

## **Declaração para o melhorar a pesquisa em saúde e biomédica.**

É extraordinário tolerarmos uma situação onde a maior parte da atividade de pesquisa está sendo desperdiçada.[1] Atualmente, grande parte das pesquisas realizadas na área da saúde nos conduzem para resultados equivocados [2], seja porque estão repletas de vieses, incluindo análises inadequadas ou ausentes [3], ou por conflitos de interesses não declarados [4]. Desde as denúncias realizadas por Doug Altman, há 25 anos, houve uma escalada crescente de aceitação do problema e a necessidade de mudanças.[5,6] Entendemos que ações específicas devem ocorrer para que estas mudanças sejam possíveis. Somos um grupo de pesquisadores e pacientes, de diferentes regiões do globo, que acredita:

- ser eticamente insustentável a cumplicidade com a crise atual que corrompe a ciência,
- haver medidas simples a serem implantadas com o objetivo de melhorar a qualidade e a transparência da pesquisa na área da saúde, e
- que o público em geral, inclusive pacientes, devem ter direito a acesso integral aos dados das pesquisas, em especial quando tiverem participado diretamente dos estudos ou quando o financiamento for público.

Entendemos que para iniciarmos um plano de ação objetivando reparar os atuais problemas enfrentados pela comunidade científica, precisamos manter foco em um conjunto específico de propostas que sejam viáveis. Neste contexto, sabemos que as ideias que apresentamos aqui não são novas, nem resolverão todos os problemas de uma só vez. Pretendemos apresentar aqui medidas simples que podem trazer melhorias rápidas e significativas para modificar o cenário atual.

### **Nós propomos:**

#### **1) Declaração obrigatória de conflitos de interesses**

A falha em divulgar potenciais conflitos de interesse é generalizada.[7] Interesses conflitantes não necessariamente invalidam as pesquisas, mas sua existência deve ser conhecida para que seja possível interpretar os resultados dos estudos.

Embora existam registros voluntários para a declaração de potenciais conflitos de interesses [8,9], a adesão é baixa. Além disso, a necessidade de vasculhar inúmeras

fontes de declaração voluntária de conflitos de interesses se tornou uma barreira adicional à transparência. Para que isso possa ser corrigido deve haver um plano incentivando todos envolvidos com pesquisa, de grupos de pacientes a pesquisadores, de revisores de periódicos científicos a patrocinadores de pesquisas clínicas, a declarem seus interesses em um local central e acessível. Entendemos que se trata de um plano completamente viável. Nos EUA, essa obrigação já existe para os médicos[10] e há no Reino Unido um movimento semelhante [11]. A título de exemplo, mais de 7 milhões de pesquisadores já estão listados no sistema “Open Research and Contributor ID” (ORCID). Atualmente o registro no ORCID é uma exigência de muitas instituições. Acreditamos que adicionalmente esse sistema poderia catalogar declarações de interesse com links para as publicações. Embora a experiência em ações semelhantes nos EUA sugira a necessidade de elaboração de uma legislação específica para o assunto, entendemos que instituições acadêmicas, periódicos e patrocinadores poderiam adotar o sistema ORCID para facilitar a criação de um modelo abrangente de declaração de conflitos.

## **2) Que os periódicos promovam os “registered reports”**

Atualmente tem se tornando cada vez mais frequente o abuso no uso de análises “*post-hoc*”, “troca de desfechos durante a execução de estudos” e os chamados “p-hacking” ou manipulações para obtenção de resultados estatisticamente significativos. O incentivo para gerar publicações com resultados “interessantes” tem estimulado autores a realizarem análises repetidas, não previamente planejadas, para que seus estudos se encaixem em modelos pré-estabelecidos de consumo da ciência conhecidos como “resultados publicáveis”. Nestes casos, mesmo quando são identificados desvios nos protocolos, o mecanismo de “revisão por pares”, comumente utilizado por periódicos científicos, simplesmente não funciona.[12] Para este tipo de problema, a estratégia “registered reports” seria uma solução viável e elegante.[13,14] Esta estratégia implica no envio dos métodos para revisão por pares antes da coleta e análise de dados. Se considerado adequado pela revisão por pares, os periódicos se comprometem com a publicação do estudo, independentemente dos resultados gerados. Esta estratégia, resulta em uma maior carga de trabalho durante a fase de planejamento; por outro lado, permite que correções sejam realizadas nos estágios iniciais do estudo, implicando em um melhor resultado ao final. Se faz necessário

ênfatizar que os “registered reports” diferem do que conhecemos hoje como registro de ensaios clínicos [15] pois são aplicáveis a qualquer pesquisa orientada por hipóteses, e não apenas aos ensaios clínicos. Cabe ressaltar que no momento da redação deste artigo, foi possível identificar 207 periódicos científicos aderentes a estratégia de “registered reports”. [16] Aproveitamos a oportunidade para convidarmos todos os periódicos a promoverem esta estratégia com o objetivo de termos, até 2025, pelo menos 20% dos estudos em periódicos ICJME publicados por “registered reports”. Também convocamos os órgãos públicos e as organizações sem fins lucrativos, envolvidas com financiamento de pesquisas, a exigirem que todos os estudos orientados por hipóteses sejam publicados seguindo a estratégia de “registered reports” em um prazo de 10 anos.

### **3) Que toda pesquisa financiada com recursos públicos seja registrada e publicada em repositórios de pesquisa previamente designados**

Atualmente, a maioria das pesquisas é financiada com dinheiro público ou por instituições sem fins lucrativos. Mesmo assim, grande parte destas pesquisas nunca chega a ser publicada. Este fato, além de representar um desperdício indefensável de dinheiro, configura uma das principais fontes de viés de publicação. [3] Associado a isto, documentos básicos, essenciais para garantir condutas apropriadas durante a execução da pesquisa, como protocolos, estão disponíveis apenas eventualmente, seja em bancos de dados voluntários ou mediante colaboração entre autores.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) há muito tempo recomenda o cadastro de ensaios clínicos em registros previamente designados, como ClinicalTrials.gov [17] e o EU Clinical Trials Register [18]. Estes registros podem ser acessados por um site dedicado da OMS [19]. Apesar de ainda haver baixa conformidade com os requisitos de publicação [20], possivelmente por problemas relacionados com a funcionalidade de algumas destas iniciativas [21,22], o registro obrigatório de ensaios clínicos representou um claro ganho no quesito transparência. No entanto, mesmo diante dos ensaios clínicos registrados, protocolos completos, necessários para a compreensão dos planos de estudo, raramente estão disponíveis, ou seja, geralmente apenas informações muito limitadas são compartilhadas. Outro ponto importante é que a maioria dos pesquisadores não conduzem ensaios clínicos e portanto, estratégias focadas

especificamente em ensaios clínicos, não alcançam a todos. O mesmo racional vale para a estratégia de registro voluntário de estudos. Alguns cientistas, fiéis aos seus princípios, registram seus planos de estudo, no entanto, é impossível negar o fato desta estratégia carregar consigo uma taxa elevada de sub registro.

Nossa proposta é que toda pesquisa financiada com dinheiro público, e não apenas os ensaios clínicos, devem ter sua documentação disponível de forma abrangente, incluindo protocolos, planos de análise estatística, bem como dados brutos adequadamente blindados. Nossa sugestão é que estas informações sejam disponibilizadas num único repositório afiliado à OMS, designado para esse fim. Acreditamos que esta documentação não precisa se tornar um ônus extra para os pesquisadores. Na verdade, pensamos que parte desse movimento venha substituir muitos dos relatórios excessivamente burocráticos atualmente exigidos por patrocinadores e/ou comitês de ética. Soluções diferentes podem existir em diferentes países. A título de exemplo, a Autoridade de Pesquisa em Saúde da Inglaterra poderia desenvolver esse registro[23], baseando-se nos seus próprios bancos de dados públicos [24], ou através de financiamento nacional e/ou apoio de fundos internacionais, poderia transformar as plataformas existentes, envolvidas com a transparência e a acessibilidade a pesquisas clínicas [25–27], designando-as para esse fim por meio da colaboração com organismos nacionais de pesquisa.

## **Conclusões**

Manter-se cúmplice com o escândalo atual que resulta do mau uso das ferramentas científicas para a produção de pesquisa clínica de má qualidade não é uma conduta defensável. As soluções que propomos neste artigo não resolverão todos os problemas, mas acreditamos que servirão de ponto de partida para um movimento inadiável de mudança. Uma vez vencidos estes passos iniciais, novas discussões e pesquisas serão vitais para determinar a eficácia bem como ajustar o rumo desta campanha, identificando e remediando consequências não intencionais deste movimento, bem como reforçando e divulgando seus pontos positivos.

Convidamos você a participar desta campanha que tem por objetivo melhorar a qualidade da ciência que praticamos. Neste sentido, pedimos que considere assinar esta declaração e/ou que nos ajude melhorá-la, contribuindo com sugestões para que

possamos garantir que a ciência, quando empregada na área da saúde, continue sendo vista por gerações futuras como uma ferramenta de excelência a iluminar os passos futuros da humanidade.

## References

- 1 Chalmers I, Glasziou P. Avoidable waste in the production and reporting of research evidence. *Lancet* 2009;**374**:86–9. doi:10.1016/S0140-6736(09)60329-9
- 2 Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med* 2005;**2**:e124. doi:10.1371/journal.pmed.0020124
- 3 DeVito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evidence-Based Med* 2019;**24**:53–4. doi:10.1136/bmjebm-2018-111107
- 4 Moynihan R, Macdonald H, Heneghan C, *et al.* Commercial interests, transparency, and independence: a call for submissions. *BMJ* 2019;:l1706. doi:10.1136/bmj.l1706
- 5 Altman DG. The scandal of poor medical research. *BMJ* 1994;**308**:283–4. doi:10.1136/bmj.308.6924.283
- 6 Goldacre B, Heneghan C. How medicine is broken, and how we can fix it. *BMJ* 2015;**350**:h3397–h3397. doi:10.1136/bmj.h3397
- 7 Saleh RR, Majeed H, Tibau A, *et al.* Undisclosed financial conflicts of interest among authors of American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines. *Cancer* 2019;**125**:4069–75. doi:10.1002/cncr.32408
- 8 Who pays this doctor? <http://www.whopaysthisdoctor.org/> (accessed 24 Dec 2019).
- 9 Kmietowicz Z. Disclosure UK website gives “illusion of transparency,” says Goldacre. *BMJ* 2016;:i3760. doi:10.1136/bmj.i3760
- 10 Silverman E. Everything you need to know about the Sunshine Act. *BMJ* 2013;**347**:f4704–f4704. doi:10.1136/bmj.f4704
- 11 McCartney M, Goldacre B, Chalmers I, *et al.* Why the GMC should set up a central registry of doctors’ competing interests. *BMJ* 2014;**348**:g236–g236. doi:10.1136/bmj.g236
- 12 Goldacre B, Drysdale H, Dale A, *et al.* COMPare: a prospective cohort study correcting and monitoring 58 misreported trials in real time. *Trials* 2019;**20**:118. doi:10.1186/s13063-019-3173-2
- 13 An innovative way to publish. *Nature* 2019;**571**:447–447. doi:10.1038/d41586-019-02277-1
- 14 Hardwicke TE, Ioannidis JPA. Mapping the universe of registered reports. *Nat Hum Behav* 2018;**2**:793–6. doi:10.1038/s41562-018-0444-y
- 15 Centre for Open Science.
- 16 Registered Reports: Peer review before results are known to align scientific values and practices.: Centre for Open Science. <https://cos.io/rr/> (accessed 24 Dec 2019).
- 17 ClinicalTrials.gov: U.S. National Library of Medicine.
- 18 EU Clinical Trials Register. <https://www.clinicaltrialsregister.eu/> (accessed 24 Dec 2019).
- 19 International Clinical Trials Registry Platform: World Health Organisation.
- 20 Goldacre B, DeVito NJ, Heneghan C, *et al.* Compliance with requirement to report results on the EU Clinical Trials Register: cohort study and web resource. *BMJ* 2018;:k3218. doi:10.1136/bmj.k3218
- 21 Achieving Excellence in Clinical Trials Reporting: Transparimed. <https://www.transparimed.org/single-post/2019/04/27/Achieving-excellence-in-clinical-trial-reporting-Tips-and-tricks-from-the-University-of-Nottingham>

- (accessed 24 Dec 2019).
- 22 Lamb N. In: Sweeney F, ed.: Science & Technology Committee, House of Commons, 2019.
  - 23 Make it Public – new consultation launches to help increase public access to research findings: Health Research Authority. <https://www.hra.nhs.uk/about-us/news-updates/make-it-public-new-consultation-launches-help-increase-public-access-research-findings> (accessed 24 Dec 2019).
  - 24 Health Research Authority, research summaries. <https://www.hra.nhs.uk/planning-and-improving-research/application-summaries/research-summaries/> (accessed 24 Dec 2019).
  - 25 Open Science Framework.
  - 26 Dryad. <https://datadryad.org/stash> (accessed 24 Dec 2019).
  - 27 Figshare. <https://figshare.com/> (accessed 24 Dec 2019).