado, sem referência clara ou visível à publicação anterior” (90), sendo os autores normalmente os mesmos, mas não necessariamente é assim (91). A frequência desse tipo de má conduta é tão preocupante (92) que o *MedLine*® possui um filtro específico para ela.

Em alguns casos, com uma declaração explícita no texto que se trata de uma publicação duplicada, torna-se aceitável, obviamente respeitando as leis internacionais de direitos autorais e condutas éticas (90). Quando não se trata de um desses casos, é caracterizada como um evento muito prejudicial, pois – no mínimo – leva a distorções nas conclusões de revisões sistemáticas (contagem dupla) e assim desqualifica as evidências disponíveis, sub ou superestimando seus efeitos (92).

Entretanto, a hiperpreocupação com esse e outros tipos mais famosos de má conduta científica negligenciou o manejo de outras estratégias que foram surgindo ao longo dos anos (93). Como consequência, existem pouquíssimas informações sobre estas e, na prática, não se sabe muito bem delimitar qual o “problema” e quão grande ele é (94). Uma dessas novas fraudes científicas que merece destaque, se confunde com as publicações duplicadas (95) e são tão perigosas quanto: as publicações de análises secundárias (96).

Manuscritos baseados no mesmo conjunto de dados devem carregar informações substanciais o suficiente para justificar a publicação dos resultados em artigos separados. Quando isso não acontece, os autores devem citar as publicações primárias, declarar claramente que contêm análises/resultados secundários e usar o mesmo número de registro de identificação do protocolo e de identificação do artigo (90). Nesses casos, todo o trâmite deve ser óbvio para o leitor, sendo a transparência uma prioridade (91), contudo, isso não tem acontecido com a frequência esperada. Em meio aos muitos dados coletados e uma constante busca por recompensas pessoais/profissionais (94), alguns pesquisadores passam a procurar as Mínimas Unidades Publicáveis (MUP), a menor quantidade de informações que pode configurar uma publicação científica em periódicos revisados por pares (97). É nesse cenário que surge a publicação de análise secundária, conceito que ainda está em construção, mas consiste na publicação excessiva de artigos a partir de uma única pesquisa, por intermédio da fragmentação forçada dos dados (98).

Esse tipo de prática é mais conhecida pelo nome de *salami slicing* (99), fazendo referência ao fato de um único estudo (salame) ser “fatiado” em dois ou mais artigos (pedaços). Como frequentemente são produzidos muitos dados por experimento, os pesquisadores precisam decidir se publicam todos em um único artigo ou se os

segmentam em publicações secundárias. Nesse sentido, estudos científicos são delineados para responder à hipótese primária original, qualquer outro tipo de abordagem possui alta probabilidade de incorrer em erros aleatórios, aumentando a probabilidade de falsos positivos (100). Todavia, movidos majoritariamente pela sua biológica predileção por resultados positivos, alguns pesquisadores partem em uma caça por resultados estatisticamente significantes, passando a olhar com mais detalhe para subgrupos e variáveis relacionadas a desfechos secundários. Após identificar os alvos, são feitas múltiplas análises secundárias e as improváveis significâncias estatísticas encontradas são publicadas separadamente (101). Ao que parece, a pergunta “isso é confiável/relevante?” tem sido substituída por “é publicável?” e assim, o objetivo vai deixando de ser se aproximar da verdade de forma íntegra e passar a ser meramente uma busca por significância estatística.

Na prática, isso significa a disponibilização de artigos maquiados com a confiabilidade de revisão por pares e possivelmente um bom fator de impacto, mas com alta probabilidade de superestimarem a verdade, caindo nas mãos de um tomador de decisões clínicas. Outras potenciais consequências são: desarticulação do arcabouço da literatura científica (leitores precisam procurar “agulhas no palheiro” para encontrar informações de qualidade) (88); interpretação equivocada de resultados (leitura isolada de um único artigo secundário); sobrecarrega editores de periódicos, revisores, consumidores de ciência e órgãos de financiamento de pesquisa (102) e consequentemente desperdício de recursos (103); pacientes submetidos a riscos desnecessário em troca de uma informação inútil (104); e perda da confiança da sociedade na ciência (94). Ademais, considerando como pressuposto o raciocínio desenvolvido até aqui, é possível inferir que a publicação de análises secundárias pode influenciar também o portfólio de artigos publicados ao longo da vida de um pesquisador, aumentando artificialmente a proporção de artigos positivos em relação aos negativos.

Diversas iniciativas têm trabalhado em conjunto para aprimorar o processo de promoção e/ou adoção de políticas que fomentam boas práticas em pesquisa, mas isso não tem sido suficiente. No intuito de modificar esse panorama, muitas soluções são sugeridas (105). Porém, há um fato muito intrigante sobre isso! Tudo que foi posto aqui sobre as publicações de análises secundárias, até então está no campo das

ideias. Ainda há muitos pontos de vista divergentes e informações desencontradas sobre sua conceituação (93) e as evidências pragmáticas sobre esse tema são, na sua imensa maioria, editoriais que abordam o tema de maneira superficial e se apegam à anatomia (estrutura), deixando de lado todo o potencial impacto na fisiologia (validade interna) dos artigos. Logo, talvez a mais importante de todas as soluções seja aprofundar o conhecimento prático sobre os processos envolvidos na produção e publicação de artigos e as características dos pesquisadores que as produzem (94).

5 MÉTODOS GERAIS DA TESE

No que se refere aos métodos genéricos desta tese, conduzimos dois estudos secundários, individuados, observacionais, analíticos e documentais, cuja unidade de análise foram artigos científicos ou comportamento científico de pesquisadores, portanto ambos de caráter metacientífico. Um deles [*Artigo 1*] descreveu a incidência de publicações secundárias que positivaram resultados de ensaios clínicos primariamente negativos, ao que denominamos de “positivação por republicação”. Secundariamente e de forma exploratória, avaliamos características dos trabalhos primários associadas ao fenômeno de republicação. O outro [*Artigo 2*], propôs e descreveu o “Índice de Integridade Científica (IIC)” e o utilizou para descrever o comportamento em publicação como um indicativo de integridade científica do ecossistema científico médico entre os primeiros autores de artigos originais publicados em periódicos de prestígio. Os métodos específicos de cada um desses artigos serão apresentados nos resultados. Vale ressaltar que, para aumentar a clareza e transparência dos relatos aqui presentes, utilizou-se um *checklist* (99) indicado pela iniciativa EQUATOR® (106).

Ademais, dado o seu caráter documental, sem acesso, entrevista ou intervenção entre os autores, dos quais o comportamento foi analisado por meio de sua produção científica, o estudo prescindiu de tramitação e aprovação por Comitê de Ética conforme resoluções 466/2012 e 510/216 do Conselho Nacional de Saúde. Além disso, a fim de proteger imagem e privacidade dos autores, cujo *output* científico esteve sob escrutínio, o anonimato foi estabelecido no estudo com atribuição de números de identificação aos autores. As identidades ficaram disponíveis apenas para os pesquisadores deste estudo que realizaram a coleta, extração e tratamento dos dados. Vale salientar que o estudo tem como objetivo de pesquisa o ecossistema científico, sem intuito de caracterizar indivíduos em sua integridade científica.

6 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados sob a forma de dois artigos científicos (métodos, resultados e discussão), os quais representam os objetivos específicos desta tese.

São eles:

- a) **Artigo 1.** Incidência de publicação de subestudos após ensaios clínicos originalmente negativos e taxa de positividade: um apelo à integridade científica;
- b) **Artigo 2.** O Índice de Integridade Científica: uma nova métrica para avaliar o *zero-sum game* de descobertas positivas do ecossistema científico, não importa o custo.

Artigo 1. Incidência de publicação de subestudos após ensaios clínicos originalmente negativos e taxa de positividade: um apelo à integridade científica.

Esse artigo apresenta os resultados referentes ao primeiro objetivo específico: descrever a incidência de publicações secundárias que positivam resultados de estudos primariamente negativos (“positividade por republicação”). Em resumo, encontrou-se que a publicação subsequente de republicações de estudos originalmente negativos pode ser frequente e altamente bem-sucedida na positividade de resultados. Não houve associação entre características dos ensaios clínicos primariamente negativos e positividade por republicação. No **tópico 6.1** serão descritos os métodos, resultados e discussão específicos desse artigo.

Artigo 2. O Índice de Integridade Científica: uma nova métrica para avaliar o *zero-sum game* de descobertas positivas do ecossistema científico, não importa o custo.

Esse artigo apresenta os resultados referentes ao segundo objetivo específico: propor e aplicar o “índice de integridade científica” de autores renomados na área médica, sob a premissa de que trabalhos positivos em número maior do que os negativos indicam predileção inadequada por comprovação de hipóteses. Em resumo, encontrou-se que um número maior de artigos positivos em comparação com artigos negativos pode ser um sinal indireto de falta de integridade científica entre autores de publicações importantes em ciências médicas. Não houve associação entre o índice

e o número total de publicações ou a prática de *spin*. No **tópico 6.2** serão descritos os métodos, resultados e discussão específicos desse artigo.

6.1 Artigo 1

6.1.1 Métodos

6.1.1.1 *Protocolo*

O protocolo relacionado aos objetivos deste estudo foi pré-registrado no *Open Science Framework - OSF* (disponível através do link: <https://osf.io/4jufd>) do *Center for Open Science - COS*.

6.1.1.2 *Seleção de artigos originalmente negativos*

Foram selecionados todos os artigos originais publicados no *New England Journal of Medicine* durante o ano de 2014 que descreviam ensaios clínicos de fase II ou III, cuja conclusão foi negativa. A escolha pelo referido periódico tem como alvo o aumento do poder estatístico do presente estudo, dada sua excelente reputação na área médica. Ademais, como estudos negativos levam até dois ou três anos para serem publicados, a escolha do ano de 2014 inclui uma margem confortável para estudos que, porventura, tenham o planejamento de sua positivação postergado.

Na estratégia de busca, foram lidos os títulos e resumos de todos os artigos publicados nesta revista no referido ano. Ensaio clínico de fase II/III foram definidos como estudos de caráter intervencionista, com grupo controle, cujo objetivo foi testar eficácia de conduta médica com base em desfecho clínico ou substituto. Conclusão negativa foi definida como aquela a favor da hipótese nula do estudo, ou seja, um estudo que falhou em demonstrar eficácia. Não foram incluídas publicações que retratavam análises secundárias de estudos originalmente publicados em momento anterior.

6.1.1.3 *Pesquisa por republicações*

A pesquisa por republicações, a partir da data da publicação original até o final do ano 2019, constituiu um seguimento de cinco anos. Inicialmente, o registro do protocolo de cada ensaio clínico foi acessado, sendo todos publicados em apenas duas bases de dados: *clinicaltrials.gov* ou *ISRCTN registry*, os quais anexam todos os artigos que possuem o mesmo número de registro do protocolo do estudo em questão. Para aumentar a sensibilidade, também foi realizada uma pesquisa no *MedLine®* utilizando o nome dos autores, acrônimo e número do registro de protocolo dos ensaios clínicos. A leitura dos resumos dos estudos que retornaram dessa busca foi utilizada para identificar aqueles que constituíam análises secundárias que visavam a reavaliar a hipótese de eficácia. Artigos que utilizavam o banco de dados do estudo para outros objetivos não foram considerados republicações.

6.1.1.4 *Extração dos dados*

Todos esses dados foram selecionados e extraídos por uma dupla de autores e de forma independente e, assim que, obtinham as informações, reuniam-se para compará-las. Em situações de discordância, era feita uma tentativa de consenso. No caso em que não foi possível chegar a um acordo, um terceiro pesquisador foi convocado para o desempate.

6.1.1.5 *Descrição das publicações originalmente negativas*

Da amostra de ensaios clínicos negativos, foram extraídas as seguintes variáveis: (a) continente, categorizada com base na localização da instituição em que trabalhava o primeiro autor na data da publicação do artigo; (b) especialidade médica, categorizada com base no ramo da prática médica em que se concentra o artigo analisado; (c) tipo de intervenção, categorizada em (c1) “farmacológica” para intervenções em que se utilizou uma substância química com propriedades farmacológicas, (c2) “procedimento” para intervenções em que se utilizou um conjunto de métodos ou ações técnicas com propósito terapêutico ou (c3) “outras intervenções” para intervenção que não se enquadraram em nenhuma das anteriores; (d) vínculo com instituição acadêmica, definida como vínculo do primeiro autor com instituição de

ensino; (e) estudo multicêntrico, definido como aquele cuja inclusão de pacientes foi realizada por mais de uma instituição; (f) vínculo com a indústria, definido com estudos em que a indústria fabricante do produto avaliado gerenciou ou financiou o estudo ou quando os autores declaravam relação pessoal com a indústria sob a forma de consultoria ou financiamento de projetos; (g) tamanho amostral, quantificada com base no número de pacientes randomizados; (h) poder estatístico insuficiente, quando constatado tamanho amostral inferior ao planejado ou premissas do cálculo amostral não obedecidas pela descrição da amostra (frequência do desfecho categórico ou desvio-padrão do desfecho numérico); (i) presença de *spin*, definida como sentença na conclusão que aponta para resultado positivo de uma análise secundária; e (j) alto risco de viés, de acordo com a *Risk of Bias 2 - RoB2* (107), com análise feita por meio da planilha fornecida pela versão 6.0 do *Handbook da Cochrane* (108).

6.1.1.6 Descrição das republicações

As republicações foram caracterizadas pelas seguintes variáveis: (a) republicação não explícita, definida pela ausência de informações no título e resumo ou métodos que deixem claro se tratar de análise secundária de estudo publicado anteriormente; (b) conclusão definitiva, para aquela que não reconhece a dúvida do caráter exploratório de uma análise secundária; (c) mecanismo de positividade: categorizada em (c1) “análise de subgrupo”, (c2) “desfecho secundário” ou (c3) “análise de subgrupo e desfecho secundário”; (d) positividade por republicação, categorizada em “sim” ou “não” para a presença de republicações positivas derivadas de um ensaio clínico originalmente negativo; (e) valor de P da interação, categorizada em “sim” ou não para presença de relato do valor de P de análise de interação; (f) Análise de interação estatisticamente significativa, categorizada em “sim” ou “não” para uma análise de interação com valor de $P < 0,05$; (g) Ajuste de Bonferroni, categorizada em “sim” ou “não” para a presença de análise *post-hoc* através do teste de Bonferroni. Como desfecho principal, positividade por republicação foi definida por presença de conclusão positiva em relação à eficácia da conduta.

6.1.1.7 *Análise dos dados*

Os dados foram coletados no *Research Electronic Data Capture (REDCap)* hospedado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e tabulados no *Microsoft Excel* (versão 18.2006.1031.0), e subsequentemente, importados para o *software SPSS Inc. Released 2003. SPSS for Windows, Version 14.0. Chicago, SPSS Inc.*, licenciado pela EBMSP, para as devidas análises descritivas e inferenciais.

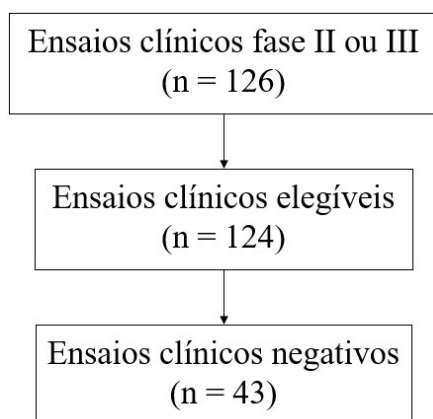
As variáveis numéricas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição dos dados, e as variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Os desfechos principais de frequência tiveram sua imprecisão descrita por intervalo de confiança 95%. Para avaliar a associação entre as características dos trabalhos primários e o fenômeno de positividade por republicação, foi realizada uma análise estatística inferencial utilizando o teste Qui-quadrado de Pearson ou Mann Whitney.

6.1.2 Resultados

6.1.2.1 *Caracterização geral dos artigos*

Durante o ano de 2014, foram publicados originalmente 124 ensaios clínicos de fase II ou III no *New England Journal of Medicine*. Desse montante, 43 (35%) tiveram conclusão negativa em relação à principal hipótese, representando a amostra de interesse (**Figura 1**).

Figura 1 - Aplicação dos critérios de elegibilidade nos ensaios clínicos publicados no *New England Journal of Medicine* em 2014.



Fonte: dados dos próprios autores.

Os temas mais frequentemente abordados por esses trabalhos foram relativos às especialidades cardiologia (30%), medicina crítica (21%) e neurologia (12%), sendo que 63% deles analisaram prioritariamente intervenções farmacológicas e 14% testaram intervenções não farmacológicas. Predominaram autores da América do Norte e Europa, sendo que outros continentes representaram menos de 10% dos artigos. A vasta maioria dos trabalhos foram multicêntricos (98%) e relacionados a instituições acadêmicas (84%), enquanto 56% apresentavam envolvimento com a indústria, caracterizando conflito de interesse. Conforme exigência da revista, todos os estudos tiveram seus protocolos registrados *a priori* (*ISRCTN registry* ou *clinicaltrials.gov*) (**Tabela 1**).

A mediana de seus tamanhos amostrais foi de 944 (intervalo interquartil, 553-2052), sendo 44% classificados, como poder estatístico insuficiente. Além disso, de acordo com análise pela ferramenta *RoB2*, 30% dos estudos foram diagnosticados com alto risco de viés. *Spin* da conclusão, como forma de amenizar o resultado negativo, foi detectado em 26% dos artigos. (**Tabela 1**)

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos negativos publicados no *New England Journal of Medicine* em 2014.

Variável analisada	
Continente	
América do Norte	21 (49%)
Europa	18 (42%)
Outros	4 (9,4%)
Especialidade	
Cardiologia	13 (30%)
Medicina crítica	9 (21%)
Neurologia	5 (12%)
Outras	16 (37%)
Tipo de intervenção	
Fármaco	27 (63%)
Procedimento	6 (14%)
Outras intervenções	10 (23%)
Vínculo com instituição acadêmica	36 (84%)
Estudo multicêntrico	42 (98%)
Vínculo com a indústria	11 (26%)
Tamanho amostral, mediana	944 (553 - 2052)*
Poder estatístico insuficiente	19 (44%)
Presença de <i>spin</i>	11 (26%)
Alto risco de viés (<i>RoB2</i>)	13 (30%)

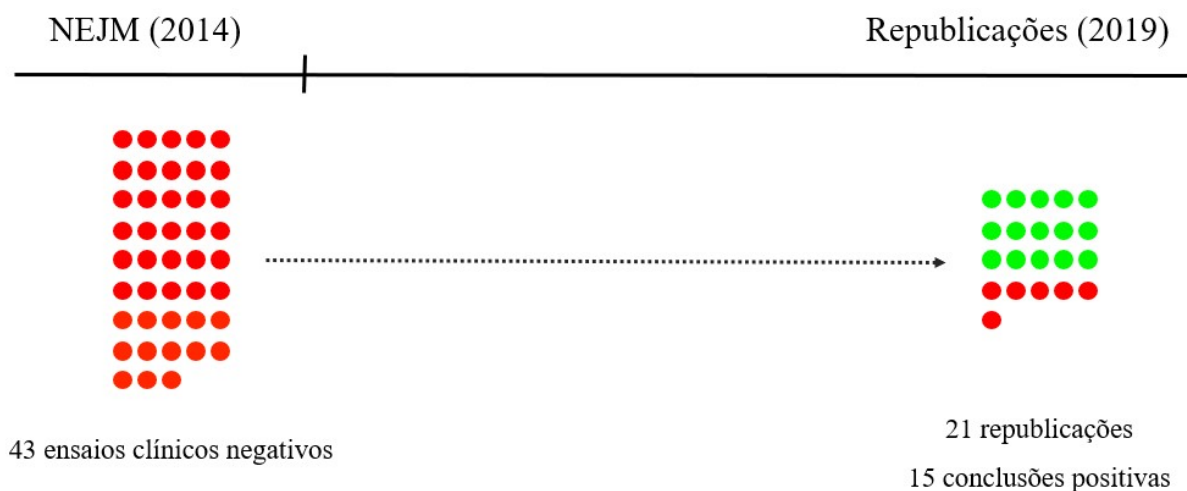
*Intervalo interquartil entre parênteses.

Fonte: dados dos próprios autores.

6.1.2.2 *Positivação por republicação*

Ao longo de um seguimento de cinco anos, 21 dos 43 estudos primariamente negativos foram republicados sob a forma de análises secundárias, resultando em 49% de incidência de republicação. Essas republicações aconteceram em revistas com fator de impacto médio de 11.8 (± 14.9). Desses 21 estudos, 15 (71%) tiveram suas conclusões positivadas. Dessa forma, a incidência de positivação por republicação foi de 35% (IC95%, 21-51) (**Figura 2**).

Figura 2 - Incidência de positividade por republicação.



Fonte: dados dos próprios autores.

No total, foram 72 republicações, das quais 45 foram positivas. Dentre essas, 19 (42%) utilizaram análise de subgrupo, 13 (29%) desfecho secundário e 13 (29%), ambas. Ademais, nenhuma das republicações positivas se absteve de deixar explícito seu caráter de subestudo, porém a maioria das conclusões (67%) apresentou conotação de achado definitivo.

Das 32 republicações que positivaram por análise de subgrupo, apenas 14 (44%) reportaram valor de P da interação. Dessas, apenas cinco (36%) apresentaram valor de P estatisticamente significativo. O ajuste de Bonferroni para análise de subgrupo esteve presente em apenas uma (3,1%) das 32 análises. Com relação às 26 republicações que positivaram por análises de desfecho secundário, o ajuste de Bonferroni esteve presente em apenas duas (7,7%) das análises de estudos positivados.

6.1.2.3 Variáveis associadas à positividade por republicação

Estudos de baixo poder estatístico, alto risco de viés, com *spin* da conclusão e vinculação com indústria foram numericamente mais frequentes dentre os trabalhos positivados por republicação. No entanto, nenhuma dessas diferenças apresentou significância estatística nesta análise exploratória. É possível observar, ainda, que estudos de qualidade inadequada do ponto de vista de poder estatístico e risco de

viés foram numericamente mais frequentes no grupo de estudos positivados (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Comparação das características dos ensaios clínicos positivados por republicação versus não positivados.

Variável analisada	Positivização por republicação		Valor de P
	Sim (15)	Não (28)	
Continente			0,52
América do Norte	9 (60%)	12 (43%)	
Europa	5 (33%)	13 (46%)	
Outros	1 (6,7%)	3 (11%)	
Especialidade			0,56
Cardiologia	7 (46%)	6 (21%)	
Medicina crítica	2(13%)	7 (25%)	
Neurologia	2 (13%)	3 (11%)	
Outras	4 (27%)	10 (36%)	
Tipo de intervenção			0,44
Fármaco	10 (67%)	17 (61%)	
Procedimento	3 (20%)	3 (11%)	
Outra	2 (13%)	8 (29%)	
Vínculo com instituição acadêmica	14 (93%)	22 (79%)	0,21
Estudo multicêntrico	1 (6,7%)	0 (0,0%)	0,16
Poder estatístico insuficiente	11 (73%)	13 (46%)	0,09
Presença de <i>spin</i>	8 (53%)	13 (46%)	0,66
Alto risco de viés	6 (40%)	7 (25%)	0,30
Vínculo com a indústria	6 (55%)	5 (46%)	0,11

Fonte: dados dos próprios autores.

6.1.3 Discussão

O presente estudo indica que uma proporção considerável de ensaios clínicos primariamente negativos é republicada posteriormente com um *spin* positivo, com base em análise secundária. O significado desta descoberta e se isso representa um

comportamento científico apropriado merece discussão. Escolhemos para este estudo exploratório o *New England Journal of Medicine*, uma das principais revistas científicas na área da medicina, a fim de fornecer uma amostra de conveniência dos principais estudos, conduzidos por grupos científicos reconhecidos e sob amplo escrutínio da comunidade científica.

Deve-se questionar qual é o significado de uma publicação positiva subsequente a uma prova de eficácia originalmente negativa. São ideias complementares ou opostas? Do ponto de vista científico, o propósito de um ensaio clínico é testar a propriedade geral de eficácia. Nesse sentido, a análise primária geralmente é definida com base em sua melhor precisão e relevância. Assim, uma análise secundária positiva de um ensaio primariamente negativo tende a ter um valor preditivo inferior (17), por dois motivos: primeiro, a análise primária negativa diminui substancialmente a probabilidade anterior de eficácia; em segundo lugar, os verdadeiros conceitos científicos tendem a ser reproduzidos em subgrupos e por resultados secundários não tendenciosos. Portanto, deve-se ser cético em relação à análise secundária positiva quando o resultado primário é negativo. Erros aleatórios devido à multiplicidade ou viés de apuração são possíveis explicações para esses resultados.

Uma vez que o baixo valor preditivo de tal análise é bem conhecido pela comunidade científica, formulou-se a hipótese de que a prática de republicar ensaios negativos é mediada por uma aversão a resultados negativos. Foi relatada uma alta prevalência de *spin* positivo na conclusão de ensaios negativos. No presente estudo, exploramos originalmente essa prática na forma de novas publicações.

Embora ainda deva ser testado, é possível que uma republicação positiva tenha um impacto maior na instauração de crença de eficácia, em comparação com um *spin* dentro de um ensaio negativo. É possível que um “novo estudo” demonstrando um efeito oposto tenda a ser mais bem aceito como um resultado verdadeiro que coexiste com o resultado primariamente negativo.

Nesse sentido, o presente estudo serve de pano de fundo para a comunidade científica aprofundar a discussão sobre o significado da ciência: é a busca de uma “descoberta” ou da compreensão da natureza? Nesse último caso, não há desejo

específico de efeito positivo, o desejo concentra-se em quão verdadeira é a observação, a prioridade é prevenir o risco de multiplicidade de vieses, melhorando o valor preditivo do estudo.

Isso não quer dizer que seja sempre impróprio publicar análises secundárias de conjuntos de dados de ensaios clínicos. No entanto, embora seja aceitável um conjunto de dados ser explorado em relação a outros objetivos, testar novamente a mesma questão de eficácia com base na análise secundária pode piorar o conhecimento científico, em vez de refiná-lo.

Deve-se reconhecer a limitação do presente estudo no que concerne à amostra de conveniência. Este estudo traz uma descrição inicial do fenômeno que batizamos de “positivação por republicação”, a ser mais bem explorada por estudos futuros quanto à sua frequência, ao impacto na mente dos consumidores de ciência e possibilidades. Além disso, nossa amostra de artigos negativos foi insuficiente em tamanho amostral para fazer inferências a respeito do tipo de trabalho mais predisposto a ser republicado nesse sentido.

6.2 Artigo 2

6.2.1 Métodos

6.2.1.1 *Protocolo*

Trata-se de estudo preliminar, de com objetivo exploratório, a fim de melhor estabelecer metodologia de futuro estudo, que terá protocolo publicado *a priori*.

6.2.1.2 *Seleção de autores e artigos*

Foram incluídos os primeiros autores de todos os artigos originais publicados nos periódicos *The Journal of the American Medical Association (JAMA)*, *The British Medical Journal (TheBMJ)* e *The Lancet* no mês de janeiro do ano de 2019 destas revistas. A escolha por três dos periódicos de maior impacto na área médica teve o intuito de selecionar amostras de pesquisadores de relevância no meio científico.

Ademais, embora a opção pelo mês de janeiro configure uma amostra de conveniência, há uma dimensão de aleatoriedade nessa escolha, pois para chegar nesse recorte populacional houve seleção aleatória por parte de avaliadores e editores, além da competição entre estes periódicos que naturalmente gera uma diversidade presumida como consequência da vantagem competitiva no mercado editorial científico médico.

Pela ferramenta de busca avançada da *MedLine*® (109), os autores foram identificados utilizando a estratégia “nome do pesquisador[*Author*]” e, desta forma, buscou-se por todos os artigos que testaram uma hipótese e que estes autores eram os primeiros, últimos ou autores correspondentes. Os trabalhos foram então classificados como positivos quando a conclusão confirmou a hipótese do estudo e caso contrário, como negativo. O IIC foi calculado pela razão entre artigos negativos (numerador) e positivos (denominador). Definimos um índice > 1 como desejado, ou seja, maior número de artigos negativos do que positivos. Esta definição se baseia na premissa de que, a rigor, uma hipótese tem maior probabilidade de não ser verdadeira (26).

Para a seleção dos artigos publicados por eles, não foram incluídos os que não testaram hipóteses e aqueles em que os autores não constavam como primeiros, últimos ou autores correspondentes, visto que, normalmente, estes possuem maior ingerência sobre o trabalho. Foram excluídos artigos cujo nome do primeiro autor era de origem asiática, visto que se mostrou inviável a diferenciação dos frequentes homônimos, dificultando a comprovação de autoria.

6.2.1.3 *Extração dos dados*

Todo o processo de seleção foi em dupla e de forma independente e quando as informações eram obtidas, a dupla se reunia para compará-las. Em situações de discordância, eram feitas tentativas de consenso. Não houve necessidade de convocar um terceiro pesquisador para resolução de possíveis divergências.

6.2.1.4 *Descrição dos autores e artigos*

Da amostra de pesquisadores, foram extraídas variáveis relacionadas às suas características e análise dos dados, tais como: (a) continente, categorizada com base na localização da instituição em que trabalhava o primeiro autor na data da publicação do artigo; (b) especialidade médica, categorizada com base no ramo da prática médica em que se concentra o artigo analisado; (c) vínculo com instituição acadêmica, definida como vínculo do primeiro autor com instituição de ensino; (d) vínculo com a indústria, definido com estudos em que a indústria fabricante do produto avaliado gerenciou ou financiou o estudo ou quando os autores declaravam relação pessoal com a indústria sob a forma de consultoria ou financiamento de projetos; (e) conta no Twitter®, caracterizada pela existência de uma conta ativa na referida rede social durante o período da coleta; (f) número de seguidores no Twitter® (rede social vocacionada para posicionamentos, inclusive científicos), obtida através da informação contida no perfil da conta; (g) número de publicações, baseada na quantidade de publicações ao longo da vida de cada pesquisador; (h) tipo de artigo, sendo “positivo” aquele em que a conclusão confirma a hipótese e “negativo” todos os outros casos. Como desfecho principal, positividade por republicação foi definida por publicação de análise secundária positiva, derivada de ensaio clínico primariamente negativo.

Todo o processo de extração também foi feito em dupla, de forma independente e via consenso. No caso em que não foi possível chegar a um acordo, um terceiro pesquisador foi convocado para resolução da divergência.

6.2.1.5 *Análise dos dados*

Os dados foram coletados no *Research Electronic Data Capture (REDCap)* hospedado na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e tabulados no *Microsoft Excel* (versão 18.2006.1031.0), e subsequentemente, importados para o *software SPSS Inc. Released 2003. SPSS for Windows, Version 14.0. Chicago, SPSS Inc.*, licenciado pela EBMSP, para as devidas análises descritivas e inferenciais.

As variáveis numéricas foram expressas em média e desvio padrão ou mediana e Intervalo Interquartil (IIQ), de acordo com a distribuição dos dados, e as variáveis categóricas foram expressas em frequências absolutas e relativas. Para testar a associação entre as características dos pesquisadores e o desfecho IIC < 1, as variáveis foram comparadas entre os grupos IIC > 1 e IIC < 1 através do teste Qui-quadrado de Pearson (se categóricas) ou Mann-Whitney (se numéricas com distribuição não normal).

6.2.2 Resultados

6.2.2.1 Caracterização geral dos autores

Participaram deste estudo os 27 primeiros autores que publicaram artigos originais em janeiro do ano de 2019 nos periódicos incluídos, prevalecendo autores do sexo masculino (70%) e europeus (60%) e norte-americanos (26%). As especialidades mais comuns nesta amostra foram cardiologistas (19%) e oncologistas (11%). Todos tinham vínculo com instituição acadêmica e 44%, vínculo com a indústria de tecnologia médica. Dentre eles, 33% possuíam conta ativa no Twitter® no período da coleta, sendo 154 (\pm 290) a média do número seguidores por autor (**Tabela 3**).

Tabela 3 - Características dos pesquisadores que publicaram artigos originais, como primeiros autores no *The Journal of the American Medical Association*, *The British Medical Journal* ou *The Lancet*, em janeiro do ano de 2019.

Característica do pesquisador	
Sexo masculino	19 (70%)
Especialidade	
Cardiologia	5 (19%)
Oncologia	3 (11%)
Outras especialidades médicas	14 (52%)
Especialidades não médicas	5 (19%)
Continente	
Europa	16 (59%)
América do Norte	7 (26%)
Outros	4 (15%)

Tabela 4 - Características dos pesquisadores que publicaram artigos originais, como primeiros autores no *The Journal of the American Medical Association*, *The British Medical Journal* ou *The Lancet*, em janeiro do ano de 2019.

	(continuação)
Vínculo com a academia	27 (100%)
Vínculo com a indústria	12 (44%)
Conta no Twitter®	9 (33%)
Número de seguidores no Twitter®, média	154 (\pm 290)*

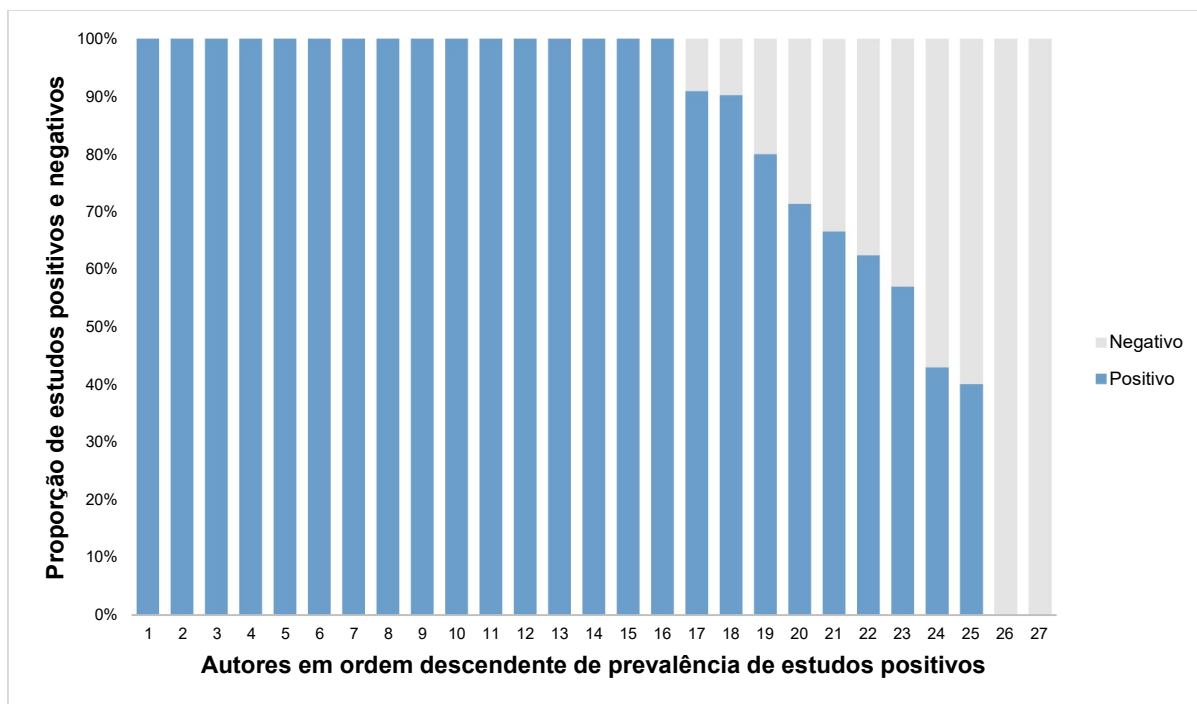
Fonte: dados dos próprios autores.

*Desvio padrão entre parênteses.

6.2.2.2 Índice de Integridade Científica (IIC)

Ao longo de suas carreiras, os 27 pesquisadores produziram um total de 216 artigos originais, o que configura uma mediana de 5 publicações (IIQ, 1-7, mínimo de 1 e máximo de 55) durante a vida em periódicos indexados ao *MedLine*®. Desses, 188 (87%) apresentaram conclusões positivas, e a utilização de *spin* para positivar a conclusão esteve presente em 7,9% dos artigos positivos (**Figura 3**).

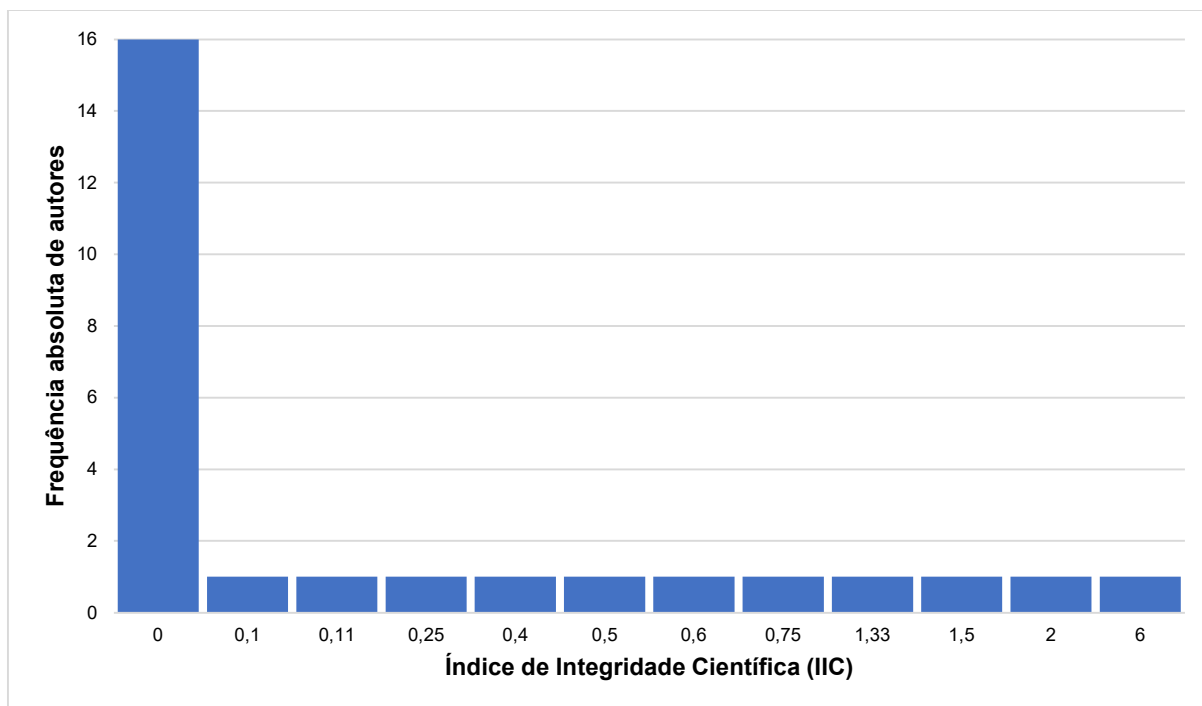
Figura 3 - Proporção entre artigos positivos e negativos de cada um dos pesquisadores que publicaram artigos originais como primeiro, último ou autor correspondente no *The Journal of the American Medical Association*, *The British Medical Journal* ou *The Lancet*, em janeiro do ano de 2019.



Fonte: dados próprios autores.

Dezesseis autores (59%) não publicaram nenhum estudo negativo, o que lhes rendeu um IIC igual a zero, enquanto apenas quatro autores (15%) apresentaram um IIC > 1. A estimativa média para o índice de integridade científica foi de 0,5 (\pm 1,2) (**Figura 4**).

Figura 4 - Índice de Integridade Científica (IIC) distribuído pela frequência absoluta dos pesquisadores que publicaram artigos originais como primeiro, último ou autor correspondente no *The Journal of the American Medical Association*, *The British Medical Journal* ou *The Lancet*, em janeiro do ano de 2019.



Fonte: dados dos próprios autores.

6.2.2.3 Variáveis associadas ao Índice de Integridade Científica (IIC) < 1

Estudos vinculados à indústria e cujos autores possuíam conta no Twitter® e um maior número de seguidores foram numericamente mais frequentes dentre os trabalhos com $IIC < 1$. Contudo, apenas a variável vínculo com a indústria ($p = 0,05$) apresentou significância estatística nessa análise exploratória (**Tabela 4**).

Tabela 5 - Comparação das variáveis relacionadas à produção e publicação de artigos científicos de um pesquisador entre as categorias “sim” e “não” da variável Índice de Integridade Científica < 1.

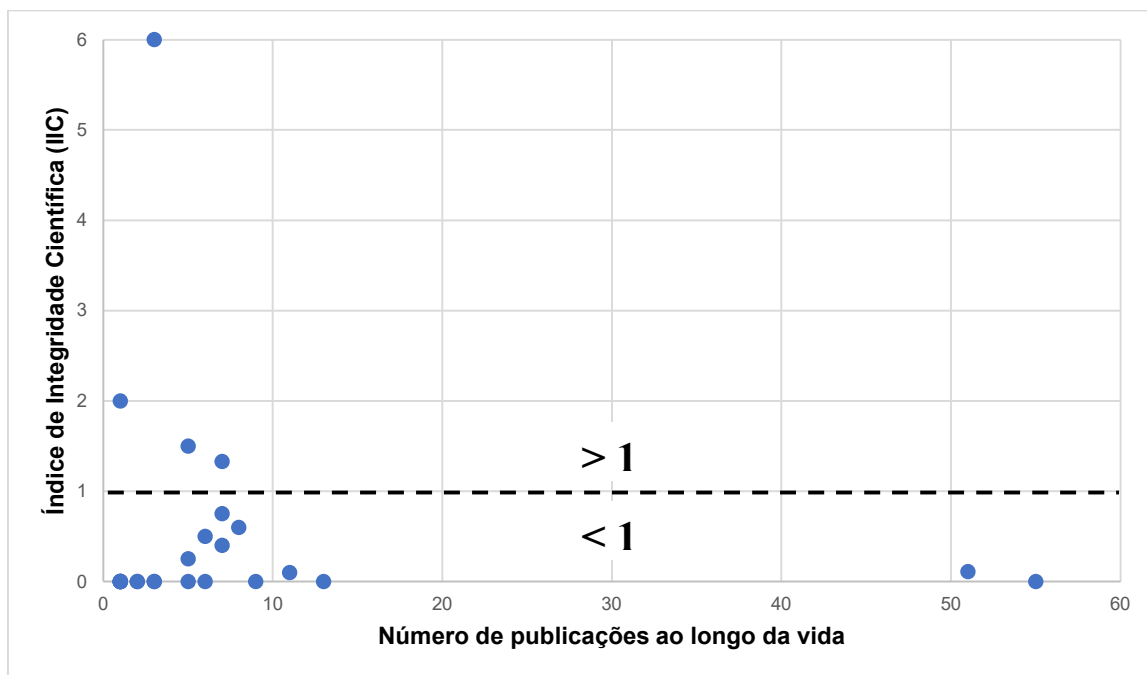
Variáveis analisadas	IIC < 1		Valor de P
	Sim (23)	Não (4)	
Continente			0,10
Europa	13 (57%)	3 (75%)	
América do Norte	7 (30%)	0 (0%)	
Outras	3 (13%)	1 (25%)	
Especialidade			0,66
Cardiologia	4 (17%)	1 (25%)	
Oncologia	3 (13%)	0 (0%)	
Outras especialidades médicas	12 (52%)	2 (50%)	
Especialidades não médicas	4 (17%)	1 (25%)	
Vínculo com a indústria	12 (52%)	0 (0%)	0,05
Conta no Twitter®	8 (35%)	1 (25%)	0,70
Número de seguidores no Twitter®, mediana	0 (0-242)*	0 (0-188)*	0,65
Número de publicações, mediana	5 (1-8)*	4 (1,5-6,5)*	0,76

Fonte: dados dos próprios autores

*Intervalo interquartil entre parênteses.

Não houve associação entre número de publicações e índice de integridade científica (Figura 5).

Figura 5 - Análise de correlação entre o número de publicações ao longo da vida e Índice de Integridade Científica dos 27 autores avaliados.



Fonte: dados dos próprios autores.

6.2.3 Discussão

Este trabalho representa a proposta inicial de um índice que caracterize a razão de artigos negativos/positivos na carreira de um pesquisador. Este índice tem o intuito primário de descrever o ecossistema científico na sua predileção por estudos positivos. Considerando que hipóteses testadas, em média, não possuem probabilidade *a priori* maior do que 50%, a grande prevalência de índices < 1 representa um indicativo de preocupação com a integridade do ecossistema científico.

Em sua maioria, os pesquisadores incluídos apresentaram muito mais trabalhos positivos do que negativos, o que também resultou em uma grande quantidade de Índices de Integridade Científica (IIC) indesejados. Esses dados corroboram a hipótese do presente estudo, que foi definida com base no conhecimento de que a mente humana não lida bem com a ausência de respostas, precisando preencher espaços vazios e dar significado aos fenômenos que acontecem à sua volta, ainda que seja com informações questionáveis (4,34). Associado a isso, os autores também são influenciados pelo contexto científico e o sistema de incentivos da estrutura

científica contemporânea (110). Ou seja, na ânsia de tentar entender ainda mais sobre o mundo, especificamente, nesse caso, quais as melhores condutas para promover saúde, muitos pesquisadores são tentados a “entortar” a realidade para que, a qualquer custo, os resultados obtidos positivamente e acabem se adequando às suas crenças (15,36). Esses atos minam a estrutura elementar da ciência que é a utilização do método hipotético dedutivo para concluir sobre a realidade (111).

Nessa busca por resultados positivos, são realizadas múltiplas comparações, estratégia de mineração de dados que aumenta a probabilidade de encontrar um resultado estatisticamente significativo, aumentando a probabilidade do erro aleatório tipo I (11,14) e reduzindo o valor preditivo positivo dos estudos. Assim, ocorre o afastamento da realidade e acredita-se em um resultado que apenas confirma dogmas prévios. Neste *zero-sum game*, ganha a demanda da mente e do ecossistema por achados positivos, mas perde a sociedade, que terá profissionais de saúde tomando decisões baseadas em *fake news* científicas, o que pode representar perdas também em resultados clínicos na prática médica.

Pensado nisso, muitas soluções, com foco nos pesquisadores, foram e continuam sendo propostas para tentar melhorar o processo de produção e publicação de artigos, mas a maioria delas aposta no aprimoramento da estrutura científica para que a situação melhore. Um exemplo disso é o estabelecimento dos critérios de Vancouver pelo *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, que buscaram entender e organizar o formato dos manuscritos a partir da atuação dos autores (112). Eles apontam a necessidade do cumprimento de quatro pré-requisitos: participar do design, condução dos experimentos ou análise dos dados de forma substancial; ajudar a escrever ou revisar o manuscrito; aprovar a versão publicada do trabalho; e assumir responsabilidade pelo conteúdo publicado.

Todavia, os resultados aqui apresentados, somados há anos de insucesso investindo na melhoria da estrutura da ciência, nos fazem concluir que o que está faltando é um aprimoramento da mentalidade científica dos pesquisadores da área médica, para que deixem de ceder aos flertes do ecossistema científico e passem a se apaixonar pela incerteza. Por isso é tão importante entender a dinâmica que envolve a produção e publicação de um manuscrito, para que possam ser elaboradas formações e

capacitações direcionadas para variáveis que de fato modulem o combate às más condutas científicas.

7 DISCUSSÃO GERAL DA TESE

Nessa tese, foi encontrada uma proporção considerável de posituação de ensaios clínicos primariamente negativos por meio de análises secundárias. Além disso, houve uma grande quantidade de Índices de Integridade Científica (IIC) indesejados, refletindo o fato de que, em sua maioria, os pesquisadores incluídos apresentaram mais trabalhos positivos do que negativos. Assim, de forma exploratória, esses resultados são evidências de que o ecossistema científico possui predisposição por resultados positivos. Todavia, o caráter exploratório dos estudos desenvolvidos demanda cautela com generalizações e extrapolações desses achados.

No que se refere a proporção considerável de posituações de ensaios clínicos primariamente negativos por meio de análises secundárias, é preciso destacar a baixa confiabilidade desses achados. Apesar de nem toda publicação de análise secundária ser condenável, é necessário questionar qual a função de uma republicação positiva na vigência de um resultado primário negativo, dado o fato de ser alta a probabilidade desses resultados derivarem de erros sistemáticos e aleatórios.

Essa busca por resultados estatisticamente significantes é um dos sintomas de um ecossistema científico que valoriza e recompensa quem produz muito. Para sobreviver nesse cenário, alguns pesquisadores, intencionalmente ou não, podem realizar práticas questionáveis em pesquisa e publicação, atos que aumentam artificialmente a probabilidade de resultados positivos e com isso a chance de publicação. Como consequência, ao serem analisadas suas produções científicas ao longo da vida é muito provável encontrar uma desproporção que tende a favorecer artigos positivos, fato que foi confirmado pelo presente estudo. Por serem fruto de múltiplas comparações esses estudos tendem a superestimar a realidade e dessa forma se tornam inúteis como âncoras para a tomada de decisão clínica.

Logo, quando o ecossistema científico joga esse jogo do publique ou pereça a sociedade paga o preço caro de pautar escolhas importantes em evidências de qualidade questionável. Na área da medicina, isso representa negligência com a saúde dos pacientes. Assim sendo, os resultados aqui apresentados podem servir como ponto de partida para uma discussão mais profunda sobre qual o significado da

ciência e sua vocação para identificar erros com o objetivo de se aproximar da verdade. Apenas entendendo profundamente “as engrenagens” da estrutura responsável pela produção e publicação de um artigo científico será possível parar de fingir não ver o elefante na sala da integridade científica em estudos médicos, e assim formular soluções eficazes para o combate às más condutas científicas.

É preciso considerar que ambos os estudos desenvolvidos nesta tese apresentam como limitação o tamanho amostral e o fato de trabalharem com uma amostra de conveniência. Assim, para aprimorar o alcance dos dados aqui apresentados, faz-se necessário estudos testando as mesmas hipóteses, porém com uma estrutura mais robusta.

8 PERSPECTIVAS

São elas:

- a) aumentar o tamanho amostral e o número de revistas analisadas na investigação de positividade por republicação;
- b) analisar outras variáveis relacionadas ao processo de produção e publicação de ensaios clínicos primariamente negativos que podem predispor positividade por republicação;
- c) validar o Índice de Integridade Científica (IIC) com uma grande amostra;
- d) analisar outras variáveis relacionadas ao processo de produção e publicação de pesquisadores da área biomédica que podem predispor um IIC questionável;
- e) publicar artigos conceituais alertando e informando sobre os principais achados desta tese;
- f) Em estudos futuros, explorar melhor os resultados encontrados quanto a sua frequência, impacto na mente dos consumidores de ciência e possibilidades.

9 CONCLUSÕES

9.1 Geral

O índice de integridade científica e o fenômeno de positivação por republicação representam novas evidências sobre a predileção do ecossistema de publicação médica por resultados positivos, o que merece ser visto de forma crítica dentro do paradigma da integridade científica.

9.2 Específicas

9.2.1 Artigo 1

- a) É alta a incidência de positivação por republicação nos estudos médicos;
- b) Nenhuma das características dos trabalhos primários se mostraram associadas ao fenômeno de positivação republicação.

9.2.2 Artigo 2

- a) Os pesquisadores da área médica publicam mais artigos positivos do que negativos;
- b) Dentre as características dos autores, nenhuma delas apresentou associação com o desfecho Índice de Integridade Científica < 1 .

REFERÊNCIAS

1. Conti AA. Historical evolution of the concept of health in Western medicine. *Acta Biomed* [Internet]. 2018;89(3):352–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30333455>.
2. Diamond-Brown L. The doctor-patient relationship as a toolkit for uncertain clinical decisions. *Soc Sci Med* [Internet]. 2016;159:108–15. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.socscimed.2016.05.002>.
3. McRaney D. *Você não é tão esperto quanto pensa*. São Paulo: Leya, Grupo; 2012.
4. Kahneman D. *Rápido e devagar: duas formas de pensar*. 1º edição. Rio de Janeiro: Objetiva; 2012. 608 p.
5. (AAAS) AA for the A of S. An elaboration of AAAS scientists' view [Internet]. 2015. Available from: <https://www.pewresearch.org/science/2015/07/23/elaborating-on-the-views-of-aaas-scientists-issue-by-issue/>.
6. CGEE C de G e EE. Percepção Pública da C & T no Brasil - 2019 / Public Perception of Science and Technology in Brasil - 2019 [Internet]. 2019. 24 p. Available from: https://www.cgее.org.br/documents/10195/734063/CGEE_resumoexecutivo_Percepcao_pub_CT.pdf.
7. Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2009 Jul 4;374(9683):86–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20329685>.
8. Kavvoura FK, Liberopoulos G, Ioannidis JPA. Selection in reported epidemiological risks: An empirical assessment. *PLoS Med*. 2007;4(3):456–65.
9. Kyzas PA, Denaxa-Kyza D, Ioannidis JPA. Almost all articles on cancer prognostic markers report statistically significant results. *Eur J Cancer* [Internet]. 2007 Nov;43(17):2559–79. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804907006946>.
10. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: Comparison of protocols to published articles. *J Am Med Assoc*. 2004;291(20):2457–65.
11. Dodson TB. The Problem With P-Hacking. *J Oral Maxillofac Surg* [Internet]. 2019;77(3):459–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30827367>.
12. Gray R, Baker C. Salami slicing. *J Psychiatr Ment Health Nurs* [Internet]. 2016

- Nov;23(9–10):541–2. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27620457>.
13. Elston DM. Duplicate publication. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2019;81(2):339. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.11.015>.
 14. Rubin M. When Does HARKing Hurt? Identifying When Different Types of Undisclosed Post Hoc Hypothesizing Harm Scientific Progress. *Rev Gen Psychol* [Internet]. 2017 Dec 1;21(4):308–20. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1037/gpr0000128>.
 15. Kicinski M. How does under-reporting of negative and inconclusive results affect the false-positive rate in meta-analysis? A simulation study. *BMJ Open*. 2014;4(8):1–8.
 16. Szucs D. A Tutorial on Hunting Statistical Significance by Chasing N. *Front Psychol* [Internet]. 2016;7(SEP):1444. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27713723>.
 17. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci* [Internet]. 2011 Nov;22(11):1359–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006061>.
 18. Ioannidis JPA. Why most discovered true associations are inflated. *Epidemiology* [Internet]. 2008 Sep;19(5):640–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18633328>.
 19. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med* [Internet]. 2016 Jun 21;13(6):e1002049. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27328301>.
 20. Ioannidis JPA, Klavans R. NatureJournalSept2018The scientists who publish a paper every five days. 2016;2016:2016–8.
 21. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biol* [Internet]. 2020;18(7):e3000737. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.3000737>.
 22. Mazar N, Ariely D. Dishonesty in scientific research. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Nov 2;125(11):3993–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26524587>.
 23. Kretser A, Murphy D, Bertuzzi S, Abraham T, Allison DB, Boor KJ, et al. Scientific Integrity Principles and Best Practices: Recommendations from a Scientific Integrity Consortium. *Sci Eng Ethics* [Internet]. 2019;25(2):327–55. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11948-019-00094-3>.
 24. Pereira T V., Ioannidis JPA. Statistically significant meta-analyses of clinical

- trials have modest credibility and inflated effects. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2011 Oct;64(10):1060–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.12.012>.
25. Djulbegovic B, Elqayam S, Dale W. Rational decision making in medicine: Implications for overuse and underuse. *J Eval Clin Pract* [Internet]. 2018 Jun;24(3):655–65. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jep.12851>.
 26. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* [Internet]. 2005 Aug 30;2(8):e124. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.0020124>.
 27. Stringer C. The origin and evolution of *Homo sapiens*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2016;371(1698). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298468>.
 28. Henry J-P. [Genetics and origin of *Homo sapiens*]. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2019 Jan;35(1):39–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30672457>.
 29. Pinker S. The cognitive niche: Coevolution of intelligence, sociality, and language. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2010 May 11;107(Supplement_2):8993–9. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0914630107>.
 30. Klein RG. Population structure and the evolution of *Homo sapiens* in Africa. *Evol Anthropol* [Internet]. 2019 Jul;28(4):179–88. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31237750>.
 31. Nielsen M, Langley MC, Shipton C, Kapitány R. *Homo neanderthalensis* and the evolutionary origins of ritual in *Homo sapiens*. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* [Internet]. 2020;375(1805):20190424. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32594872>.
 32. Tylén K, Fusaroli R, Rojo S, Heimann K, Fay N, Johannsen NN, et al. The evolution of early symbolic behavior in *Homo sapiens*. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020;117(9):4578–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32071236>.
 33. Greenberg M, Lowrie K. Daniel Kahneman: how we think and choose. *Risk Anal* [Internet]. 2012 Jul;32(7):1113–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22762541>.
 34. Harari YN. *Sapiens - Uma breve história da humanidade*. 19ª edição. L&PM; 2017. 464 p.
 35. Tversky A, Kahneman D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science* [Internet]. 1974 Sep 27;185(4157):1124–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17835457>.

36. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Science* [Internet]. 2018;359(6380):1146–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29590045>.
37. Steen RG. Retractions in the scientific literature: is the incidence of research fraud increasing? *J Med Ethics* [Internet]. 2011 Apr;37(4):249–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21186208>.
38. Mlinarić A, Horvat M, Šupak Smolčić V. Dealing with the positive publication bias: Why you should really publish your negative results. *Biochem medica* [Internet]. 2017 Oct 15;27(3):030201. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29180912>.
39. Karl Popper. *A lógica da pesquisa científica*. 2º edição. Cultrix; 2013. 456 p.
40. Kraemer Diaz AE, Spears Johnson CR, Arcury TA. Perceptions that influence the maintenance of scientific integrity in community-based participatory research. *Health Educ Behav* [Internet]. 2015 Jun;42(3):393–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25588933>.
41. Resnik DB, Elliott KC. Value-entanglement and the integrity of scientific research. *Stud Hist Philos Sci* [Internet]. 2019;75:1–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.shpsa.2018.12.011>.
42. Dicio - Dicionário online de português [Internet]. [cited 2021 Jan 25]. Available from: <https://www.dicio.com.br/integridade/>.
43. Michaelis - Dicionário brasileiro da língua portuguesa. 2021; Available from: <http://michaelis.uol.com.br/busca?id=D9d4P>.
44. Posner GL, Ware J. *Mengele: A História Completa do Anjo da Morte de Auschwitz*. Cultrix; 2019. 512 p.
45. Alberts B, Cicerone RJ, Fienberg SE, Kamb A, McNutt M, Nerem RM, et al. Self-correction in science at work. *Science* (80-) [Internet]. 2015 Jun 26;348(6242):1420–2. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.aab3847>.
46. Patrão Neves M do C. On (scientific) integrity: conceptual clarification. *Med Health Care Philos* [Internet]. 2018 Jun;21(2):181–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11019-017-9796-8>.
47. Kretser A, Murphy D, Dwyer J. Scientific integrity resource guide: Efforts by federal agencies, foundations, nonprofit organizations, professional societies, and academia in the United States. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2017 Jan 2;57(1):163–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2016.1221794>.
48. Bülow W, Helgesson G. Criminalization of scientific misconduct. *Med Health Care Philos* [Internet]. 2019 Jun;22(2):245–52. Available from:

- <http://dx.doi.org/10.1007/s11019-018-9865-7>.
49. Larigot L. [Scientific integrity and research: towards relearning to prevent unintentional scientific misconduct?]. *Med Sci (Paris)* [Internet]. 2019;35(8–9):693–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31532383>.
 50. Cokol M, Ozbay F, Rodriguez-Esteban R. Retraction rates are on the rise. *EMBO Rep* [Internet]. 2008 Jan;9(1):2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18174889>.
 51. Mazar N, Amir O, Ariely D. The dishonesty of honest people. *J Mark Res*. 2008;45(6):633–44.
 52. Vlaar PWL, Van den Bosch FAJ, Volberda HW. On the Evolution of Trust, Distrust, and Formal Coordination and Control in Interorganizational Relationships. *Gr Organ Manag* [Internet]. 2007 Aug 26;32(4):407–28. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1059601106294215>.
 53. Rode SDM, Rios R, Oliveira F De, Paranhos LR. Má conduta em publicações científicas. 2018;23(3):7–8.
 54. Khanyile TD, Duma S, Fakude LP, Mbombo N, Daniels F, Sabone MS. Research integrity and misconduct: a clarification of the concepts. *Curatoris* [Internet]. 2006 Mar;29(1):40–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16817491>.
 55. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012 Oct 16;109(42):17028–33. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1212247109>.
 56. Almeida RMVR, de Albuquerque Rocha K, Catelani F, Fontes-Pereira AJ, Vasconcelos SMR. Plagiarism Allegations Account for Most Retractions in Major Latin American/Caribbean Databases. *Sci Eng Ethics*. 2016;22(5):1447–56.
 57. Moylan EC, Kowalczyk MK. Why articles are retracted: a retrospective cross-sectional study of retraction notices at BioMed Central. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(11):e012047. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27881524>.
 58. Yawar A. For the love of Piltdown Man. *Lancet Neurol*. 2018;17(7):586.
 59. Cyranoski D. Woo Suk Hwang convicted, but not of fraud. *Nature* [Internet]. 2009 Oct 29;461(7268):1181. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19865133>.
 60. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar industry and coronary heart disease research: A historical analysis of internal industry documents. *JAMA Intern Med*. 2016;176(11):1680–5.

61. David PA, Spence MJ. Towards Institutional Infrastructures for e-Science: The Scope of the Challenge. *SSRN Electron J.* 2011;(2):1–98.
62. Das Graças Targino M, Garcia JCR, Da Silva KLN. Information science reviewers versus the open peer review. *Rev Interam Bibliotecol.* 2019;43(1).
63. Murphy SP, Bulman C, Shariati B, Hausmann L, ISN Publications Committee. Submitting a manuscript for peer review--integrity, integrity, integrity. *J Neurochem* [Internet]. 2014 Feb;128(3):341–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24410543>.
64. Bauchner H, Fontanarosa PB, Flanagin A, Thornton J. Scientific misconduct and medical journals. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;320(19):1985–7.
65. Brainard J, Jia Y. What a massive database of retracted papers reveals about science publishing's 'death penalty.' 2018.
66. Pithan LH. Integridade na Pesquisa. *Rev da SORBI.* 2014;2(1):1–2.
67. ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors). 2020.
68. Committee on Publication Ethics (COPE). 2020.
69. Gomes MP. Declaração de São Francisco sobre Avaliação da Pesquisa. 2012.
70. Fang FC, Casadevall A. Reforming science: Structural reforms. *Infect Immun.* 2012;80(3):897–901.
71. Casadevall A, Fang FC. Reforming science: Methodological and cultural reforms. *Infect Immun.* 2012;80(3):891–6.
72. Palla IA, Singson M, Thiyagarajan S. A comparative analysis of retracted papers in Health Sciences from China and India. *Account Res.* 2020;0(0):1.
73. Rivera H. Fake peer review and inappropriate authorship are real evils. *J Korean Med Sci.* 2019;34(2):6–8.
74. Diana Hicks, Wouters P. The Leiden Manifesto for research metrics. Use these ten principles to guide research evaluation, , urge Diana Hicks, Paul Wouters and colleagues. *Nature.* 2015;520(7548):9–11.
75. Benedictus R, Miedema F, Ferguson MWJ. Fewer numbers, better science. *Nature.* 2016;538(7626):453–5.
76. The COMPare Trials Project. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, et al. www.COMPare-trials.org, 2016.
77. The People's Trial. 2019.
78. Iniciativa Brasileira de Reprodutibilidade. 2020.

79. Neves K, Carneiro CFD, Wasilewska-Sampaio AP, Abreu M, Valério-Gomes B, Tan PB, et al. Two years into the brazilian reproducibility initiative: Reflections on conducting a large-scale replication of brazilian biomedical science. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115(9):1–22.
80. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong Principles for Assessing Researchers: Fostering Research Integrity. 2019;(September).
81. Twa MD. Scientific Integrity and the Reproducibility Crisis. *Optom Vis Sci* [Internet]. 2019;96(1):1–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30589758>.
82. Long TC, Errami M, George AC, Sun Z, Garner HR. Scientific integrity: Responding to possible plagiarism. *Science* (80-). 2009;323(5919):1293–4.
83. Schooler JW. Metascience could rescue the “replication crisis”. *Nature* [Internet]. 2014 Nov 6;515(7525):9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25373639>.
84. Steen RG, Casadevall A, Fang FC. Why has the number of scientific retractions increased? *PLoS One* [Internet]. 2013;8(7):e68397. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23861902>.
85. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. Misuse of statistics is unethical. *Br Med J* [Internet]. 1980 Nov 1;281(6249):1182–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27786219>.
86. Coimbra CEA. Side effects of publish-or-perish pressure on graduate studies. *Cad Saude Publica* [Internet]. 2009 Oct;25(10):2092. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19851610>.
87. Barnett A, Mewburn I, Schroter S. Working 9 to 5, not the way to make an academic living: observational analysis of manuscript and peer review submissions over time. *BMJ* [Internet]. 2019 Dec 19;367:l6460. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l6460>.
88. Moher D, Naudet F, Cristea IA, Miedema F, Ioannidis JPA, Goodman SN. Assessing scientists for hiring, promotion, and tenure. *PLoS Biol* [Internet]. 2018 Mar 29;16(3):e2004089. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.2004089>.
89. Samp JC, Schumock GT, Pickard AS. Retracted publications in the drug literature. *Pharmacotherapy* [Internet]. 2012 Jul;32(7):586–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22581659>.
90. International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE). Overlapping Publications [Internet]. [cited 2020 Oct 28]. Available from: <http://www.icmje.org/recommendations/browse/publishing-and-editorial-issues/overlapping-publications.html>.

91. Norman I, Griffiths P. Duplicate publication and “salami slicing”: ethical issues and practical solutions. *Int J Nurs Stud* [Internet]. 2008 Sep;45(9):1257–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18755331>.
92. Tramèr MR, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Impact of covert duplicate publication on meta-analysis: a case study. *BMJ* [Internet]. 1997 Sep 13;315(7109):635–40. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.315.7109.635>.
93. Neill US. Publish or perish, but at what cost? *J Clin Invest* [Internet]. 2008 Jul 1;118(7):2368. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/36371>.
94. Mojon-Azzi SM, Mojon DS. Scientific misconduct: from salami slicing to data fabrication. *Ophthalmic Res* [Internet]. 2004;36(1):1–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15007234>.
95. Jamrozik K. Of sausages and salami. *Aust N Z J Public Health* [Internet]. 2004 Feb;28(1):5–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15108738>.
96. Ding D, Nguyen B, Gebel K, Bauman A, Bero L. Duplicate and salami publication: a prevalence study of journal policies. *Int J Epidemiol* [Internet]. 2020;49(1):281–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32244256>.
97. Dupps WJ, Randleman JB. The perils of the least publishable unit. *J Refract Surg* [Internet]. 2012 Sep;28(9):601–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22947284>.
98. Talbott JA. Salami Slicing, Duplicative Publication, and Data Set Utilization: Where to Draw the Line. *J Nerv Ment Dis* [Internet]. 2016;204(11):868. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27798542>.
99. Murad MH, Wang Z. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research. *Evid Based Med* [Internet]. 2017 Aug 1;22(4):139–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28701372>.
100. Riss P. From “data mining” to “salami publication”--how (not) to present data. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct* [Internet]. 2007 Feb;18(2):121–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17171507>.
101. Head ML, Holman L, Lanfear R, Kahn AT, Jennions MD. The extent and consequences of p-hacking in science. *PLoS Biol* [Internet]. 2015 Mar;13(3):e1002106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25768323>.
102. Editorial N. The cost of salami slicing. *Nat Mater* [Internet]. 2005 Jan;4(1):1–1. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nmat1305>.
103. Eva KW. How would you like your salami? A guide to slicing. *Med Educ* [Internet]. 2017;51(5):456–7. Available from:

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28394048>.
104. Altman DG. Statistics and ethics in medical research. Misuse of statistics is unethical. *Br Med J* [Internet]. 1980 Nov 1;281(6249):1182–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1714517/>.
 105. Pollard BJ. Research audit and publication. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* [Internet]. 2006 Dec;20(4):653–68. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521689606000553>.
 106. (EQUATOR) E the Qua and TO health R. Guidelines for reporting meta-epidemiological methodology research [Internet]. [cited 2021 Jan 24]. Available from: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/guidelines-for-reporting-meta-epidemiological-methodology-research/>.
 107. Higgins JPT, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* [Internet]. 2011 Oct 18;343(oct18 2):d5928–d5928. Available from: <http://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l4898>.
 108. Metascience Symposium 2019 [Internet]. [cited 2020 Sep 13]. Available from: <https://www.metascience2019.org/poster-session/luis-correia/>.
 109. National Library of Medicine - National Center for Biotechnology Information. PubMed® [Internet]. [cited 2020 Sep 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>.
 110. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biol* [Internet]. 2020;18(7):e3000737. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32673304>.
 111. Karl Popper. *A lógica da pesquisa científica*. 2ª. Cultrix; 2013. 456 p.
 112. Clever LH, Colaianni LA, Davidoff F, Glass R, Horton R, Lundberg G, et al. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. International Committee of Medical Journal Editors. *Clin Perform Qual Health Care* [Internet]. 1997;5(3):153–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10169189>.

ANEXOS

Anexo A – Artigo aceito para publicação: “O aumento da má conduta científica nas pesquisas da área de saúde: impressão ou realidade?”.

Concept

(PT) 3389 - O aumento da má conduta científica nas pesquisas da área de saúde: impressão ou realidade? / *The increase in scientific misconduct in health research: impression or reality?*

Diego Ribeiro Rabelo, Gustavo Ferreira Lopes, Henrique Santana Cumming

Editor responsável: João de Deus Barreto Segundo

10.17267/2675-021Xevidence.2021.e3389

Submetido 02/11/2020, Aceito 14/06/2021, Publicado xx/07/2021

O aumento da má conduta científica nas pesquisas da área de saúde: impressão ou realidade?

The increase in scientific misconduct in health research: impression or reality?

Diego Ribeiro Rabelo [0000-0003-2527-4625](https://orcid.org/0000-0003-2527-4625)¹

Gustavo Ferreira Lopes [0000-0003-3315-0016](https://orcid.org/0000-0003-3315-0016)²

Henrique Santana Cumming [0000-0002-7076-8627](https://orcid.org/0000-0002-7076-8627)³

¹Autor para correspondência. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. diegorabelo@bahiana.edu.br

²⁻³Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (Salvador). Bahia, Brasil. gustavolopes18.1@bahiana.edu.br, henriquecumming18.1@bahiana.edu.br

Lembra quando você descobriu que não existe um bom velhinho que gosta de se vestir de vermelho e todos os anos sai do Polo Norte e viaja o mundo entregando presentes para as crianças comportadas? Ao sermos enganados, nossa confiança no próximo se reduz em vigência do medo de experimentar o sabor da frustração novamente e a tendência é que nos tornemos mais críticos quanto às informações

advindas de terceiros.¹ Portanto, a confiança é essencial para a solidificação das relações humanas² e quando aquela é quebrada essas são fragilizadas.

Recentemente o ecossistema científico despertou para o gosto amargo de ser enganado, quando se deu conta de que a quantidade de má conduta científica na área de saúde é alta.^{3,4} Má conduta científica diz respeito a “qualquer ação que envolva tratamento inadequado dos sujeitos envolvidos na pesquisa ou manipulação proposital dos registros científicos de tal forma que não reflitam a verdade”.⁵ Ela pode se materializar de diversas formas: falsificação e fabricação de dados, plágio, publicação duplicada e revisão por pares comprometida.^{3,6-8}

Porém, não é de hoje que as más condutas científicas existem. Em 1912, aconteceu um dos mais famosos casos de fraude científica relatados, a emblemática história do “homem de Piltdown”. Se não fosse o arqueólogo E. T. Hall, que desenvolveu os métodos científicos capazes de escancarar o fato, é possível que até hoje estivéssemos acreditando ter encontrado o “elo perdido”.⁹ Avançando no tempo, esse tipo de prática ganhou destaque novamente quando se tornou um problema nos Estados Unidos nas décadas de 70/80. Nessa ocasião, numerosos casos de pesquisas fraudulentas foram descobertos em instituições de prestígio acadêmico, revelando um provável comprometimento de diversas informações disponíveis, antes consideradas “de alta qualidade”.³

Existem outros casos paradigmáticos e lembraremos aqui de dois recentes e igualmente importantes: o do sul-coreano Hwang Woo-Suk que em 2004 declarou ter conseguido, via clonagem, produzir embriões humanos e imediatamente no ano seguinte foi desmascarado¹⁰; e o da conspiração da indústria do açúcar, em 1967, em que cientistas americanos foram pagos para fabricar os resultados de suas pesquisas, favorecendo o aumento do risco de doenças cardiovasculares por gordura saturada, situação descoberta apenas em 2016.¹¹

O combate à má conduta científica

Uma vez que, em um contexto científico, sentimos que fomos enganados, assim como no caso do Papai Noel, passamos a tentar nos proteger de outras mentiras e conseqüentemente aumentamos a criticidade não só com os estudos publicados, mas também com o processo de produção das evidências científicas.¹² Na prática, foi exatamente isso que aconteceu: a ciência passou a ser mais vigiada e cobrada em relação a práticas de transparência. Partimos de modelos científicos

marcados por mecanismos de tentativa-erro e evoluímos para, dentre outros, os atuais processos de revisão por pares e detecção de plágio através de *softwares*.^{13,14} Tais abordagens possuem papel fundamental na melhoria do atual ecossistema científico, reverberando em mais transparência e em um ambiente de menos más práticas.¹⁵ Atualmente, os números de má conduta reportados estão maiores do que em décadas passadas. Tendo como base a remoção da literatura dos artigos pelas revistas onde foram publicados, as taxas de má conduta entre os anos de 1960-2000 não passavam de 10-27% dos artigos analisados, enquanto que atualmente, esta marca passa dos 40%.³ Quando situações assim são identificadas, podem ser adotados diversos posicionamentos como a publicação de um artigo com correções, indicando os erros do trabalho original ou, em outras situações, a própria revista pode publicar uma nota expressando sua preocupação quanto à confiabilidade das informações divulgadas em um determinado artigo.¹⁶ Inclusive, o número de revistas que reportam retratações tem aumentado ao longo dos anos: em 1997 eram apenas 44, enquanto que em 2016 este número aumentou para 488.¹⁷

Nesse sentido, como não poderia seria diferente, ao tentar reproduzir as informações geradas por um modelo de produção com tais características, muitas vezes não são encontrados os mesmos resultados, o que em nada contribui com a evolução do conhecimento científico.¹⁸ Além disso, um forte motivo para levar à retratação de estudos é a utilização de informações falsas ou manipuladas, os seus resultados podem não ser aplicáveis na prática.¹⁹ E assim, por consequência, a busca por evidências científicas de qualidade se torna um trabalho complexo, o que pode comprometer a atuação de profissionais da saúde que utilizam essas informações para tomar decisões clínicas.¹⁵

Como resposta, diversas iniciativas pelo mundo buscaram entender e corrigir distorções do ecossistema científico ao longo dos anos. Em 1978, foi criado o *International Committee of Medical Journal Editors* - ICMJE, um pequeno grupo de trabalho formado por editores de revistas científicas de medicina generalista que se encontram anualmente para discutir sobre recomendações de conduta, relato, edição e publicação de trabalhos acadêmicos.²⁰ Já em 1997, a primeira reunião do *Committee on Publication Ethics* - COPE aconteceu, sendo essa, mais tarde, uma das mais relevantes iniciativas na criação de *guidelines* de retratação para área de saúde.²¹ Em 2012, um grupo de editores de periódicos se reuniu para criação da Declaração de São Francisco sobre Avaliação da Pesquisa, no intuito de afirmar que

há uma necessidade de aprimorar a maneira que as agências de financiamento, instituições acadêmicas e outros grupos avaliam a produção da pesquisa científica²², visto que o sistema de incentivos e as recompensas para publicar são corresponsáveis pela má prática em pesquisa^{6,23-25} ao fomentarem, por exemplo, revisões por pares falsas e autorias inapropriadas.²⁶

Três anos depois, em 2015, o Manifesto de Leiden coloca em pauta a importância do juízo de valor dos especialistas como um complemento às avaliações de conteúdo dos artigos, não reduzindo esse processo à avaliação exclusiva por métricas.^{27,28} Nesse mesmo ano, o projeto COMPare checkou de forma sistemática todos os ensaios publicados em 5 revistas médicas de boa reputação, analisando se estes periódicos relataram incorretamente suas descobertas.²⁹ Em 2018, o *The People's Trial* começou uma iniciativa buscando imergir a população comum na comunidade científica através do incentivo à busca de respostas para questionamentos antes tidos como verdades absolutas.³⁰ Criada também em 2018, a Iniciativa Brasileira de Reprodutibilidade se configura como um grupo que, motivados pelos indícios de baixa validade interna das publicações científicas e a forte cultura do publique ou pereça, busca quantificar a reprodutibilidade da ciência biomédica brasileira e portanto, quanto dos seus resultados são confiáveis.^{31,32} Já no ano de 2019, a produção científica de má qualidade foi pauta da 6ª Conferência Mundial sobre Integridade Científica em Hong Kong, encontro no qual foram levantados diversos questionamentos acerca do comportamento dos pesquisadores, no intuito de repensar a forma como a produção científica é recompensada.³³

A existência desses órgãos em si não indica a magnitude e a extensão das más práticas científicas na área biomédica, mas alerta para um problema grave e com potenciais impactos devastadores. Todavia, é possível afirmar que há uma crise estabelecida³⁴? A disponibilidade de material científico na internet foi um marco para essa desconfiança³⁵, visto que ao mesmo tempo em que permitiu que mais dados fossem manipulados de forma indevida, também favoreceu a criação de novas iniciativas e tecnologias para detectar algumas infrações de forma mais rápida e precisa.³⁵

Entretanto, a palavra crise pressupõe que atualmente há mais má conduta científica do que antes, mas será que estamos sendo vítimas de mais falcatruas do que no passado ou apenas nos tornamos mais críticos para com as informações

publicadas e passamos a perceber com maior precisão quando estamos consumindo informações cientificamente questionáveis?

Impressão ou realidade?

Esse dilema poderia ser resolvido pela própria (meta)ciência. Todavia, a maior parte dos artigos que argumentam a favor de uma crise de má conduta científica são descritivos, restringem-se às especulações. Dentre os poucos trabalhos originais encontrados que testaram empiricamente tal hipótese consta o estudo de Cokol M. realizado em 2008. Nele, comparou-se o número de publicações com o percentual de artigos retratados ao longo dos anos, evidenciando que entre 1980 e 2000 a proporção de retratações não foi constante.⁴ Já em 2011, R Grant Steen investigou o número e a justificativa para a retratação dos artigos publicados na língua inglesa entre 2000 e 2010, revelando um salto de 40 retratações no ano de 2003 para 180 no ano de 2009, sendo os principais motivos erro científico, plágio, fabricação e falsificação de dados.³ Além disso, em 2013, R Grant Steen publicou outro trabalho avaliando o tempo entre a publicação de um artigo e a sua retratação, mostrando que o tempo médio para a publicação de uma retratação era de 49,82 meses antes de 2002, enquanto que após o ano de 2002 esse tempo foi reduzido para 23,82 meses, sugerindo que as revistas científicas estão retratando os artigos mais rapidamente.³⁶

Portanto, há sinais de que há um aumento e aceleração na detecção do número de más condutas científicas por ano. Por outro lado, é inegável o fato de que há um maior esforço por parte da comunidade científica em avaliar a literatura publicada através de iniciativas, recursos otimizados e buscas melhoradas de artigos defeituosos. Logo, apesar dos indícios, não fomos capazes de encontrar evidências científicas suficientes para afirmar que a má conduta em ciência tem aumentado independentemente de outros fatores, podendo isto ser contribuição de uma fiscalização maior do ecossistema científico, da sofisticação dos conceitos de práticas científicas questionáveis ou até mesmos de todos estes fenômenos se desenvolvendo concomitantemente.

Enquanto essas evidências não aparecem, como qualquer cientista que se preze, não podemos descartar a hipótese de que há uma crise de má conduta científica estabelecida. Porém, pensamos que, como sociedade, precisamos refletir e produzir mais dados sobre esse tema, pois provavelmente a descoberta da fraude do

Papai Noel não trouxe muitos prejuízos às nossas vidas, mas no caso da referida crise ser real, vidas estão em risco.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas da concepção à revisão final do manuscrito.

CONFLITOS DE INTERESSES

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Referências

1. Mazar N, Amir O, Ariely D. The dishonesty of honest people. *J Mark Res.* 2008;45(6):633–44. <https://doi.org/10.1509%2Fjmk.45.6.633>.
2. Vlaar PWL, Van Den Bosch FAJ, Volberda HW. On the evolution of trust, distrust, and formal coordination and control in interorganizational relationships: Toward an integrative framework. *SAGE Open.* 2007;32(4):407–28. <https://doi.org/10.1177%2F1059601106294215>.
3. Steen RG. Retractions in the scientific literature: Is the incidence of research fraud increasing? *J Med Ethics.* 2011;37(4):249–53. <https://doi.org/10.1136/jme.2010.040923>
4. Cokol M, Ozbay F, Rodriguez-Esteban R. Retraction rates are on the rise. *EMBO Rep.* 2008;9(1):2. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401143>.
5. Rode SM, Rios R, Oliveira F, Paranhos LR. Má conduta em publicações científicas. 2018;23(3):7–8. <https://doi.org/10.1590/2177-6709.23.3.007-008.edt>.
6. Fang FC, Steen RG, Casadevall A. Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2012;109(42):17028–33. <https://doi.org/10.1073/pnas.1212247109>.
7. Almeida RMVR, Rocha KA, Catelani F, Fontes-Pereira AJ, Vasconcelos SMR. Plagiarism Allegations Account for Most Retractions in Major Latin American/Caribbean Databases. *Sci Eng Ethics.* 2016;22(5):1447–56. <https://doi.org/10.1007/s11948-015-9714-5>.
8. Moylan EC, Kowalczyk MK. Why articles are retracted: A retrospective cross-sectional study of retraction notices at BioMed Central. *BMJ Open.* 2016;6(11):e012047. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012047>
9. Yawar A. For the love of Piltdown Man. *Lancet Neurol.* 2018;17(7):586. [https://doi.org/10.1016/s1474-4422\(16\)30309-x](https://doi.org/10.1016/s1474-4422(16)30309-x).
10. Cyranoski D. Woo Suk Hwang convicted, but not of fraud. *Nature.*

- 2009;461(7268):1181. <https://doi.org/10.1038/4611181a>.
11. Kearns CE, Schmidt LA, Glantz SA. Sugar industry and coronary heart disease research: A historical analysis of internal industry documents. *JAMA Intern Med.* 2016;176(11):1680–5. <https://doi.org/10.1038/4611181a>.
 12. Mazar N, Ariely D. Dishonesty in scientific research. *J Clin Invest.* 2015;125(11):3993–6. <https://doi.org/10.1172/jci84722>.
 13. David PA, Spence MJ. Towards Institutional Infrastructures for e-Science: The Scope of the Challenge. *SSRN Electron J.* 2011;(2):1–98. <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.1325240>
 14. Targino MG, Garcia JCR, Silva KLN. Information science reviewers versus the open peer review. *Rev Interam Bibliotecol.* 2019;43(1):e5. <https://doi.org/10.17533/udea.rib.v43n1ei3>.
 15. Murphy SP, Bulman C, Shariati B, Hausmann L. Submitting a manuscript for peer review-integrity, integrity, integrity. *J Neurochem.* 2014;128(3):341–3. <https://doi.org/10.1111/jnc.12644>.
 16. Bauchner H, Fontanarosa PB, Flanagin A, Thornton J. Scientific misconduct and medical journals. *JAMA.* 2018;320(19):1985–7. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.14350>.
 17. Brainard J, Jia Y. What a massive database of retracted papers reveals about science publishing's 'death penalty' [Internet]. *Science Mag*; 2018 [citado em 2021 Mar 5]. Disponível em: <https://www.sciencemag.org/news/2018/10/what-massive-database-retracted-papers-reveals-about-science-publishing-s-death-penalty>.
 18. Ioannidis JPA. Why Most Clinical Research Is Not Useful. *PLoS Med.* 2016;13(6):e1002049. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002049>.
 19. Mesquita CT. Integrity in Scientific Research. *Int J Cardiovasc Sci* [Internet]. 2017;2(1):1–2. Available from: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2359-56472017000100001.
 20. International Committee of Medical Journal Editors [Internet]. 2020 [citado em 2020 Out 26]. Disponível em: <http://www.icmje.org/about-icmje/>.
 21. Committee on Publication Ethics. COPE history timeline [Internet]. COPE; 2020 [citado em 2020 Nov 26]. Disponível em: <https://publicationethics.org/about/history>.
 22. Flaquer GN, Gomes MP, Silveira L, Michels PE, Vidal I. Declaração de São Francisco sobre Avaliação da Pesquisa [Internet]. DORA; 2012. Disponível em: https://sfдора.org/wp-content/uploads/2018/11/DORA_Brazilian-Portuguese.pdf.
 23. Fang FC, Casadevall A. Reforming science: Structural reforms. *Infect Immun.* 2012;80(3):897–901. <https://dx.doi.org/10.1128%2FIAI.06184-11>.
 24. Casadevall A, Fang FC. Reforming science: Methodological and cultural reforms. *Infect Immun.* 2012;80(3):891–6. <https://doi.org/10.1128/iai.06183-11>.
 25. Palla IA, Singson M, Thiyagarajan S. A comparative analysis of retracted papers in Health Sciences from China and India. *Account Res.* 2020;27(7):401-16. <https://doi.org/10.1080/08989621.2020.1754804>.
 26. Rivera H. Fake peer review and inappropriate authorship are real evils. *J Korean Med Sci.* 2019;34(2):e6. <https://dx.doi.org/10.3346%2Fjkms.2019.34.e6>.
 27. Hicks D, Wouters P, Waltman L, Rijcke S, Rafols I. The Leiden Manifesto for research metrics. *Nature.* 2015;520(7548):429-31. <https://doi.org/10.1038/520429a>.

28. Benedictus R, Miedema F, Ferguson MWJ. Fewer numbers, better science. *Nature*. 2016;538(7626):453–5. <https://doi.org/10.1038/538453a>.
29. The compare Trials Project. Goldacre B, Drysdale H, Powell-Smith A, et al. [Www.compare-trials.org](http://www.compare-trials.org), 2016.
30. The People's Trial [Internet]. 2019 [citado em 2020 Out 26]. Disponível em: <https://thepeoplestrial.ie/about-us/>.
31. Iniciativa Brasileira de Reprodutibilidade [Internet]. 2020 [citado em 2020 Out 26]. Disponível em: <https://www.reprodutibilidade.bio.br/>.
32. Neves K, Carneiro CFD, Wasilewska-Sampaio AP, Abreu M, Valério-Gomes B, Tan PB, et al. Two years into the brazilian reproducibility initiative: Reflections on conducting a large-scale replication of brazilian biomedical science. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2020;115(9):e200328. <https://doi.org/10.1590/0074-02760200328>.
33. Moher D, Bouter L, Kleinert S, Glasziou P, Sham MH, Barbour V, et al. The Hong Kong Principles for assessing researchers: Fostering research integrity. *PLoS Biol*. 2020;18(7):e3000737. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000737>.
34. Twa MD. Scientific Integrity and the Reproducibility Crisis. *Optom Vis Sci*. 2019;96(1):1–2. <https://doi.org/10.1097/opx.0000000000001339>.
35. Long TC, Errami M, George AC, Sun Z, Garner HR. Scientific integrity: Responding to possible plagiarism. *Science*. 2009;323(5919):1293–4. <https://doi.org/10.1126/science.1167408>.
36. Steen RG, Casadevall A, Fang FC. Why Has the Number of Scientific Retractions Increased? *PLoS One*. 2013;8(7):e68397. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0068397>.

Anexo B – Declaração de aceite do artigo “O aumento da má conduta científica nas pesquisas da área de saúde: impressão ou realidade?”.

 <p>Journals BAHIANA SCHOOL OF MEDICINE AND PUBLIC HEALTH</p>	DECLARAÇÃO DE ACEITE
João de Deus Barreto Segundo	
Av. Dom João VI, 275, Brotas CEP: 40290-000 Salvador, Bahia, Brasil (55 71) 3276-8246	
nucc-joaosegundo@ bahiana.edu.br	
15 de junho de 2021	
Atesto que Diego Ribeiro Rabelo, obteve o artigo “The increase in scientific misconduct in health research: impression or reality?” aceito para publicação no Journal of Evidence-Based Healthcare (ISSN 2675-021X).	
O Journal of Evidence-Based Healthcare é uma publicação exclusivamente online da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública.	
Cordialmente,	
	
João de Deus Barreto Segundo Editor Executivo Journal of Evidence-Based Healthcare	