**ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA**

**GRADUAÇÃO EM MEDICINA**

**ANA LÍVIA RIBEIRO VIEIRA AZEVEDO**

# AVALIAÇÃO EMPÍRICA DA PRIMAZIA DE ANÁLISES SECUNDÁRIAS EM CARDIOLOGIA



**Salvador**

**2023**

**ANA LÍVIA RIBEIRO VIEIRA AZEVEDO**

# AVALIAÇÃO EMPÍRICA DA PRIMAZIA DE ANÁLISES SECUNDÁRIAS EM CARDIOLOGIA

Trabalho de conclusão de curso apresentado como requisito parcial para aprovação no 4º ano do curso de medicina da Escola Bahiana de medicina e saúde pública.

Orientador: Prof. Dr. Luís Claudio Lemos Correia

**Salvador**

**2023**

# AGRADECIMENTOS

A medicina na minha concepção é a mais bela de todas as artes. É a arte de sair de si e se doar ao outro, tal como Santa Dulce dos pobres, minha maior referência de ser humano, que merecidamente foi santificada, a ela eu início meus sinceros agradecimentos. Agradeço a Deus, por me permitir viver muito mais que um sonho, por me guiar nesse caminho divino e desafiador que é em si a medicina. Agradeço também à minha mãe, Maricelia, por me amar incondicionalmente em todos os momentos e nunca desistir de mim e ao meu pai, Antonio, por sempre acreditar no meu potencial, me estimular a seguir os meus sonhos e em nenhum momento duvidar que meu futuro seria abençoado. Aos dois, agradeço me apoiarem e cuidarem de mim mesmo de longe ao longo de toda minha caminhada. Aos meus avós, Carmelita, Carlos e Vera, por me ensinarem o sentido de acolhimento e Amor, principalmente de abdicação, uma vez que suas histórias servem de inspiração para toda minha vida. Agradeço também as minhas tias, em especial Lívia, que me acolheu em salvador como uma mãe, sempre presente e ao meu tio Bel, que me fizeram sentir em casa, mesmo tão distante do meu berço. Aos meus amigos da Tutoria 5, por dividirem comigo essa jornada árdua, desde o primeiro semestre, compartilhamos diversos momentos amargos e diria que a cada desafio saímos sempre mais fortes pois “nenhum ser humano é ilha” e vocês estiveram sempre lá, para que eu nunca me sentisse só. Ao meu namorado Renato, por me abraçar nos momentos de maior fragilidade, por me ensinar que o amor pelas pessoas é o que nos move como seres humanos. Ao meu professor Diego Rabelo, por me acompanhar nessa longa jornada de dois anos construindo, desconstruindo e reconstruindo esse projeto, agradeço a paciência e serenidade. Por fim, ao meu mestre Dr.Luís

Cláudio, que me ensinou o que é a medicina em sua essência “a arte de correr riscos”, o que seria do médico que não abraçasse a incerteza? Obrigada por me ensinar que a medicina é a mais incerta das profissões e, também por isso, uma das mais belas. Juntamente a Dr. Luís, agradeço ao meu grupo de pesquisa, o RESCA, pelo crescimento, parceria, discussões de alto nível em todos os aspectos da medicina e vida, certamente, minha visão de mundo é outra depois de vocês.

**“***The truth may be puzzling. It may take some work to grapple with. It may be counterintuitive. It may contradict deeply held prejudices. It may not be consonant with what we desperately want to be true. But our preferences do not determine what's true.”*

*Carl Sagan*

# RESUMO

**Introdução:** Análises secundárias possuem como objetivo principal o detalhamento do desfecho principal do estudo, quando se sugere que possa haver outras associações estatísticas importantes que merecem ser avaliadas. Essas análises podem ser pré-especificadas no protocolo do estudo ou não (análises *post hoc*). No entanto, essas análises, quando não realizadas de forma cautelosa, são suscetíveis a vieses e erros aleatórios, podendo trazer prejuízos á integridade científica do estudo. **Objetivo:** O objetivo desse trabalho é descrever a proporção de publicações que apresentam exclusivamente análises secundárias de ensaios clínicos, sejam elas pré-especificadas ou post-hoc, na cardiologia e descrever suas características. **Metodologia:** Foram selecionados todos os estudos publicados no período de 2019 e 2020 das revistas de maior fator de impacto na cardiologia e na medicina geral, sendo elas: New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Association (JAMA), Circulation, Journal of the American College of Cardiology (JACC) e European Heart Journal (EHJ). Delas, foram selecionadas as publicações de ensaios clínicos randomizados que avaliaram eficácia na cardiologia. Posteriormente, dois avaliadores independentes realizaram a coleta das seguintes variáveis: título do artigo; ano de publicação; periódico de publicações e variáveis relacionadas ao desfecho: positividade do desfecho; realização de uma análise secundária pré-especificada e realização de uma análise secundária post-hoc. Após isso, toda a estatística foi realizada em formato de proporção no software SPSS.  **Resultados:** Dos 2004 artigos, foram incluídos para nossa amostra 296 publicações, os quais constituíam de Ensaios Clínicos Randomizados que avaliassem seres humanos e uma abordagem terapêutica na área da cardiologia.Desses, 42,2% [IC 95% 36,7–47,9] dos artigos correspondiam a análises exclusivamente secundárias. Dessas análises, a proporção de análises secundárias préespecificadas e *post hoc* foi semelhante. Além disso, 80% das análises secundárias eram positivas. Dessas, 52% eram pré-especificadas e 48% eram *post* hoc. **Conclusão:** Da amostra de publicações de ensaios clínicos randomizados que avaliaram eficácia, os resultados do nosso estudo permitem inferir que a prevalência de análises secundárias em publicações de ensaios clínicos randomizados é expressiva, sendo que a proporção das análises secundárias préespecificadas e *post hoc* é semelhante. Além disso, a grande maioria dessas publicações consistem em estudos positivos, o que pode significar uma falha grave na qualidade científica dos artigos publicados.

Palavras-chave: análises secundárias; pré-especificada; *post hoc*; múltiplas comparações; desfecho positivo.

# ABSTRACT

**Introduction:** Secondary analyses aim to provide a detailed examination of the primary outcome of a study when it is suggested that there may be other significant statistical associations worthy of evaluation. These analyses may be pre-specified in the study protocol or not (post hoc analyses). However, when not conducted with caution, these analyses are susceptible to biases and random errors, potentially compromising the scientific integrity of the study. Objective: The objective of this article is to describe the proportion of publications that exclusively present secondary analyses of clinical trials, whether pre-specified or post hoc, in cardiology, and to describe their characteristics. **Methodology:** We selected all studies published in the period 2019 and 2020 in the highest-impact journals in cardiology and general medicine, including the New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of the American Medical Association (JAMA), Circulation, Journal of the American College of Cardiology (JACC), and European Heart Journal (EHJ). From these, publications of randomized clinical trials evaluating efficacy in cardiology were chosen. Subsequently, two independente reviewers collected the following variables: article title, year of publication, journal of publication, and outcome-related variables: outcome positivity, pre-specified secondary analysis, and post hoc secondary analysis. Afterward, all statistics were conducted in a proportion format using SPSS software. **Results:** Out of 2004 articles, 296 publications met the inclusion criteria, which consisted of randomized clinical trials evaluating human subjects and a therapeutic approach in cardiology. Among these, 42.2% [95% CI 36.7–47.9] of the articles corresponded to exclusively secondary analyses. The proportion of pre-specified and post hoc secondary analyses was similar. Additionally, 80% of secondary analyses were positive. Of these, 52% were pre-specified, and 48% were post hoc. **Conclusion:** From the sample of publications of randomized clinical trials evaluating efficacy, the results of our study suggest that the prevalence of secondary analyses in publications of randomized clinical trials is substantial, with a similar proportion of pre-specified and post hoc secondary analyses. Furthermore, the majority of these publications consist of positive studies, which may indicate a serious problem in the scientific quality of the published articles.

 Keywords: secondary analyses; pre-specified; post hoc; multiple comparisons; positive outcome.

# SUMÁRIO

**1** **INTRODUÇÃO** .................................................................................................................... 9 **2** **OBJETIVOS** ....................................................................................................................... 11

**2.1 GERAL** ............................................................................................................................. **11**

**2.2 ESPECÍFICOS** ................................................................................................................ **11 3** **REVISÃO DE LITERATURA** ......................................................................................... 12

3.1 Análises Secundárias ......................................................................................................... 12

3.2 As análises de subgrupo e o problema das múltiplas comparações .................................. 13

3.3 Vantagens das análises Secundárias .................................................................................. 14

3.4 Positivação de análises secundárias .................................................................................. 15

3.5 Decisão médica .................................................................................................................. 16 **4** **MATERIAL E MÉTODOS** .............................................................................................. **17**

4.1 Desenho do estudo ............................................................................................................. 17

4.2 Amostra Estudada .............................................................................................................. 17

4.3 Estratégia de busca e coleta de dados ................................................................................ 17

4.4 Critérios de inclusão .......................................................................................................... 18

4.5 Variáveis coletadas ............................................................................................................ 18

4.6 Tamanho amostral ............................................................................................................. 19

4.7 Plano de análise de dados .................................................................................................. 19

4.8 Considerações éticas .......................................................................................................... 20 **5** **RESULTADOS** .................................................................................................................. **21**

5.1 Triagem e seleção dos estudos .......................................................................................... 21

5.2 Caracterizando a amostra de Ensaios Clínicos Randomizados ......................................... 22

5.3 Análise da frequência de publicações que constituem em análises secundárias ............... 22

5.4 Caracterização da amostra de análises secundárias ........................................................... 23

5.5 Análise da positivação do desfecho nas análises secundárias ........................................... 24 **6** **DISCUSSÃO** ....................................................................................................................... **25**

6.1 Análises Secundárias na Cardiologia ................................................................................ 25

6.2 Positivação dentre as análises secundárias ........................................................................ 26

**7** **CONCLUSÃO** .................................................................................................................... **29**

# INTRODUÇÃO

Análises secundárias são reanálises de dados quando a análise principal do estudo já foi concluída1. Possuem como objetivo principal o detalhamento do desfecho primário de um trabalho no qual ocorreram associações estatísticas que podem ser base para o início de um novo estudo. Tais análises podem ser previamente descritas no estudo (pré-especificadas) ou podem ser planejadas após a realização do estudo, sendo essas denominadas de “*post-hoc analysis”*.

Nesse sentido, apesar de associações esperadas ou não, após a finalização de um estudo, possam de fato acontecer, o que ocorre frequentemente é o que se conhece na literatura metacientífica como “SPIN”, que poderia ser traduzido como a tentativa de “positivar” desfechos primários inicialmente negativos2. Diante disso, tem-se que um dos maiores problemas da reprodução em massa das análises secundárias é a capacidade da transgressão da veracidade científica desse tipo de análise, tornando associações que seriam identificadas como negativas, positivas, sem que elas de fato sejam. Tais associações podem ser facilmente encontradas por meio das análises de subgrupo e, por consequência, múltiplas comparações, as quais apresentam como consequência a alta probabilidade de pelo menos um dos desfechos analisados apresente significância estatística à medida que demais desfechos sejam incluídos no estudo3–5.

Outro problema comum às análises secundárias que dialoga com a tentativa de “positivar” um estudo é o viés de relato de desfecho no qual os autores do trabalho selecionam os desfechos que serão publicados6. A presença desse viés em um estudo científico traduz um perigo à confiabilidade das análises, principalmente no caso das análises secundárias *post-hoc*7*,* uma vez que, as associações formadas podem ser decorrentes de uma falha no processamento inapropriado de dados ou apenas ocasionalmente e não por uma associação, de fato causal8.

Diante da possibilidade de vieses e erros aleatórios em uma análise secundária, nos faz questionar a razão de que esse tipo de estudo seja tão amplamente realizado. A ciência em sua integridade existe para descrever o mundo como ele é, para tentar se aproximar da verdade e, na medicina, como uma forma de modificar prognósticos, curar e tornar a vida dos pacientes melhor. No entanto, o problema que ressoa na ciência contemporânea, principalmente médica, é a necessidade de se encontrar estudos positivos para que possam ser publicados como descobertas relevantes, sendo essas reconhecidas como verdadeiras modificadoras de conduta entre os médicos, mesmo que em sua grande maioria das vezes, esses estudos sejam falsopositivos9. Dessa forma, as análises secundárias são usadas, por vezes, para tentar positivar uma hipótese, ampliando a proporção de estudos com erros aleatórios no meio médico e contrariando o âmago científico de descrever a verdade, se distanciando ainda mais dela.

Com isso, diversos estudos que avaliem a proporção de análises secundárias em pesquisas clínicas já foram realizados. Essas pesquisas, vem evidenciando que a realização de sub análises é cotidiana na medicina, principalmente no que diz respeito às análises de subgrupo. Uma pesquisa publicada por [Korbinian J Brand,](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=Brand%20KJ%5BAuthor%5D) constatou que cerca de 68% dos artigos apresentaram pelo menos uma análise de subgrupo na cardiologia e, dos artigos que apresentaram essas análises, 62% consistiam em exclusivamente análises pré-especificadas10. No entanto, essa abordagem se limita, em grande parte das vezes, a estudos que avaliem análises secundárias dentro de ensaios clínicos primários, sendo pouco frequentes os estudos que avaliassem a frequência de artigos que abordem exclusivamente análises secundárias, em especial na cardiologia, bem como a frequência de desfechos positivos dentro desses estudos.

Portanto, apesar de conhecidas as limitações das análises secundárias no que tange a mudança de conduta da prática clínica, o uso delas ainda é bem difundido. Desse modo, é essencial que um estudo que avalie a frequência dessas publicações seja realizado, bem como se a proporção de desfechos principais positivos desses estudos é elevada. Diante desse cenário, considerando a susceptibilidade à vieses sistemáticos e aleatórios, a realização desse estudo impactará em uma reflexão sobre a atual conjuntura científica, uma vez que, a realização indiscriminada dessas análises ao invés de auxiliarem na evolução da ciência, podem, por vezes, desviar a veracidade científica, com potencial de se tornarem falácias narrativas, impactando negativamente na conduta médica. Isso pode acarretar prejuízos para os pacientes, pois a presença de falsos-positivos nessas análises possibilita, se não for bem avaliada pelos consumidores de ciência, uma mudança de conduta dos prescritores, sem que a evidência seja, de fato, consolidada.

# OBJETIVOS

## GERAL

Descrever a proporção de publicações que apresentam exclusivamente análises secundárias de ensaios clínicos, sejam elas pré-especificadas ou post-hoc, na cardiologia e descrever suas características.

## ESPECÍFICOS

Descrever a proporção de análises secundárias de ensaios clínicos que apresentam resultados positivos na cardiologia.

# REVISÃO DE LITERATURA

## Análises Secundárias

As análises secundárias, suas limitações e benefícios são discutidos na ciência há muitos anos. Hakim, em 1982, em seu livro *Secondary analysis in social research,* definiu as análises secundárias como qualquer publicação de análise de dados preexistentes, posterior à publicação da análise principal dos dados, utilizada como respostas ou conclusões para uma pergunta não feita anteriormente11.

O estudo da prevalência de análises secundárias em pesquisas clínicas, apesar de ser novo, já é algo que vem sendo debatido. Um estudo publicado em 2007, mostra que cerca de 61% dos ensaios clínicos publicados apresentam algum tipo de análise secundária e mostra também que, em 68% das vezes, não é dito no corpo do texto se ela foi pré-especificada ou post hoc. Nesse mesmo estudo ainda é encontrado que a maioria dos estudos que apresentaram análises secundárias correspondiam à área da cardiologia12.

3.1.1 Análises secundárias pré-especificadas

As Análises pré-especificadas são análises secundárias nas quais seus desfechos foram especificados a priori, ou seja, a reanálise de dados já foi estabelecida previamente no protocolo do estudo, antes da análise primária ser realizada. A pré-especificação de sub análises nos ensaios clínicos é algo normalizado e bem difundido. Recentemente, em 2021, foi publicado um estudo realizado por Heravi, que mostrou que cerca de 1/3 dos protocolos publicados apresenta pelo menos uma análise secundária pré-especificada13.

Diferente das análises secundárias post hoc, a pré-especificação da análise no protocolo tende a gerar uma maior confiança dos leitores quanto à validade do teste realizado. No entanto, ainda assim, esse tipo de análise, quando realizada em um contexto cuja análise primária internamente válida é negativa, essa segunda análise de dados possui uma maior probabilidade de apresentar um resultado falsamente positivo em decorrência de erros aleatórios tipo alfa.

3.1.2 Análises post-hoc: *“post ergo propter hoc”*?

O constructo que origina o termo *“post hoc”*, vem do latim, da expressão *“post hoc ergo propter hoc”* que significa “depois disso, causando isso”. Essa expressão representa uma falácia criada por Aristóteles, na qual os fatores subsequentes, embora aparentem ser causa e efeito, não estão necessariamente relacionados, embora acreditemos que estejam14. Segundo a concepção lógica escrita por Aristóteles em seu livro A Retórica, livro II, capítulo 24, nós assumimos que o evento B, o qual ocorre depois do evento A, necessariamente possui efeito de causa e consequência, ou seja, B ocorre decorrente do evento A15. No entanto, essa associação nem sempre é coerente. Assim, ele afirma que eventos consecutivos podem ser conectados ocasionalmente, sem uma direta relação causal.

 As análises secundárias post hoc são análises cujos desfechos são especificados após a realização do estudo primário, sendo, dessa forma, a posteriori das análises primárias. São decorrentes, portanto, de observações ocasionais durante o experimento. Tais análises possuem como objetivo investigar hipóteses que são pensadas após o término do estudo.

Na cardiologia, bem como em outras áreas da medicina, não é incomum que novas ideias surjam durante a produção do estudo, pois eventos estão acontecendo a todo instante e uma possível associação pode ser observada após a realização do estudo. Exemplo disso é uma análise post hoc realizada a partir do ensaio clínico CARP (“Coronary-Artery Revascularization before Elective Major Vascular Surgery”), publicado em 200416. A análise primária do estudo consistia em avaliar se a revascularização da coronária no período anterior às cirurgias vasculares de grande porte reduzia a mortalidade desses pacientes. O resultado desse estudo foi negativo, sendo não recomendada a revascularização coronária. A partir desse ensaio, uma análise secundária post hoc foi publicada 2 anos depois, em 2006, só que dessa vez o objetivo do trabalho se reduziu a operações da aorta abdominal, o qual, ao contrário do estudo principal, se mostrou positivo17. Com isso, realizando uma comparação breve entre esses dois objetivos, percebemos algumas nuances claras: a seleção de um subgrupo específico do estudo e as múltiplas comparações que possivelmente irão existir quando a reanálise é feita, as quais serão discutidas nas sessões subsequentes.

Nesse sentido, é notável que as análises secundárias merecem uma atenção especial, para que elas não se tornem falácias de causa e efeito como já afirmado por Aristóteles, principalmente no que tange às análises post hoc. Associações causais podem existir, mas tais análises estão sujeitas a vieses, que podem interferir negativamente na decisão médica.

## As análises de subgrupo e o problema das múltiplas comparações

As análises de subgrupo são realizadas assumindo que indivíduos com características diferentes possuem fatores diferentes que podem influenciar os resultados de um determinado estudo. Sabe-se que grande parte dos ensaios clínicos apresentam análises de subgrupo e essa frequência caminha concomitante às publicações por análises secundárias, as quais em quase totalidade constituem análises de subgrupo.

O problema das análises de subgrupo caminha concomitante às múltiplas comparações. A cada subgrupo analisado, é comum que sejam realizados novos testes, novas estatísticas. Para que um teste seja estatisticamente significante, assumimos que o valor de P seja <0,05, ou seja, assumimos uma incerteza de 5% para que uma análise tenha significância estatística. No entanto, quando a cada teste novo agregado, a probabilidade de que pelo menos uma análise seja positiva por acaso é maior18. Desse modo, o valor da incerteza tolerada para que a análise seja estatisticamente significante reduz, necessitando que correções sejam feitas, para que essa análise seja, realmente, validada estatisticamente. Exemplos dessas correções são: a correção de Bonferroni e Hochberg4,19.

Contudo, mesmo que após a realização das correções, o resultado da estatística seja significante, se a análise primária for inicialmente negativa, a probabilidade pré-teste de uma análise secundária de subgrupo se positivo já é inicialmente baixa. Desse modo, mesmo que a análise seja estatisticamente significante, já partimos do princípio de que a hipótese do trabalho não nasce de uma boa ideia. Assim, esses trabalhos podem possuir diversos vieses além dos erros aleatórios, estando sujeitos também aos vieses sistemáticos inclusos no trabalho. Ideias boas criam estudos que possuem uma maior probabilidade a priori, ideias cuja probabilidade a priori sejam baixas criam estudos com um maior potencial de não criarem resultados positivos verdadeiros, sendo utilizados como uma forma de aversão ao resultado negativo primário.

## Vantagens das análises Secundárias

Por outro lado, as análises secundárias, quando feitas de estudos primários positivos, também podem ser úteis. Boruch, em 1980, relatou que tais estudos possuem um custo reduzido, além do tempo de produção ser inferior ao de uma análise primária20. Um exemplo é a análise secundária realizada a partir do estudo SPRINT que apresentou como objetivo se o controle intensivo da pressão em pacientes com hipertensão ortostática reduzia desfechos cardiovasculares. O resultado dessa análise foi negativo, diferente do estudo primário, o qual foi positivo21,22. Entretanto, apesar do estudo ter sido negativo, o fato da análise primária ter sido positiva, aumentou a probabilidade pré-teste, o que foi uma justificativa para que essa hipótese fosse, de fato, gerada e analisada.

Para que uma análise secundária seja realizada, ela precisa ter uma boa justificativa. Ou seja, a ideia originária do trabalho deve ser justificada a partir de uma elevada probabilidade pré-teste dessa análise ser verdadeira, com isso, estudos primários positivos associados à uma ideia cuja probabilidade a priori seja elevada, podem ser uma alavanca positiva para a realização de análises secundárias. Apesar de erros aleatórios falso-positivos, ainda serem possíveis nesse tipo de análise. O embasamento da ideia é mais sustentado, o que faz com que estudos primários subsequentes possam ser justificados e realizados.

Portanto, estudos secundários, apesar de não poderem ser conclusivos, servem como estudos geradores de hipóteses a partir de observações feitas, sendo um pontapé importante para que novas ideias sejam exploradas e no futuro, análises primárias possam ser feitas para verificar se existem relações de causa e efeito realmente entre os fatores observados, necessitando, portanto, de investigações mais aprofundadas sobre o assunto para, assim, ser debatido, se haverá ou não mudança na prática clínica.

## Positivação de análises secundárias

Podemos separar a positividade de estudos secundários em dois aspectos: estudos secundários positivos de estudos primários positivos ou estudos secundários positivos de estudos primários negativos. Em ambas as hipóteses, a possibilidade de ocorrer vieses aleatórios se faz presente uma vez que a presença de múltiplas comparações torna esse fato mais provável. No entanto, estudos positivos de ensaios clínicos primários negativos possuem uma maior tendência a se apresentarem como falso-positivos, se apresentando como um problema mais grave, quando comparados a primeira hipótese.

Sub análises positivas de estudos inicialmente negativos são um grande problema enfrentado pela ciência médica, principalmente no que tange estudos cardiológicos, pelos seguintes fatores:

* Probabilidade inicialmente baixa de um estudo secundário apresentar-se positivo (probabilidade a priori)
* Múltiplas comparações
* Análises de subgrupo
* Predileção por resultados positivos

Nessa sessão será abordado o último tópico. A predileção por resultados positivos é uma das justificativas para que análises secundárias sejam realizadas mesmo quando a análise primária é negativa. Essa predileção é percebida na ciência de modo amplo. Em 2011 foi realizado um estudo no qual mostrou que a proporção de resultados positivos na literatura científica está se tornando cada vez maior, sendo que, entre 1990 e 2007, a proporção de estudos positivos cresceu em torno de 22%23. Em outro estudo publicado em 2016, foi realizada uma pesquisa sobre estudos positivos na área da saúde mental, nele os autores mostram que 87% dos estudos publicados mostram-se positivos. Nesse sentido cabe a pergunta: “será que os estudos secundários publicados como positivos são de fato positivos?”

Grande parte dos cientistas são pressionados a estarem constantemente publicando. A busca pela descoberta e pela “Mudança de paradigmas” é algo frequente na ciência e na medicina24. Nesse sentido, existe uma tendenciosidade a se preferir estudos positivos, que sejam considerados modificadores de conduta e verdadeiras inovações no ecossistema científico.

Assim, as análises secundárias, por vezes, servem como um mecanismo para a publicação de desfechos positivos. A presença de múltiplas comparações permite com que resultados positivos sejam mais facilmente encontrados, mesmo que eles apresentem erros aleatórios, os falso-positivos.

Apesar de se discutir muito sobre a frequência de resultados positivos, a frequência desses resultados nas análises secundárias, principalmente no que tange a cardiologia, ainda é pouco explorada.

## Decisão médica

O processo de decisão médica é, em si, difícil. Há a necessidade de uma união entre o conhecimento científico disponível na literatura e sua expertise clínica adquirida com a prática médica, uma união entre a lógica dedutiva e o processo indutivo25. Cabe, portanto, ao médico aplicar a ciência ao indivíduo de forma singular. No entanto, quando a ciência falha, o médico está suscetível a seguir um caminho que pode se distanciar do ideal para seu paciente.

A ciência, apesar de buscar a verdade, apenas se aproxima dela, mas quando análises secundárias são realizadas de forma desmedida, apenas com o intuito de promover publicações positivas, as consequências disso chegam na frente, desvirtuando o tomador de decisão de definir uma conduta mais benéfica ao paciente.

Com isso, embora estudos já tenham sido feitos sobre a abordagem das análises secundárias nas pesquisas clínicas, bem como a frequência de estudos positivos, no geral, ainda há uma escassa discussão a respeito de qual a sua proporção nas análises secundárias de pesquisas cardiológicas. Sendo esse um estudo exploratório cuja abordagem se torna essencial para ampliar a discussão sobre como tais análises possuem influência na decisão médica, uma vez que elas apresentam grandes limitações.

# MATERIAL E MÉTODOS

## Desenho do estudo

Esse estudo apresenta caráter descritivo, possuindo artigos científicos como unidades de análises, sendo caracterizado, portanto, como um estudo meta-epidemiológico. Esse estudo faz parte do seguimento de Metaciência do grupo Registro de Síndromes Coronarianas Agudas (RESCA) denominado “Uma perspectiva clínica e científica do Overuse em cardiologia”. O protocolo desse estudo foi publicado a priori e está disponível no site da OSF.io, por meio do link: [https://osf.io/rs9k6.](https://osf.io/rs9k6)

## Amostra Estudada

O projeto teve como objeto de estudo, todos os estudos publicados no período de 2019 e 2020, nas cinco revistas de maior fator de impacto (FI) na cardiologia e na medicina geral com seus respectivos fatores de impacto sendo elas: New England Journal of Medicine (NEJM), FI: 176,0; Journal of the American Association (JAMA),, Circulation, FI: 39,9; Journal of the American College of Radiology (JACC), FI:16,0 e European Heart Journal (EHJ), FI: 35,8. Tais revistas foram escolhidas de forma não aleatória, por representarem a maior parte dos artigos publicados na área da cardiologia26 e serem responsáveis por apresentarem maior fator de impacto na medicina de forma global.

## Estratégia de busca e coleta de dados

A coleta de dados foi dividida incialmente em duas etapas: A primeira foi realizada por dois pesquisadores, de forma independente, com o objetivo de identificar todos os artigos publicados nas revistas de impacto na cardiologia e na medicina geral, publicadas no período de 2019 e 2020. Após a identificação desses artigos, a seleção da amostra primariamente foi realizada a partir da leitura do título e do resumo de cada estudo publicado no período pré-determinado, mediante aos critérios de elegibilidade. Os dados foram armazenados em planilhas independentes no programa Microsoft Office 2016. Ao final dessa primeira etapa, os pesquisadores se reuniram e compararam suas planilhas, discordâncias foram resolvidas por meio de uma discussão.

Foram coletadas variáveis que representassem as características desses estudos: título do artigo; ano de publicação; periódico de publicações; estudos multicêntricos e natureza clínica do desfecho e variáveis relacionadas ao desfecho: positividade do desfecho primário; realização de uma análise secundária pré-especificada e realização de uma análise secundária post-hoc.

Essas variáveis foram coletadas a partir dos estudos e dos protocolos dos estudos publicados no site [http://clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov/) ou em outra plataforma de registros indicada no corpo do estudo. De forma análoga à primeira etapa, essas variáveis foram coletadas por dois avaliadores de forma independente, os dados serão armazenados em uma planilha no software Microsoft Office 2016 e, ao final da coleta, os avaliadores se reuniram e compararam as planilhas, havendo discordâncias, um terceiro avaliador foi consultado.

A concordância entre os avaliadores em relação à coleta das variáveis foi estabelecida pelo coeficiente de Kappa. Valores menores que 0,4 foram considerados como uma concordância ruim, valores entre 0,4 e 0,75, moderada e acima de 0,75, excelente.27

## Critérios de inclusão

Foram incluídos para a amostra Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) que abordassem tratamentos cardiológicos.

## Variáveis coletadas

* Título do artigo (variável nominal)
* Ano de publicação (variável numérica)
* Periódico de publicação: Revista em que o estudo foi publicado (JAMA; NEJM;

Circulation; EHJ; JACC)

* Realização de correção para múltiplas comparações: consideramos que o estudo realizou uma correção para múltiplas comparações quando foi explicitado com clareza na metodologia do trabalho que elas seriam realizadas sejam elas de quaisquer tipos (ex: bonferroni, turkey, etc).
* O estudo é exclusivamente uma análise secundária? O estudo foi considerado exclusivamente uma análise secundária, quando a análise da publicação respondeu a um objetivo secundário pré-especificado no protocolo do ensaio clínico randomizado original ou quando abordava exclusivamente uma análise de subgrupo de um ensaio clínico não pré-especificado anteriormente no protocolo.
* Realização de uma análise secundária pré-especificada: O estudo foi considerado uma análise secundária pré-especificada se foi uma publicação de uma análise realizada após à conclusão do experimento e foi pré-especificada no protocolo do estudo.
* Realização de uma análise secundária post-hoc: O estudo foi considerado análise *post hoc* se essa análise foi definida posteriormente à conclusão do experimento, a fim de buscar padrões que não foram especificados anteriormente no protocolo do estudo.
* A publicação é uma análise primária? O estudo constituiu de uma análise primária se foi a publicação cuja análise correspondia à primeira análise realizada do estudo especificada anteriormente no protocolo.
* Positividade em relação ao desfecho: A positividade do desfecho primário foi definida se a conclusão do estudo foi positiva quanto ao desfecho primário definido no protocolo do estudo, se o estudo envolvia uma análise secundária, a positividade do desfecho foi analisada quanto ao objetivo da análise apresentado pelo autor no artigo.
* Estudos multicêntricos: Definidos como estudos multicêntricos, estudos realizados em dois ou mais lugares diferentes.
* Natureza clínica do desfecho (1-Desfecho Clínico; 2-Desfecho substituto): desfecho clínico foi definido como desfechos diretamente relacionados ao estado de saúde do paciente (morte, internamento, infarto). Desfecho substituto foi definido como exames que refletem no estado de saúde do paciente (exames laboratoriais, exames de imagem)

## Tamanho amostral

Usamos o software WinPepi® (versão 11.65) para realizar uma análise de potência. Nosso objetivo foi estimar uma proporção de 10%, com diferença aceitável de 5% e intervalo de confiança de 95%.

## Plano de análise de dados

A análise principal do presente estudo descreve a proporção de ensaios clínicos randomizados que são análises secundárias pré-especificadas ou pós-especificadas (*post hoc*) na amostra elegida, sendo utilizada, como medida de incerteza, um intervalo de confiança (IC) de 95%. Já as análises subsequentes constituem em descrever a proporção (%) da positividade em relação ao desfecho principal do estudo, possuindo, também, parâmetro do intervalo de confiança de 95%.

Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (Versão 14, SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA), licenciado pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) e os dados foram armazenados em uma planilha no programa Microsoft Excel 2016.

## Considerações éticas

Segundo a resolução 466/12 publicada pelo Conselho Nacional de Saúde em 12 de dezembro de 2012, pesquisas que venham a utilizar apenas dados disponíveis a acesso público e irrestrito não necessitam de aprovação do comitê ético de pesquisa (CEP). Dessa forma, o presente estudo se fez valer apenas de dados disponíveis para domínio público, não necessitou ser aprovado pelo CEP.

# RESULTADOS

## Triagem e seleção dos estudos

Nós identificamos 2004 artigos nas revistas de maior fator de impacto da cardiologia e medicina geral no período de 2019-2020. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade dos estudos descritos nos métodos, 430 foram pré-selecionados, pois se tratava de estudos da área da cardiologia que envolvessem uma abordagem terapêutica. A partir daí, 134 estudos foram excluídos por se tratar de publicações de artigos que não constituíam Ensaios Clínicos Randomizados. Nesse sentido, foram incluídos para nossa amostra 296 publicações, os quais constituíam de Ensaios Clínicos Randomizados que avaliavam seres humanos e uma abordagem terapêutica na área da cardiologia.

**Figura 1-** Fluxograma dos critérios de elegibilidade**.**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|          Seleção  Elegibilidade Amostra final  |

|  |
| --- |
| Artigos originais identificados (n= 2004)  |

 |  |

|  |
| --- |
| Publicações removidas: * Artigos que abordassem outra área da medicina
* Estudos em animais ou *invitro*
* Artigos de cardiologia que não envolvessem terapêuticas
 |

 |
|  |
|  |
|

|  |
| --- |
| Artigos pré-selecionados (n=430)  |

 |

|  |
| --- |
| Retirados por se tratar de ensaios clínicos não randomizados ou estudos observacionais. (n=134)  |

 |
|  |
|

|  |
| --- |
| Publicações incluídas para análise (n=296)  |

 |

**Fonte:** Dados da própria autora.

## Caracterizando a amostra de Ensaios Clínicos Randomizados

Da amostra de 296 publicações de Ensaios Clínicos Randomizados (ECR) tem-se que a revista de maior frequência foi a Circulation com 32,4% (96), as demais revistam seguiam respectivamente, da maior para a menor frequência JACC, 25,3% (75); NEJM, 17,6% (52); EHJ 13,2% (39) e JAMA, 11,5% (34) (Tabela 1).

A respeito das demais características dos ensaios clínicos, quanto à natureza clínica do desfecho principal, mais da metade correspondia a desfecho clínico (60%), correspondendo, em números absolutos, 178 artigos, os demais artigos apresentaram desfecho substituto. Dessa amostra, a expressiva parcela consistiu em estudos multicêntricos 91,2% (270). Por fim, quanto a positividade do desfecho primário, a maioria constituía de estudos positivos, representando 68,9% das 296 publicações (Tabela 1).

**Tabela 1-** Características da amostra de ensaios clínicos randomizados publicados em 2019 e 2020, nas revistas de maior impacto.

|  |  |
| --- | --- |
| **Variáveis analisadas**  | **N (%)**  |
| **Revista de publicação**  JACC  |  75 (25,3%)  |
| EHJ  | 39 (13,2%)  |
| Circulation  | 96 (32,4%)  |
| JAMA  | 34 (11,5%)  |
| NEJM | 52 (17,6%)  |
| **Estudos multicêntricos**  | 270 (91,2%)  |
| **Natureza clínica do desfecho** Desfecho clínico  |  178 (60,1%)  |
| Desfecho substituto  | 118 (39,9%)  |
| **Desfecho positivo**  | 204 (68,9%)  |
| **Fonte:** dados da própria autora. |   |  |

## Análise da frequência de publicações que constituem em análises secundárias

No decorrer dos anos de 2019 e 2020, dos 296 artigos selecionados, 125 constituíam exclusivamente análises secundárias, representando 42,2% dos artigos [IC 95% 36,7–47,9]. Dentre as publicações de análises secundárias, elas possuíam uma proporção semelhante, pois os intervalos de confiança dos resultados foram próximos, sendo que 20,3% (60) [IC 95%: 16,0–26,9] correspondiam a análises secundárias post-hoc e 22% (65) [IC 95%: 17,5–26,9] representavam análises secundárias pré-especificadas. Das demais publicações, 51% (151) eram análises primárias e uma minoria 6,8% (20) correspondiam a análises de seguimento dos ensaios clínicos (*follow up*) (Gráfico 1).

**Gráfico 1-** Proporção de análises secundárias em ensaios clínicos na cardiologia.

**58**

**%**

**22**

**%**

**20**

**%**

**Proporção de análises secundárias**

Demais publicações

Análises secundárias pré-

especificadas

Análises secundárias post-hoc

**Fontes** Dados da própria autora.

## Caracterização da amostra de análises secundárias

Dos 60 dos artigos constituintes de análises secundárias post-hoc de ensaios clínicos, havia a seguinte distribuição por revista: a maioria 35% (21) foi publicada na JACC, 31,7% (19) na Circulation; 21,7% (13) na JAMA, 11,7% (7) na EHJ e nenhum foi publicado na NEJM. Por fim, no que tange a correção para múltiplas comparações, apenas 10% (6) realizaram algum tipo de ajuste (Tabela 2).

Já das 65 análises secundárias que foram pré-especificadas, diferente das análises post-hoc, a maioria de 43,1% (28) foi publicada na revista Circulation, seguida pela JACC, com 29,2% (19); JAMA, com 15,4% (10); EHJ, com 10,8% (7) e apena uma foi publicado da NEJM, correspondendo a 1,9%. No que diz respeito à natureza clínica do desfecho, das 65 análises, 27,7% (18) possuíam desfecho de natureza substituta. Além disso, de forma semelhante às análises post hoc, a expressa maioria 98,4% (64) eram estudos multicêntricos (Tabela 2).

No que se referia às múltiplas comparações, apenas uma minoria, de forma também semelhante às análises post hoc, porém discretamente inferior, apresentaram correções para múltiplas comparações, sendo representado por 7,7% (5) dos artigos (Tabela 2).

**Tabela 2-** Caracterização das análises secundárias post-hoc e pré-especificadas.

# Variáveis analisadas Análises secundárias

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Post-hoc** **(60)**  | **Pré-especificada** **(65)**  |
| **Revista de publicação**   JACC  | 21 (35%)  | 19 (29,2%)  |
|  EHJ  | 7 (11,7%)  | 7 (10,8%)  |
| Circulation | 19 (31,7%)  | 28 (43,1%)  |
| JAMA | 13 (21,7%)  | 10 (15,4%)  |
| NEJM |  | 1 (1,9%)  |
| **Natureza clínica do desfecho**  Desfecho clínico  | 44 (73,3%)  |  47 (72,3%)  |
|  Desfecho substituto  | 16 (26,7%)  | 18 (27,7%)  |
| **Estudos multicêntricos**  | 59 (98,3%)  | 64 (98,4%)  |
| **Correção de Múltiplas comparações**   | 6 (10%)  | 5 (7,7%)  |

**Fontes:** dados da própria autora.

## Análise de desfechos positivos nas análises secundárias

Dos 125 artigos que constituíam de análises secundárias de artigos, a extensa maioria 80% (100) [IC 95% 71,9–86,6] eram estudos positivos. Esses 80% possuíam frequência quase igualitária entre análises secundárias pré-especificadas e análises post-hoc, sendo 52% (52) [IC 95% 41,8– 62,1] análises pré-especificadas e 48% análises post-hoc. Dentre os dois tipos de análises secundárias analisados, ambos possuíam proporção semelhante. Sendo que das 65 análises préespecificadas, 80% [IC 95% 61,2–88,9] apresentaram desfecho positivo e das 60 análises posthoc, também 80% [IC 95% 67,7–89,2] correspondiam a estudos positivos.

# DISCUSSÃO

Nosso estudo meta-epidemiológico de uma amostra de publicações de ensaios clínicos randomizados demonstrou que há uma frequência considerável de publicações cujo resultado apresentado como principal consistia em uma análise secundária. Dentre elas, a proporção entre análises secundárias pré-especificadas e análises *post hoc* foi similar. Além disso, dentre os estudos que consistiam em análises secundárias, uma expressiva maioria apresentava desfechos favoráveis às hipóteses testadas.

## Análises Secundárias na Cardiologia

Dada a elevada prevalência de publicações consistentes com análises secundárias, demonstrada neste trabalho, necessita-se, pois, buscar compreender as razões para tal fenômeno. Embora análises secundárias objetivem principalmente explicar conceitos testados em análises primárias e explorar hipóteses mais remotas, seu valor científico é heterogêneo, plausivelmente variando conforme se tal análise: (1) foi predeterminada; (2) sofreu devido ajuste para multiplicidade; (3) depende largamente do resultado da análise primária para sua interpretação28.

A partir do momento que uma análise secundária é pensada, deve-se ponderar o valor potencial e a consistência interna dessa análise. Visto que possuem menor valor preditivo, já que, por definição, costumam ter poder estatístico subótimo e inflado erro tipo I, devido aos múltiplos testes frequentemente realizados nesse tipo de análise. Inadequações no controle deste último elevam a potencial futilidade deste tipo de análise10.

Nesse estudo, podemos observar o fenômeno agravante previamente mencionado: houve uma baixa prevalência de correções para as múltiplas comparações, mesmo em um cenário onde a propensão a erros do tipo I é notável. A deficiência na metodologia empregada na grande maioria das análises secundárias observada resulta em uma questão crítica na cardiologia: a diminuição da qualidade das evidências presentes na literatura científica, gerando um efeito cascata na utilização dessa evidência. Assim, os profissionais responsáveis pela tomada de decisão podem interpretar esses resultados como genuinamente favoráveis, incorporando as evidências em suas práticas clínicas, o que, por conseguinte, pode levar os pacientes a receberem tratamentos potencialmente não benéficos.

Além disso, a presença de erros falso-positivos se torna mais evidente quando a hipótese secundária não é predeterminada, uma vez que o viés *post hoc* é adicionado, tornando o problema mais grave.

Nesse estudo, observamos que houve uma proporção semelhante entre análises secundárias préespecificadas e *post hoc*. Embora as análises *post hoc* não correspondam à maioria, elas correspondem a quase metade das análises secundárias e apresentam uma limitação mais significativa. A definição a priori de uma análise é uma estratégia destinada a mitigar a inflação do erros falso-positivos devido ao viés *post hoc*. Isso ocorre quando o desfecho é selecionado após a obtenção dos resultados, o que aumenta a chance desses resultados serem meramente acidentais. Quando várias tentativas de associações entre variáveis em um banco de dados são realizadas sem uma hipótese previamente definida, é possível que pelo menos uma delas possua um resultado falsamente positivo.

Mas se esses fenômenos são tão conhecidos, por que ainda são tão frequentes na cardiologia?

Há um fenômeno prevalente no ecossistema científico denominado “maldição do vencedor”, no qual, a grande maioria dos artigos científicos não são publicados por agregarem a literatura real valor científico, mas sim, publicados pelo fato de apresentarem resultados que supostamente rejeitem a hipótese nula e serem, portanto, mais bem vistos no ambiente acadêmico. Contudo, quando analisados profundamente, percebemos que a maioria desses estudos (1) não são estatisticamente significantes, (2) possuem alguma falha metodológica ou (3) possuem uma pequena magnitude de efeito, incapaz de apresentar real rejeição da hipótese nula testada29.

Assim, podemos contemplar a possibilidade de que as análises secundárias examinadas podem estar aderindo à tendência da “maldição do vencedor” observada no cenário acadêmico. Sendo ela caracterizada pela excessiva busca de publicações com o objetivo de enriquecer o currículo individual, muitas vezes ao custo da integridade científica do estudo. Isso se manifesta como uma “overpublication”, no qual, os pesquisadores priorizam a quantidade de artigos produzidos em detrimento da qualidade da pesquisa.

## Proporção de estudos secundários positivos

Observamos neste estudo uma importante proporção de estudos secundários positivos na cardiologia. Nesse contexto, podemos realizar duas reflexões sobre a razão da proporção demasiada de análises secundárias positivas: segundo Fanelli, há uma tendência do ambiente acadêmico de serem publicados cada vez mais estudos positivos, enquanto os estudos negativos perdem seu valor no ecossistema científico, se tratando da “maldição do vencedor”23,29. Com isso, o fato das análises secundárias se apresentarem demasiadamente positivas pode estar ligada ao fato de que análises secundárias negativas não chegam a serem publicadas e, por isso, a proporção desses estudos negativos é baixa.

Uma segunda possibilidade para a presença desse fenômeno, a qual pode ocorrer de forma concomitante à primeira, pode estar relacionada aos erros falso-positivos frequentemente presentes nesses estudos, especialmente quando a análise primária oferece um resultado negativo. Isso ocorre porque uma análise primária internamente válida é capaz de alterar a probabilidade pré-teste da hipótese na literatura, seja aumentando-a ou diminuindo-a. Portanto, quando a análise primária não rejeita a hipótese nula, a probabilidade de uma análise secundária deste estudo rejeitar alguma hipótese nula secundária é mínima, tornando sua realização razoavelmente desnecessária e potencialmente prejudicial. Essa segunda interpretação, a qual justifica a expressiva proporção de resultados positivos por meio da presença de erros falsopositivos, é fortalecida principalmente pela baixa frequência de correções para as múltiplas comparações nesses estudos conforme mencionado anteriormente. Isso aumenta a probabilidade de erros aleatórios tipo I nessas publicações e, por isso, há, muitas vezes, presença de resultados inadequadamente positivos.

É fundamental, consequentemente, avaliar a qualidade das evidências acessadas pelos profissionais na área da cardiologia, pois essas evidências influenciam diretamente as decisões clínicas que afetam a vida dos pacientes. Portanto, uma deficiência na qualidade da evidência resulta em uma errônea modificação de conduta terapêutica pelos profissionais, o que pode ocasionalmente acarretar um não benefício ou potencial malefício aos pacientes.

Por esse motivo, é crucial considerar, antes de conduzir uma análise secundária, se ela realmente contribuirá à comunidade científica, ou se está suscetível ao viés de publicação. Para isso, colocando a integridade científica como prioridade. Nesse contexto, a busca pela verdade na ciência deve, independente de produzir resultados que rejeitem ou não a hipótese nula. Sendo essencial, por fim, evitar vieses prejudiciais ao cenário científico, como a “maldição do vencedor” ou o viés da positividade, que têm comprovadamente afetado a qualidade dos estudos disponíveis na literatura.

## Limitações e perspectivas

É preciso considerar que o presente estudo apresenta como limitação o fato de ser um estudo exploratório cuja amostra de conveniência é insuficiente para que se chegue a uma mais assertiva sobre a disseminação do fenômeno das análises secundárias na cardiologia. No entanto, abre-se portas para que essa reflexão seja abordada em estudos futuros.

Assim, é essencial a realização de novos estudos, com amostras maiores, além de uma ampliação no número de variáveis estudadas. Isso deve ser realizado para buscar: (1) consequências da expressiva proporção das análises secundárias na conduta dos tomadores de decisão; (2) preditores de causalidade para a publicação de análises secundárias.

# CONCLUSÃO

Da amostra de publicações de ensaios clínicos randomizados que avaliaram eficácia, os resultados do nosso estudo permitem inferir que a prevalência de análises secundárias em publicações de ensaios clínicos randomizados é expressiva, sendo que a proporção das análises secundárias pré-especificadas e *post hoc* é semelhante. Além disso, a grande maioria dessas publicações consistem em estudos positivos, o que pode significar uma falha grave na qualidade científica dos artigos publicados.

# REFERÊNCIAS

1. GLASS G V. Primary, Secondary, and Meta-Analysis of Research. *Educ Res* 1976; 5: 3–8.
2. Boutron I, Dutton S, Ravaud P, et al. Reporting and interpretation of randomized controlled trials with statistically nonsignificant results for primary outcomes. *Jama* 2010; 303: 2058–2064.
3. Hung HMJ, Wang S-J. Multiple comparisons in complex clinical trial designs. *Biometrical J* 2013; 55: 420–429.
4. Hochberg Y, Benjamini Y. More powerful procedures for multiple significance testing. *Stat Med* 1990; 9: 811–818.
5. Holm S. A Simple Sequentially Rejective Multiple Test Procedure. *Scand J Stat* 1979; 6: 65–70.
6. Thomas ET, Heneghan C. Catalogue of bias: selective outcome reporting bias. *BMJ Evidence-Based Med* 2022; 27: 370–372.
7. Elliott HL. Post hoc analysis: Use and dangers in perspective. *Journal of Hypertension, Supplement*; 14. Epub ahead of print 1996. DOI: 10.1097/00004872-199609002-00006.
8. Curran-Everett D, Milgrom H. Post-hoc data analysis: Benefits and limitations. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13: 223–224.
9. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci* 2018; 2–8.
10. Brand KJ, Hapfelmeier A, Haller B. A systematic review of subgroup analyses in randomised clinical trials in cardiovascular disease. *Clin Trials* 2021; 18: 351–360.
11. Hakim C. *Secondary analysis in social research: a guide to data sources and methods with examples*. 1982.
12. Wang R, Lagakos SW, Ware JH, et al. Statistics in Medicine — Reporting of Subgroup Analyses in Clinical Trials. *N Engl J Med* 2007; 357: 2189–2194.
13. Taji Heravi A, Gryaznov D, Schandelmaier S, et al. Evaluation of Planned Subgroup Analysis in Protocols of Randomized Clinical Trials. *JAMA Netw Open* 2021; 4:

e2131503.

1. HAMBLIN CL. *Fallacies*. 1970. Epub ahead of print 1970. DOI:

10.5840/schoolman197451235.

1. Aristóteles. *Retorica [Τέχνη ῥητορική]*.
2. McFalls EO, Ward HB, Moritz TE, et al. Coronary-Artery Revascularization before Elective Major Vascular Surgery. *N Engl J Med* 2004; 351: 2795–2804.
3. Rider J, Ward H, Moritz T, et al. Abstract 3346: Preoperative Coronary Artery Revascularization and Long-term Outcome in Patients with Abdominal Aortic Operations and Myocardial Ischemia on SPECT: A Post-hoc Analysis of The CARP Trial. *Circulation* 2006; 114: II\_711-II\_711.
4. Ranganathan P, Pramesh C, Buyse M. Common pitfalls in statistical analysis: The perils of multiple testing. *Perspect Clin Res* 2016; 7: 106.
5. Andrade C. Multiple Testing and Protection Against a Type 1 (False Positive) Error Using the Bonferroni and Hochberg Corrections. *Indian J Psychol Med* 2019; 41: 99– 100.
6. Boruch RF, Reis J. The student, evaluative data, and secondary analysis. *New Dir Progr Eval* 1980; 1980: 59–72.
7. Wright JT, Williamsom JD, Whelton PK, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med* 2015; 373: 2103–2116.
8. Rahman M, Pradhan N, Chen Z, et al. Orthostatic Hypertension and Intensive Blood Pressure Control; Post-Hoc Analyses of SPRINT. *Hypertension* 2021; 77: 49–58.
9. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics* 2011; 90: 891–904.
10. Atkin PA. A paradigm shift in the medical literature. *BMJ* 2002; 325: 1450–1451.
11. Tiffen J, Corbridge SJ, Slimmer L. Enhancing Clinical Decision Making: Development of a Contiguous Definition and Conceptual Framework. *J Prof Nurs* 2014; 30: 399–405.
12. SCImago. Scimago Journal & Country Rank, https://www.scimagojr.com/journalrank.php?category=2705&year=2019 (2019, accessed 2 June 2023).
13. Sim J, Wright CC. The Kappa Statistic in Reliability Studies: Use, Interpretation, and Sample Size Requirements. *Phys Ther* 2005; 85: 257–268.
14. Clarke S.P, Cossette S. Secondary Analysis: Theoretical, Methodological, and Practical considerations. *Canadian Journal of Nursing Research* 2000; 32: 109–129.
15. van Zwet EW, Cator EA. The significance filter, the winner’s curse and the need to shrink. *Stat Neerl* 2021; 75: 437–452.