



CURSO DE MEDICINA

LARRIE RABELO LAPORTE

**TENDENCIA HUMANA A RESULTADOS POSITIVOS: O FENÔMENO DE
POSITIVAÇÃO POR REPUBLICAÇÃO**

Salvador – BA

2021

Larrie Rabelo Laporte

**TENDENCIA HUMANA A RESULTADOS POSITIVOS: O FENÔMENO DE
POSITIVAÇÃO POR REPUBLICAÇÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial para aprovação no 4º ano de Medicina.

Orientador: Prof. Diego Rabelo

Salvador – BA

2021

Larrie Rabelo Laporte

**Tendencia Humana A Resultados Positivos: O Fenômeno De Positivção Por
Republicação**

Trabalho de conclusão de curso de autoria de Larrie Rabelo Laporte, apresentado à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial à aprovação no 4º ano de Medicina.

Data de aprovação:

Banca Examinadora

Nome do 1º componente da banca

Titulação / Instituição

Nome do 2º componente da banca

Titulação / Instituição

Nome do 3º componente da banca

Titulação / Instituição

AGRADECIMENTO

Sou grata a meus pais Elaine e João e meu amado irmão João Lucas pelo suporte e compreensão durante os momentos críticos de desenvolvimento deste trabalho. Minha eterna gratidão a meus amigos Alexandre, Gustavo, Luiza, Moisés, Samantha, Victória e Diego (intitulado “Grupo dos Cornos”) pela paciência e acolhimento durante todos os momentos de dificuldade e pelo companheirismo e amizade durante todo o curso de medicina. Não poderia deixar de citar também meus amigos Alana, Ana Carolina, Ricardo e Taiara por sempre me fornecer suporte. Gratidão a todo o grupo de pesquisa de Metasciência pela colaboração na coleta de dados e pensamento crítico para que tudo saísse da melhor maneira possível. Um especial agradecimento a Ignácio Nauei, pelo companheirismo e por me motivar a fazer sempre o correto e justo.

RESUMO

Laporte L. R. Tendência Humana A Resultados Positivos: O Fenômeno De Positivização Por Republicação. 2021;

Introdução: O ser humano possui uma tendência biológica em direção à resultados que confirmem suas crenças. Isso se reflete no meio científico com múltiplas técnicas de p-haking para favorecer um resultado que apoie a hipótese do pesquisador. Um novo método para chegar a um desfecho favorável é a partir de republicações dos estudos fornecendo uma interpretação positiva da hipótese por meio de múltiplas comparações. **Objetivo:** Caracterizar a preferência por estudos positivos em artigos científicos da área biomédica. **Método:** Nesse estudo observacional, descritivo e documental foram pesquisados todos os ensaios clínicos randomizados negativos publicados no *New England Journal of Medicine (NEJM)* durante o ano de 2014. Após a seleção dos artigos negativos, foi realizada uma busca pelo seu protocolo em banco de dados de protocolos utilizando o número de registro para acompanhar quantas republicações apareceram nos 5 anos subsequentes. As variáveis que demonstram o perfil das republicações foram republicação não explícita, conclusão não exploratória, e mecanismo de positividade. Toda busca de artigos e coleta de dados foi realizada por dois pesquisadores independentes. **Resultados:** Durante o ano de 2014, dos 124 artigos totais, 43 ensaios clínicos negativos foram publicados no NEJM. Durante os 5 anos subsequentes, 21 artigos negativos foram republicados, representando uma incidência de republicação de artigos originalmente negativos de 48% (IC 95% = 34% - 65%) sendo 15 positivos (71%, IC 95% = 80% - 97%). Dessa forma, dos 43 ensaios clínicos primariamente negativos, 15 converteram sua conclusão para positiva, representando uma incidência de positividade por republicação de 35% (IC 95% = 21% - 51%). **Conclusão:** É alta a incidência republicação e de positividade de seus resultados. Apesar de em todas as republicações originadas ser explícito seu caráter de subestudo, a sua conclusão está redigida de maneira a confirmar uma hipótese. Tudo isso indica uma baixa integridade científica do contexto estudado.

Palavras-chave: Metaciência. Spin. Falso positivo. Integridade Científica.

ABSTRACT

Laporte L. R. Human Tendency to positive results: The Phenomenon of Positivation By Republication. 2021;

Background: The human being has a biological tendency towards results that confirm his beliefs. This is reflected in the scientific community with multiple p-hacking techniques to favor a result that supports the researcher's hypothesis. A new method to arrive at a favorable outcome is based on republishings of the studies providing a positive interpretation of the hypothesis through multiple comparisons. **Objective:** To characterize the preference for positive studies in scientific articles in the biomedical field. **Method:** In this observational, descriptive and documentary study, all negative randomized clinical trials published in the New England Journal of Medicine (NEJM) during the year 2014 were searched. After selecting the negative articles, a search for their protocol was carried out in a database. protocol data using the registration number to track how many republishings appeared in the subsequent 5 years. The variables that demonstrate the profile of the republishings were non-explicit republication, non-exploratory conclusion, and positive mechanism. Every search for articles and data collection was carried out by two independent researchers. **Results:** During 2014, out of 124 total articles, 43 negative clinical trials were published in NEJM. During the subsequent 5 years, 21 negative articles were republished, representing an incidence of republication of originally negative articles of 48% (95% CI = 34% - 65%) with 15 positive (71%, 95% CI = 80% - 97 %). Thus, of the 43 primarily negative clinical trials, 15 converted their conclusion to positive, representing a 35% incidence of positivation by republication (95% CI = 21% - 51%). **Conclusion:** There is a high incidence of republication and positive results. Despite the fact that in all the originated republishings, its character of an under-study is explicit, its conclusion is drafted in order to confirm a hypothesis. All of this indicates a low scientific integrity of the studied context.

Keywords: Metascience. Spin. False positive. Scientific integrity.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
2 OBJETIVO	8
2.1 Objetivo Geral:	8
2.2 Objetivos Específicos:	8
3 REVISÃO DE LITERATURA	9
4 METODOLOGIA	12
4.1 Desenho Do Estudo	12
4.2 Metodologia de Coleta dos Artigos.....	12
4.3 Extração dos dados.....	12
4.4 Análise De Dados.....	14
4.5 Aspectos Éticos.....	14
5 RESULTADOS	16
5.1 Caracterização Geral Dos Artigos Negativos:	16
5.2 Descrição Da Validade Interna.....	17
5.3 Positivação Por Republicação	18
6 DISCUSSÃO	20
7 CONCLUSÃO	22
8 REFERENCIAS	23

1 INTRODUÇÃO

Biologicamente, existe uma predisposição humana a se mover mais por resultados positivos do que negativos¹. Esta tendência em direção à resultados que confirmem suas crenças tem uma base biológica e evolutiva, sendo essa “fé biológica” considerada essencial na evolução dos *Homo Sapiens* nesses milhares de anos². Esse fenômeno foi estudado recentemente, sob a ótica do século XXI, e observou-se que notícias com conteúdo falso e desfecho positivo são mais compartilhadas do que notícias verdadeiras¹. Porém, embora a crença tenha sido muito importante para evolução do ser humano como espécie, atualmente se discute sua real função principalmente durante processos de tomada de decisão de alto impacto na vida pessoal e profissional^{3,4}.

Foi refletindo sobre isso que grandes pensadores desenvolveram ao longo de séculos algo que chamamos hoje de método científico⁵. Este método é uma estratégia para superarmos nossa predisposição humana de acreditar dogmaticamente⁶. Este método possui como premissa a não ocorrência do fenômeno em estudo, sendo esta rejeitada apenas quando há provas suficientes que o fenômeno ocorre⁷. Todavia, o comportamento do indivíduo pode ser desviar das decisões lógicas e racionais pela influência de vieses comportamentais de confirmação intrínsecos a cognição humana⁸.

Na ciência, o que se observa é que as decisões não são totalmente racionais e o processo de tomada de decisão utilizem de vieses e heurísticas para facilitar o processo de decisão que se apresenta como estratégias para positivar os estudos^{9,10}. Isso costuma acontecer de diversas formas já descritas como: “viés de publicação”, em que a publicação de estudos depende da natureza da direção dos resultados, sendo aqueles positivos mais prováveis de serem publicados do que os negativos¹¹; “viés de relato”, em que só são divulgados alguns desfechos e não outros, dependendo da natureza e direção dos resultados, priorizando aqueles que são positivos^{7,12}; ou ainda, os autores podem reconhecer o desfecho primário como negativo, mas conclui mencionando e exaltando subanálises positivas⁷.

Uma nova estratégia utilizada tem sido é a é a publicação de um manuscrito que se sobrepõe a outro previamente publicado¹³, chama aqui no presente estudo de positivação por republicação. Esse tipo de conduta visa positivar os artigos a partir de uma nova publicação utilizando o mesmo banco de dados e testando a mesma

hipótese do artigo originalmente negativo, porém agora, realizando análise de subgrupo e/ou de desfecho secundário. Esse fenômeno não é tão bem descrito ainda na literatura. Portanto, são necessárias pesquisas que se proponham descrever a incidência de positividade por republicação visto o caráter desconhecido desse fenômeno para avaliar a integridade do ecossistema científico no meio estudado. Caso confirmado a alta incidência de positividade por republicação, esse estudo trará informações inéditas, que poderá resultar na elaboração de estratégias para minimizar seus impactos deletérios, e assim, quem sabe, diminuir sua ocorrência.

2 OBJETIVO

2.1 Objetivo Geral:

Caracterizar a preferência por estudos positivos em artigos científicos da área biomédica.

2.2 Objetivos Específicos:

- Caracterizar e descrever a validade interna dos artigos originalmente negativos;
- Caracterizar os estudos secundários que positivam os resultados de artigos originalmente negativos (positivação por republicação);
- Descrever a incidência de positivação por republicação.

3 REVISÃO DE LITERATURA

O método científico considerado "padrão ouro" na prática clínica para a tomada de decisões são os Ensaios Clínicos Randomizados (ECR)¹⁴. Este é um estudo essencialmente experimental, obedecendo uma metodologia rígida geralmente randomizada e cega, em seres humanos, para avaliar o efeito que, por exemplo, determinadas condutas terapêuticas têm na prática clínica^{14,15}. Lançando mão do ensaio clínico randomizado, o pesquisador pode testar uma hipótese para tentar explicar um fenômeno existente na natureza⁵. O teste de hipótese possui alicerces no pensamento cético^{5,16,17}, portanto a sua premissa básica é a hipótese nula: o fenômeno não é verdadeiro a princípio¹⁸. De posse desta premissa, o cientista realiza experimentos que, se demonstrarem forte grau de associação estatística, a hipótese nula é rejeitada e ficamos com a hipótese da existência do fenômeno (hipótese alternativa)⁷.

O teste de hipótese pode estar sujeito a erros provenientes do acaso e da metodologia aplicada^{7,17}. Logo, é necessário avaliar o grau de confiança daquilo que está se afirmando e tentar detectar potenciais erros^{7,17}. Viés (ou erros sistemáticos) pode ser conceituado como qualquer tendenciosidade na coleta, análise, interpretação, publicação ou revisão dos dados, que induz a conclusões que sistematicamente tendem a se distanciar da verdade por conta de algum desvio no delineamento da metodologia⁷. Já os erros aleatórios, são frutos puramente do acaso e inerente a todas as observações⁷. Divergências exclusivas ao acaso estão relacionadas a variações aleatórias¹⁹. Variações aleatórias tendem a sub ou superestimar a verdade, não sendo possível prever sua direção²⁰. Esses erros aleatórios podem ser do tipo I e do tipo II⁷.

O erro tipo II é quando a hipótese nula é aceita, o estudo não apresenta significância estatística ($p > 0,05$), enquanto na verdade ela é falsa¹⁹. Já erro tipo I é quando a hipótese nula é rejeitada sendo ela verdadeira, então o estudo possui significância estatística ($p < 0,05$). O valor-p é definido como a veracidade estatística, ou seja, se a hipótese nula for verdadeira, qual a probabilidade de aparecer essa hipótese em um resultado de um estudo¹⁹. A tolerância para erro do tipo I é representada por um nível de significância menor que 5%, o que significa que, quando a hipótese nula é verdadeira, um valor tão extremo para a estatística de teste é esperado em menos de 5% das vezes¹⁹. O erro tipo 1 se constitui em "mentir", pois

você estaria aplicando, por exemplo, uma conduta que, na verdade, não funciona, submetendo ele a um tratamento, que pode lhe trazer efeitos adversos⁷.

Já que indivíduos, mesmo quando processam as informações, às vezes as ignoram e agem por impulso ou em prol daquilo que eles acreditam ser verdade¹⁰ somado a um ecossistema que cria fortes incentivos para publicar resultados que confirma hipóteses alternativas ("positivos", $p > 0,05$)^{21,22}, pode ocorrer de maneira involuntária inúmeros tipos de vieses para manipular os resultados em prol de um resultado favorável à hipótese do pesquisador^{10,23,24}. Viés de inflação, também conhecido como "p-hacking" ou "relato seletivo" é uma situação na qual pesquisadores, de maneira consciente ou inconsciente, agem para manipular e orientar sua análise de dados para alcançar os resultados desejados durante o processo de pesquisa^{25,26}.

Então alguns autores podem lançar mão das múltiplas comparações (quando os pesquisadores selecionam dados até que resultados se tornem significativos), resultando em Erro tipo I⁷. Análise de subgrupo, constitui uma dessas técnicas, em que o pesquisador foca na conclusão do artigo em desfechos de subgrupos da amostra isolados, buscando encontrar um resultado positivo em um desses subgrupos²⁷. Outra é a supervalorização de desfecho secundário: ao notar que o desfecho primário deu negativo, supervaloriza os desfechos secundários na conclusão do estudo⁷. Outro método que possui o mesmo intuito o p-hacking, porém conceitualmente é considerado diferente é o data snooping²⁸. Data snooping se refere à determinação de quais comparações fazer ao usar o teste de inferência estatística após a visualização dos dados²⁹. O oposto, e adequado, é a inferência planejada, onde o pesquisador planeja quais comparações são de interesse antes de ver os dados²⁹.

Percebeu-se uma nova forma de conceber um resultado positivo no artigo, a "republicação para positivar". Nela o autor lança mão de um banco de dados prévio colhido de um ensaio clínico randomizado. Essa prática remete a um fenômeno já conhecido de "Salami Science" ou "Salami Slicing", que se refere ao ato de dividir os resultados de uma mesma pesquisa em múltiplas partes e reduzi-los ao mínimo, os quais serão apresentados em diferentes publicações como se fossem resultados de pesquisas independentes³⁰. O salami slicing pode comprometer o impacto dos resultados alcançados, diminuindo a relevância da pesquisa apresentada^{30,31}.

Já a positivação por republicação é uma estratégia mais sofisticada, que visa não só quantidade, mas aumento de probabilidade de publicar. Além da própria questão ética, criando a ilusão de uma maior quantidade de conteúdo científico produzido, ao republicar um subestudo que inicialmente apresentou resultados negativos, fazendo múltiplas comparações, aumentando muito a probabilidade de ocorrência de erro tipo I⁷.

Para exemplificar essa situação, podemos observar o estudo CONFIRM. Esse estudo mostrou resultados idênticos em pacientes com suspeita de doença coronariana randomizados para testes funcionais versus estudo anatômico da Tomografia Computadorizada coronariana³². Todavia, três anos depois, um estudo utilizando o mesmo banco de dados foi publicado no Journal of American College of Cardiology. O mesmo estudo, porém, este segundo realizava uma análise de subgrupo de diabéticos que não estava prevista no protocolo, deixando o resultado, por fim, com teor positivo³³.

Em mais um estudo esse fenômeno de “republicação para positivação” ocorreu foi o PARAGON-HF³⁴. O estudo teve um resultado em que aceitava a hipótese nula: não provou a eficácia de Sacubitril em pacientes com insuficiência cardíaca e fração de ejeção preservada. Meses depois, os mesmos autores, consultando um mesmo banco de dados, republicou o artigo, agora fazendo uma análise de subgrupo: a análise de gênero sugere que o medicamento é benéfico em homens, mas não em mulheres, tornando assim o resultado do estudo positivo³⁵.

Esse fenômeno apesar de presente e com exemplos em estudos com grande destaque no ecossistema científico, nunca foi descrito na literatura. Inclusive, essa escassez de dados abriu brecha para questionamentos sobre se realmente esse e outros tipos de má prática científica são tão frequente assim^{36,37}. Se confirmado sua alta incidência, é vital a elaboração de estratégias para minimizar seus impactos deletérios ao munir autores, editores e leitores para educar cientificamente a partir de informações inéditas sobre o comportamento de tal fenômeno e tornar o ecossistema científico mais íntegro.

4 METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo observacional, descritivo e documental que utilizou como unidade de análise artigos científicos.

4.2 Seleção dos artigos

Ensaio clínicos randomizados publicados no *New England Journal of Medicine* (NEJM) durante todo ano de 2014 foram coletados baseados na informação contidas no título e resumo. Os artigos classificados como negativos ou não e selecionou-se apenas os negativos. Um artigo negativo foi definido como estudos em que a conclusão não sustenta a hipótese primária do estudo. Não foram incluídos artigos negativos do NEMJ de 2014 que já se enquadravam como uma republicação e ensaios clínicos de fase 1.

Após a seleção dos artigos negativos foi realizada uma busca pelo seu protocolo em banco de dados de protocolos utilizando o número de registro de protocolo para a busca. Em seu protocolo, foram selecionados todos os artigos que possuíam indexado o mesmo número de protocolo do estudo originalmente negativo. Foram selecionadas as republicações de artigos nos 5 anos seguintes, entre 2014 e 2019. Republicação foi definida como um novo artigo, porém que testa a mesma hipótese do anterior utilizando o mesmo banco de dados, porém fazendo análise de subgrupo ou desfecho secundário.

Toda coleta foi feita de forma independente por dois pesquisadores. No final da análise, o resultado entre as duplas foi comparado. Em caso de discordância, a dupla tentaria entrar em um consenso sobre a análise. Se não conseguisse chegar a um acordo, um terceiro pesquisador sênior forneceu a resposta definitiva.

4.3 Extração dos dados

As variáveis coletadas a partir da leitura do artigo na íntegra para caracterização dos ECR negativos foram: continente, variável qualitativa nominal em que se utilizou como referência o país em que trabalhava o primeiro autor; especialidade, variável qualitativa nominal; tipo de intervenção, variável qualitativa nominal categorizada em “fármaco”, “procedimento” ou “outras intervenções” para intervenção que não se enquadraram em nenhuma das anteriores; vínculo com instituição academia, variável qualitativa dicotômica baseada na relação do primeiro

autor com alguma instituição acadêmica; estudo unicêntrico, variável qualitativa dicotômica para estudos realizados por um único local; conflito de interesse, variável qualitativa dicotômica em trabalhos em que a indústria financiou a pesquisa; tamanho amostral, variável quantitativa discreta baseada no tamanho amostral randomizado.

E variáveis relacionadas às análises dos dados, como: poder estatístico insuficiente, variável qualitativa dicotômica analisada a partir da presença de cálculo amostral e, se caso esse tenha sido realizado, se respeitou as premissas estabelecidas e valores de referência; presença de spin, variável qualitativa dicotômica em que destacaram análises secundárias como as de desfechos secundários e subgrupos; alto risco de viés, variável qualitativa dicotômica de acordo com a ferramenta *Risk of Bias 2 - RoB2*³⁸, com análise feita por meio da planilha fornecida pela versão 6.0 do *Handbook da Cochrane*³⁹. Nessa ferramenta avaliam os domínios: se a randomização foi gerada a partir de uma sequência aleatória, se a sequência da alocação foi secreta até os pacientes receberem a intervenção; se houve perda de amostra que possa enviesar resultado (considerada arbitrariamente quando perda igual ou maior que 15% da população randomizada – segundo referência da escala PEDro); se houve cegamento dos participantes, profissionais e avaliadores do desfecho; se houve relato de desfechos seletivos (quando o protocolo do estudo está disponível e todos os desfechos primários e secundários pré-especificados não foram reportados de acordo com o que foi proposto); se houve mais algum outra fonte de viés.

Já da amostra de republicações, foram extraídas variáveis relacionadas às suas características, tais como: republicação não explícita, variável qualitativa dicotômica categorizada em que se observava a presença de algum relato no artigo em que tornava explícito que aquele era um subestudo; conclusão não exploratória, variável qualitativa dicotômica em que era avaliado conclusões que não deixaram claro que se tratava de estudos exploratórios; mecanismo de posituação, variável qualitativa nominal categorizada em “análise de subgrupo”, “desfecho secundário” ou “análise de subgrupo e desfecho secundário”.

Também se coletou dos subestudos variáveis relacionadas às análises dos dados, como: presença de republicação, variável qualitativa dicotômica em que era observado a presença ou não de republicações derivadas de um ensaio clínico primariamente negativo; posituação por republicação, variável qualitativa dicotômica

em que se observa presença de republicações agora com conclusões positivas provenientes de um ensaio clínico primariamente negativo.

Todos esses dados foram coletados 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 (sênior) foi convocado para o desempate.

4.4 Análise De Dados

A coleta desses estudos será feita por meio do banco de dados virtual da revista em questão, sendo agrupados em uma pasta do Mendeley® versão 1803 e do Google Drive®, e seus dados serão compilados em planilhas do Excel® 2016 analisados de acordo com SPSS® versão 14.

Variáveis dos categóricas dos ensaios clínicos negativos como continente (nominal), especialidade (nominal), tipo de intervenção (nominal), vínculo com academia (dicotômica), estudo unicêntrico (dicotômica), conflito de interesse (dicotômica), poder estatístico insuficiente, (dicotômica) presença de spin (dicotômica) e alto risco de viés (dicotômica) foram descritos como frequência absoluta, frequência relativa com intervalos de confiança de 95%. Serão representadas as variáveis numéricas discretas (tamanho amostral) utilizando em de média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, de acordo com a distribuição dos dados

Variáveis dos categóricas das republicações como republicação não explícita (dicotômica), conclusão não exploratória (dicotômica), mecanismo de múltipla comparação (nominal), presença de republicação (dicotômica) e positivação por republicação (dicotômica) foram descritos como frequência absoluta, frequência relativa com intervalos de confiança de 95%.

4.5 Aspectos Éticos

O presente estudo, por se tratar de uma análise metacientífica, não se enquadrando como pesquisa envolvendo seres humanos, ou seja, um projeto de pesquisa que, individual ou coletivamente, tenha como participante o ser humano, em sua totalidade ou partes dele, e o envolva de forma direta ou indireta, incluindo o manejo de seus dados, informações ou materiais biológicos. Portanto, não necessitou de aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Escola Bahiana de Medicina e

Saúde Pública, em conformidade com a Resolução nº 466/12 do CONEP – Conselho Nacional de Saúde (CNS) que regulamenta as normas de diretrizes para a pesquisa envolvendo seres humanos.

5 RESULTADOS

5.1 Caracterização Geral Dos Artigos Negativos:

Durante o ano de 2014, 127 artigos foram publicados no *New England Journal of Medicine* (NEJM). Desses artigos, 1 (0,8%, IC 95% = 0.1% – 4.3%) era um Ensaio Clínico de Fase I e 2 (1.6%, IC 95% = 0.4% - 5.5%) eram republicações, então foram excluídos da análise. Dos 124 artigos restantes, 81 (66%, IC95% = 56% - 73%) eram positivos e 43 (34%, IC95% = 26% - 43%) eram negativos (**Figura 1**).

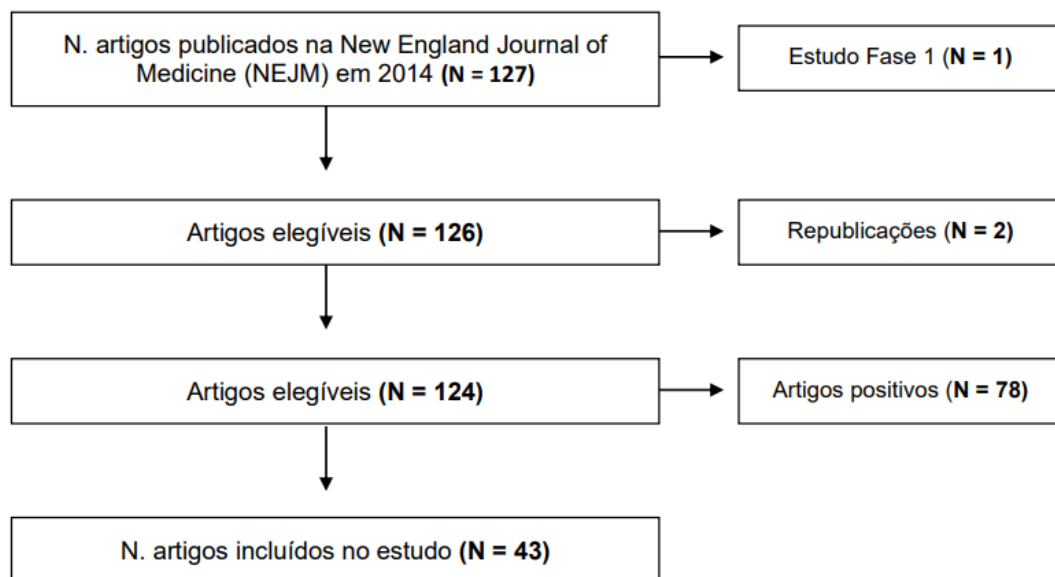


Figura 1. Aplicação dos critérios de elegibilidade nos ensaios clínicos publicados no NEJM em 2014.

Durante o ano de 2014, dos 124 artigos totais, 43 ensaios clínicos negativos foram publicados no *New England Journal of Medicine* (NEJM), os quais foram representados majoritariamente pelas especialidades de cardiologia (30%) e medicina intensiva (21%). Apenas 3% dos estudos eram unicêntricos, sendo que os países originais de organização foram principalmente da América Do Norte (49%) e Europa (42%) e outros continentes representaram menos de 10% dos artigos.

O tamanho médio da amostra avaliada foi de 944 (IIQ, 553-2052) pacientes. Nesses pacientes, o procedimento testado foi 63% (IC95% = 47% - 75%) relacionada a intervenção farmacológica, 14% (IC95% = 6% - 27%) intervenção procedimental e 23% (IC95% = 13% - 37%) de outros.

Quanto demais características, 56% (IC95% = 41% - 69%) deles foram encontrados conflitos de interesse. Já 84% (IC 95% = 70% - 91%) dos autores principais possuíam relação acadêmica com instituições de ensino. 'Todas essas características descritivas se encontram listadas na tabela 1.

Tabela 1 - Características dos ensaios clínicos negativos publicados no NEJM em 2014. n = 43.

Variáveis	N (%)
Especialidade	
Cardiologia	13 (30)
Medicina Intensiva	9 (21)
Neurologia	5 (12)
Outras Especialidades	16 (37)
Continente	
América do Norte	21 (49)
Europa	18 (42)
Outros	4 (9,4)
Tipo de intervenção	
Intervenção Farmacológica	27 (63)
Intervenção Procedimental	6 (14)
Outras intervenções	10 (23)
Vínculo com instituição acadêmica	36 (84)
Estudo unicêntrico	1 (3)
Conflito de interesse	24 (56)

IIQ = Intervalo Interquartil. Fonte: dados coletados pelo autor.

5.2 Descrição da validade interna

Já em relação a validade interna, 30% (IC 95% = 19% - 45%) dos estudos foram avaliados com alto risco de viés. Em 26% (IC 95% = 15% - 40%) dos estudos negativos houve spin. Quanto ao poder do estudo, 44% apresentaram poder insuficiente. A frequência de todas as características está ilustrada na tabela 2.

Tabela 2 – Análise descritiva das características dos ensaios clínicos negativos publicados em 2014 no NEJM. n = 43.

Variáveis	N (%)
Poder estatístico insuficiente	19 (44)
Presença de spin	11 (26)
Alto risco de viés (RoB2)	13 (30)

Fonte: dados coletados pelo autor.

5.3 Positivização por republicação

Durante os 5 anos subsequentes, 21 artigos negativos foram republicados, representando uma taxa de republicação de artigos originalmente negativos de 48% e 15 foram positivos (71%, IC 95% = 80% - 97%) (**Figura 2**).

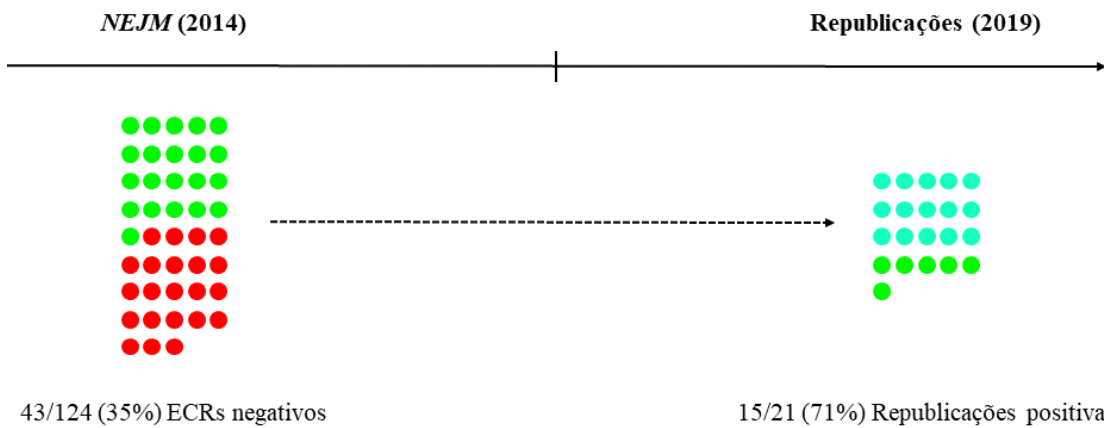


Figura 2. Artigos negativos que foram republicados de ensaios clínicos primariamente negativos publicados em 2014 no NEJM e seus novos desfechos.

A incidência de positivização por republicação foi de 35% (IC 95% = 21% - 51%), visto que dos 43 ensaios clínicos primariamente negativos, 15 converteram sua conclusão para positiva (**Figura 3**).

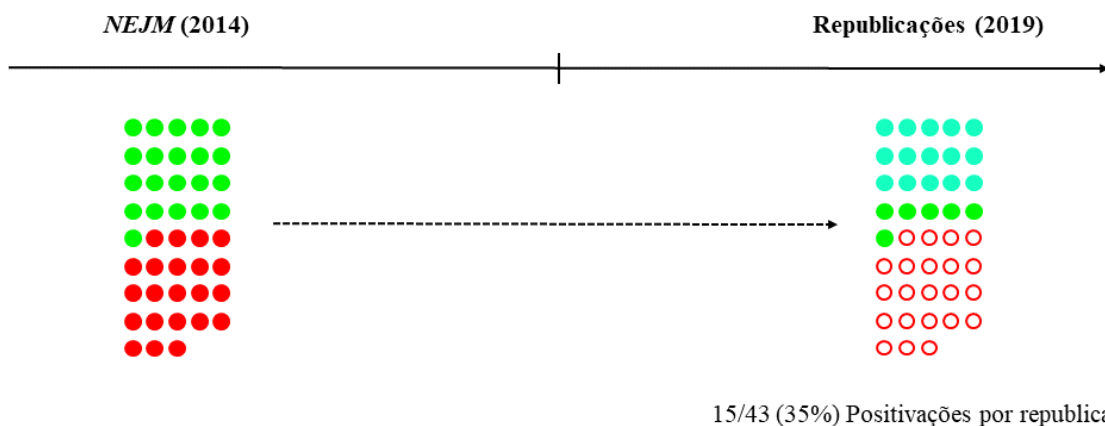


Figura 1. Incidência de positivização por republicação de ensaios clínicos primariamente negativos publicados em 2014 no NEJM. n = 43.

Os métodos de positivação utilizados foram equivalentes entre análise de subgrupo (39%) e análise de desfechos secundários (38%). Todas as republicações deixaram explícito seu caráter de republicação, todavia em 73% dos casos uma conclusão de caráter não exploratório foi adotada. A frequência de todas as características está ilustrada na tabela 3.

Tabela 3 – Análise descritiva das características das republicações positivas publicadas entre 2014 e 2019. n = 74.

Variáveis	N (%)
Republicação não explícita	0 (0)
Conclusão não exploratória	48 (73)
Mecanismo de positivação	
Análise de desfecho secundário	25 (38)
Análise de subgrupo	26 (39)
Ambas	15 (23)

Fonte: dados coletados pelo autor.

6 DISCUSSÃO

Este estudo caracterizou a predileção por estudos positivos em artigos científicos da área biomédica através da incidência de positividade por republicação ao longo de cinco anos dos resultados de artigos primariamente negativos publicados no ano de 2014 no New England Journal of Medicine (NEJM). Encontrou-se que grande parte dos artigos originalmente negativos continham republicações derivadas em sua maioria positivas, sendo alta a incidência republicação e, principalmente, de positividade de seus resultados.

No presente estudo, notou-se uma alta incidência de republicações ao longo de um curto período de cinco anos em uma revista biomédica de grande relevância. Logo, torna-se evidente o quanto essa prática de republicar um artigo é altamente incidente no ecossistema científico ao realizar uma análise quantitativa sobre sua real incidência em artigos publicados em uma revista de grande impacto. Isso traz informações inéditas quanto a existência do fenômeno de republicações, algo ainda não abordado na literatura. Isso indica uma falta de integridade do ambiente científico, uma vez que essa prática é considerada antiética⁴⁰ uma vez que, via de regra, o mesmo na maior parte das situações deve ser publicada mais de uma vez pois ocorre mais risco de apresentar múltiplas comparações e erro tipo 1 ⁴¹.

Outro achado muito relevante do presente estudo é a efetividade da técnica de “positividade por republicação” que apresentou uma taxa expressiva de sucesso. Isso indica um favorecimento de resultados estatisticamente significantes (leia-se, positivos) por realizarem múltiplas comparações. Os artigos em sua maioria utilizaram a análise de subgrupo, seguido de análise de desfecho secundário ou até ambos (em menor proporção) nas suas conclusões. Por conta disso, seus resultados são superestimados, já que suas conclusões carregam em si alta probabilidade de falsos positivos e compromete o impacto dos resultados alcançados, diminuindo a relevância da pesquisa apresentada^{7,30,31,42}. Isso reforça o fenômeno já observado, em que a maioria dos artigos publicados provavelmente possuem resultados falsos por conta de uma predileção e indução humana a resultados que confirmem suas hipóteses, sendo um indicador da fragilidade do ecossistema científico⁴³. Esse fenômeno possui implicações diretas para o condução e interpretação da pesquisa⁴³.

Majoritariamente as republicações possuíam uma conclusão de caráter confirmatório, não deixando explícito na conclusão que se tratava de uma análise exploratória. Do ponto de vista ético da publicação, essa prática pode ser até pior que as outras causas de erro tipo 1 porque não pode ser facilmente detectado. Sua consequência é uma influência direta na prática na área da saúde, levando a distorcendo as evidências biomédicas e um ecossistema com resultados questionáveis que não representam a verdade³.

Vale ressaltar a baixa qualidade metodológica encontrada nos artigos previamente negativos, em que apenas um terço apresentava baixo risco de viés. Isso está correlacionado à grande presença observada de *spin* em suas conclusões e falhas metodológicas presentes nos artigos para tendenciar a um resultado positivo, direcionando para erros sistemáticos. Outro fator que influenciou tais erros, estes agora frutos do acaso, é a presença poder estatístico insuficiente em quase metade dos artigos analisados. Mesmo com as necessidades e requisitos de boas práticas em pesquisa exigidas pela revista como cálculo do tamanho amostral e publicação de protocolo, poucos alcançaram o tamanho amostral previsto para que o estudo possuísse poder, o que reflete em potenciais erros aleatórios como falsos positivos⁴⁴. Isso significa, mais uma vez, como o ecossistema científico pode estar recheado de alegações que sistematicamente se afastam da “realidade” ou da “verdade”, possuindo implicações diretas na relação saúde-doença e no curso da vida humana⁴³.

Este estudo tem como limitações a dificuldade encontrada pelos autores em identificar republicações. Buscou-se o método mais confiável e sensível para essa coleta. Todavia, ainda algumas publicações podem não ter sido detectadas, caso não seja reportado o número de protocolo republicação ou banco de dados de protocolos esteja desatualizado. Outra limitação deste trabalho é o tamanho amostral pequeno observado de artigos negativos. Foi selecionado apenas um ano para análise dos artigos negativos e em apenas uma revista específica, sendo necessário mais artigos para aumentar o poder do estudo.

7 CONCLUSÃO

Foi descrito nesse estudo o fenômeno de posituação por republicação, que se mostrou altamente frequente e efetivo em positivar estudos originalmente negativos. Apesar de em todas as republicações originadas ser explícito seu caráter de subestudo, a sua conclusão está redigida de maneira a confirmar uma hipótese. Tudo isso indica uma baixa integridade científica do contexto estudado.

8 REFERENCIAS

1. Vosoughi S, Roy D, Aral S. The spread of true and false news online. *Science*. 2018;359(6380):1146–51.
2. Maraldi EDO, Martins LB. Contributions of Evolutionary Psychology and Neurosciences to the understanding of religious beliefs and experiences. *REVER - Rev Estud da Reli*. 2017;17(1):40.
3. Young NS, Ioannidis JPA, Al-Ubaydli O. Why current publication practices may distort science. *PLoS Med*. 2008;5(10):1418–22.
4. Teles PR. *Brain, Belief and Science Faith and Natural Sciences and a new vision of human reality*. 2005.
5. Chibeni SS. Some observations on the “scientific method.” *Hum Nat*. 2006;1–16.
6. Smaldino PE, McElreath R. The natural selection of bad science. *R Soc Open Sci*. 2016;3(9).
7. Fletcher RH FS. *Clinical Epidemiology: essential elements*. 4ª edição. Porto Alegre: Artmed; 2006.
8. PARK, J.; KONANA, P.; GU, B.; KUMAR, A.; RAGHUNATHAN, R. Information valuation and confirmation bias in virtual communities: Evidence from stock message boards. *Information Systems Research*, v. 24, n. 4, p. 1050-1067, 2013.
9. Amaral OB, Neves K, Wasilewska-Sampaio AP, Carneiro CF, Ziman J, Smaldino PE, et al. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *Rev da SORBI [Internet]*. 2014;115(1):16. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
10. GARCÍA, M. J. R. Financial education and behavioral finance: New insights into the role of information in financial decisions. *Journal of Economic Surveys*, v. 27, n. 2, p. 297-315, 2013.
11. Song F, Hooper L, Loke YK. Publication bias: What is it? How do we measure it? How do we avoid it? *Open Access J Clin Trials*. 2012;5(1):71–81.
12. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ WV. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions [Internet]*. version 6. Cochrane; 2019. Available from: www.training.cochrane.org/handbook
13. Kater CE. Redundant or Duplicate Publications / Acceptability of a Secondary Publication. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 1999;43.
14. Oliveira MAP, Velarde LGC, Sá RAM. Randomized controlled trials: series understanding clinical research. *Femina*. 2015;43(1):7–11.
15. De Souza RF. What is a randomized clinical trial? *Medicina (B Aires)*. 2009;42(1):3–8.
16. Pessoa OC De. O Conceito de Ceticismo. 2011;1(1):26–32.

17. Crato AN, Vidal LF, Bernardino PA, Júnior H de CR, Zarzar PMP de A, Paiva SM de, et al. Accomplishing a Critical Analysis of a Scientific Article. *Arq em Odontol.* 2004;40:001–17.
18. Praia J, Cachapuz A, Gil-Pérez D. A hipótese e a experiência científica em educação em ciência: contributos para uma reorientação epistemológica. *Ciência Educ.* 2002;8(2):253–62.
19. Coutinho M. Principles of Clinical Epidemiology Applied to Cardiology. *Arq Bras Cardiol.* 1998;71(2):109–16.
20. Carvalho APV, Silva V GA. Bias risk assessment of randomized controlled trials using the Cochrane collaboration tool. *Diagnóstico Trat [Internet].* 2013;18(1):38–44. Available from: <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-670595#>
21. Dwan K, Altman DG, Arnaiz JA, Bloom J, Chan AW, Cronin E, et al. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias. *PLoS One.* 2008;3(8).
22. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics.* 2012;90(3):891–904.
23. Botelho F, Silva C, Cruz F. Epidemiology explained - Bias. *Ata Urológica [Internet].* 2010;3:47–52. Available from: www.apurologia.pt
24. TVERSKY, A.; KAHNEMAN, D. Judgment under Uncertainty: Heuristics and Biases. *Science*, v. 185, n. 4157, p. 1124-1131, 1974.
25. Head ML, Holman L, Lanfear R, Kahn AT, Jennions MD. The Extent and Consequences of P-Hacking in Science. *PLoS Biol.* 2015;13(3):1–15.
26. Simmons JP, Nelson LD, Simonsohn U. False-positive psychology: Undisclosed flexibility in data collection and analysis allows presenting anything as significant. *Psychol Sci.* 2011;22(11):1359–66.
27. Piegas LS. Análise de subgrupos em estudos clínicos randomizados. 2007;14(3):185–7.
28. White H. A reality check for data snooping. *Econometrica.* 2000;68(5):1097–126.
29. Jensen D. Data Snooping, Dredging and Fishing: The Dark Side of Data Mining a SIGKDD99 Panel Report. *SIGKDD Explor Newsl [Internet].* 2000;1(2):52–4. Available from: <http://doi.acm.org/10.1145/846183.846195>
30. Fernando Reinach. Darwin e a prática da “Salami Science” Darwin e a prática da “Salami Science.” *Rev Ciências Médicas e Biológicas.* 2013;
31. Helena Fraga Maia. “SALAMI SCIENCE” OR “SALAMI SLICING”: A REFLECTION ON SCIENTIFIC PRODUCTION. *Rev Pesqui em Fisioter.* 2017;3–5.
32. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1291–300.

33. Sharma A, Coles A, Sekaran NK, Pagidipati NJ, Lu MT, Mark DB, et al. Stress Testing Versus CT Angiography in Patients With Diabetes and Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73(8):893–902.
34. Solomon SD, McMurray JJV, Anand IS, Ge J, Lam CSP, Maggioni AP, et al. Angiotensin–neprilysin inhibition in heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1609–20.
35. McMurray JJV, Jackson AM, Lam CSP, Redfield MM, Anand IS, Ge J, et al. Effects of Sacubitril-Valsartan Versus Valsartan in Women Compared With Men With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction: Insights From PARAGON-HF. *Circulation*. 2020;141(5):338–51.
36. Fanelli D, Larivière V. Researchers' Individual Publication Rate Has Not Increased in a Century. *PLoS One*. 2016;11(3):e0149504.
37. Happell B. Salami: By the slice or swallowed whole? *Appl Nurs Res*. 2016 May;30:29–31.
38. 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*. 2011 Oct;343(oct18 2):d5928–d5928.
39. Metascience Symposium 2019 [Internet]. [cited 2020 Sep 13]. Available from: <https://www.metascience2019.org/poster-session/luis-correia/>.
40. Roig M, Ph D. Avoiding plagiarism, self-plagiarism, and other questionable writing practices: A guide to ethical writing Miguel. 2015;1–71. Available from: <https://ori.hhs.gov/sites/default/files/plagiarism.pdf>
41. (COPE) C on PE. Cases: Salami publication. [Internet]. 2005 [cited 2021 Feb 21]. Available from: <https://publicationethics.org/case/case-salami-slicing>
42. Riss P. From “data mining” to “salami publication”--how (not) to present data. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2007 Feb;18(2):121–2.
43. Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. *Get to Good Res Integr Biomed Sci*. 2018;2(8):2–8.
44. Gadbury GL, Allison DB. Inappropriate Fiddling with Statistical Analyses to Obtain a Desirable P-value: Tests to Detect its Presence in Published Literature. *PLoS One*. 2012;7(10):1–9.