

Metapesquisa: Perspectivas para a Produção Científica Cardiovascular

Meta-Research: Perspectives to Cardiovascular Scientific Production

Guilherme Weiss Freccia¹, Lucas Helal^{2,3}, Tales de Carvalho^{1,4}

1. Centro de Ciências da Saúde e Esporte (CEFID) da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), Florianópolis, SC - Brasil
2. Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC - Brasil
3. Centre for Journalology, Ottawa Hospital Research Institute, Ottawa - Canada
4. Clínica de Reabilitação Cardíaca Cardiosport, Florianópolis, SC - Brasil

Correspondência:

Tales de Carvalho
Avenida Jornalista Rubens de Arruda
Ramos, 2354, apto 201. CEP 88015-705,
Florianópolis, SC - Brasil
tales@cardiol.br

Recebido em 20/08/2020

Aceito em 26/08/2020

DOI: <https://doi.org/10.29327/22487.26.3-2>

Resumo

A metapesquisa, ou a ciência que estuda os problemas e as soluções para melhorar a própria ciência, tem mostrado evidências empíricas de desperdício de recursos em pesquisas biomédicas. Esse é um vasto campo de estudo, e pode elucidar questões sobre a qualidade da descrição de intervenções, práticas de transparência, e reprodutibilidade dos estudos. Neste trabalho discutiremos a relevância das questões de pesquisa sua importância para o usuário final, bem como problemas metodológicos que necessitam de vigilância. No contexto da RCV, a baixa qualidade e a omissão de detalhes da descrição das intervenções de ensaios clínicos randomizados está presente mesmo com guias de relato, como o TIDler, específico para descrição de intervenções não farmacológicas. Estudos não replicáveis impedem o avanço da ciência em nível teórico e clínico, já que a falta de registro e compartilhamento de dados e materiais de pesquisa, ou mesmo o relato seletivo, não satisfazem um nível de reprodutibilidade que torne as evidências críveis. A melhora na qualidade dos métodos e relatos de pesquisa é uma tarefa complexa, e que talvez demande uma mudança cultural no trato com a ciência, e dependerá de uma abordagem de correções em todos os estágios, da pré-submissão a pós-publicação. O papel metapesquisa como importante contribuinte para o aprimoramento da qualidade das pesquisas na produção científica cardiovascular tem implicações clínicas relevantes.

Palavras-chave: Ciência; Metapesquisa; Métodos; Intervenções Terapêuticas; Cardiologia.

Abstract

Meta-research, the science that studies the problems and solutions to improve science itself, has shown empirical evidences about waste in biomedical research resources. This is a broad field of study, which can shed light on questions about the quality of the description of interventions, transparency practices, and reproducibility of studies. In this paper, we will discuss the relevance of research questions, its importance to the end user (e.g. clinicians and patients), and methodological problems that needs surveillance. The low quality and omissions of cardiovascular randomized controlled trials intervention descriptions is present even with known reporting guidelines, such as the TIDieR, specific for describing non-pharmacological interventions. Non-replicable studies hinder science advancement at a theoretical and clinical level, since the lack of study registration, sharing research data and materials, or even selective reporting, may not satisfy a level of reproducibility that turns a body of evidence credible. Improving the quality of research methods and reports is a complex task that

may require a cultural change in addressing science. It will depends on a series of corrections in all stages, from pre-submission to post-publication. The role of meta-research as an important contributor to improving the quality of research in cardiovascular scientific production has relevant clinical implications.

Keywords: Science; Meta-Research; Reports; Cardiac Rehabilitation; Cardiology.

Introdução

As doenças cardiovasculares (DCVs) correspondem à maior causa de morte prematura no mundo atualmente, com estimativas de que dentro de 10 anos ultrapassemos os 22,2 milhões de mortes,¹ a um custo total acumulado de 749 bilhões de dólares, a menos que sua incidência em curto e longo prazo seja controlada.² Nesse cenário, os programas de reabilitação cardiovascular (RCV) têm demonstrado significativas reduções de morbimortalidade cardiovascular, queda em hospitalizações e ganho de qualidade de vida, justificando sua consensual e forte recomendação.³ Portanto, há que se aprofundar as discussões sobre as razões da subutilização das intervenções baseadas em exercício físico (IBEs), que têm imprescindível papel tanto na prevenção quanto no tratamento de DCVs,⁴ e com enorme vantagem em termos de custo-efetividade na comparação com intervenções invasivas (angioplastias e cirurgias), ainda largamente utilizadas em pacientes com DAC estável apesar de evidências desfavoráveis ao seu uso.^{5,6} Dentre as causas que participam dessas decisões equivocadas, se destaca o problema da translação do conhecimento científico para as partes interessadas, os *stakeholders* (i.e., agências governamentais, planos de saúde, representantes da indústria, profissionais de saúde e suas associações, e pacientes), não só pela latência inerente ao processo científico,⁷ mas também pelo relato incompleto ou inadequado das intervenções (caso do exercício) que se demonstraram eficazes.⁸

Evidências robustas demonstram que a maneira como estamos conduzindo a ciência biomédica está abaixo do que se desejaria, estimando-se que haja desperdício de cerca de 85% do que é produzido, às custas de investimentos que só em 2010 somaram a cifra de US\$ 200 bilhões.⁹ Nesse contexto, a metapesquisa merece ser considerada como uma das soluções para um melhor desenvolvimento e entendimento das pesquisas.

A metapesquisa, isto é, a ciência que estuda os problemas e as soluções para melhorar a própria ciência,¹⁰

vem buscando esclarecer – por meio de evidências empíricas substanciais – a prevalência de ameaças à eficiência do que se produz de conhecimento em ciência (Figura 1). Amostragens reduzidas ou infladas, tamanhos de efeito pequenos e de pequena relevância clínica, conflitos de interesse financeiros e não-financeiros, irreprodutibilidade de métodos e resultados, baixa prevalência de planejamento e definições *a priori* através de registros e protocolos, manipulação de banco de dados, não compartilhamento de banco de dados e materiais, e não aderência a guias de relato são alguns dos aspectos danosos que convergem a uma ciência com achados falsos e espúrios.¹¹

O hiato entre as evidências e a prática é multifacetado, produzindo duas situações finais indesejáveis: subutilização de terapias com alto grau de evidência e uso excessivo de terapias que não funcionam ou mesmo que geram desfechos adversos.¹² Especificamente no âmbito da RCV as avaliações sobre o custo-efetividade das IBEs, por exemplo, estão bem estabelecidas.¹³ No entanto, alguns estudos demonstram deficiências metodológicas tanto da descrição de intervenções,^{8,14} quanto do relato de desfecho.¹⁵ Assim, é preciso diligência e criticidade em sua análise, já que tais deficiências podem resultar em escolha e utilização equivocada de intervenções, e em consequente desperdício de recursos e tempo em pesquisas, e até custo ao paciente.

Nesse cenário, a metapesquisa representa um vasto campo a ser explorado, entendido e investigado, com perspectiva de preencher lacunas de conhecimento quanto a qualidade da descrição de intervenções; práticas de transparência e reprodutibilidade nos estudos; inconsistências entre registros e publicações (e.g., relato seletivo de desfecho) como fontes de viés, bem como a influência dos conflitos de interesse nos desfechos. Assim, no presente artigo discutiremos sobre a complexidade científica acerca da RCV, pontuando em sequência: a relevância das questões de pesquisa para a área e o usuário final (médico e paciente); e alguns

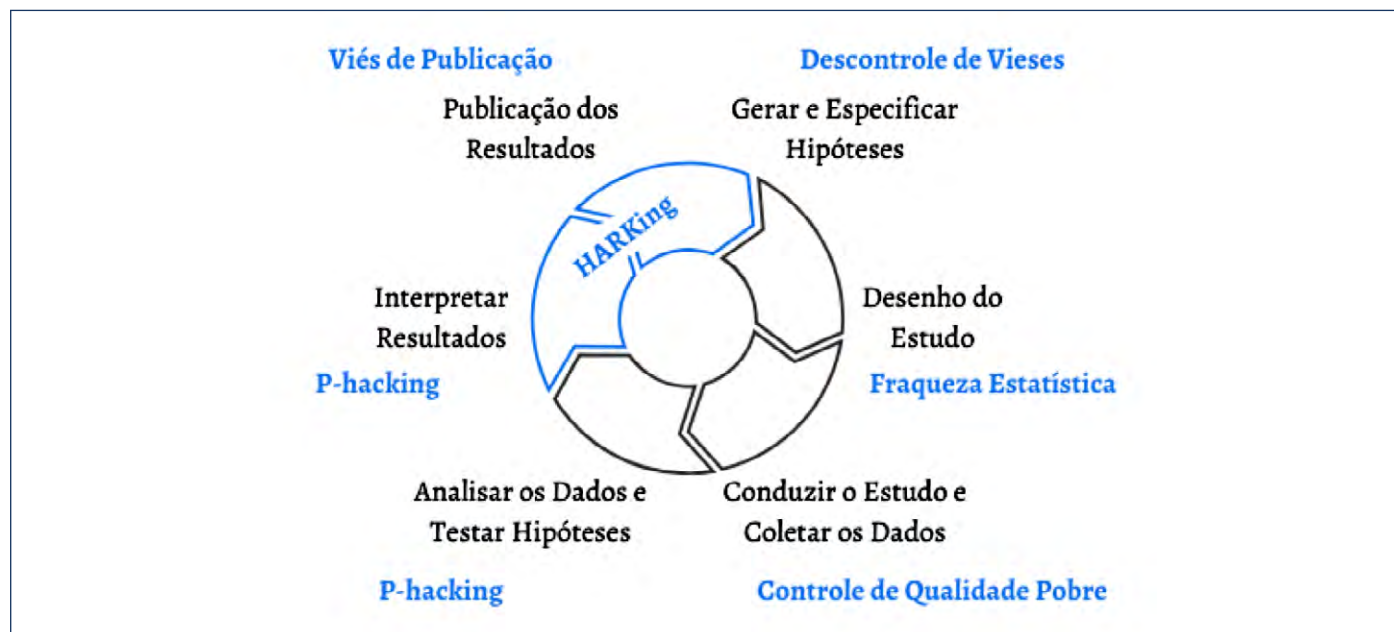


Figura 1 - Ameaças à reprodutibilidade da ciência. Potenciais ameaças (azul) a um modelo dedutivo-hipotético do método científico. Adaptado de Munafò et al. (2017). Legenda: *HARKing*: hipotetizar após conhecer os resultados; *P-hacking*: manipulação do p-valor.

erros sistemáticos que necessitam de vigilância para o alcance de um corpo evidência crível, e aplicável.

A respeito do papel da metapesquisa para o entendimento do desperdício de recursos em pesquisa e a qualidade metodológica dos estudos na área da cardiologia – e em especial a RCV – ainda não se tem uma boa base de informações. Nessa área, portanto, há necessidade de estudos que proporcionem um corpo de conhecimento mais robusto a respeito do desperdício de recursos em pesquisa e da integração entre a pesquisa e a prática clínica, uma vez que a existência de evidências não garante que as mesmas sejam usadas para informar, especialmente no que se refere às intervenções não farmacológicas (INF), como é o caso da RCV. Nesse contexto, um problema frequente parece ser a incompletude de informações sobre a sua descrição, algo que ocorre em mais de 60% dos relatos, principalmente quanto aos detalhes sobre os materiais e os procedimentos.¹⁶ A pobreza da qualidade do relato e a omissão de detalhes da intervenção, clamam à diligência não só de autores que submetem seus trabalhos, mas também dos *gatekeepers of science* (i.e., periódicos, editores e revisores) que os apreciam, e que poderiam assumir um papel mais ativo no incentivo e obediência a políticas de publicação. Infelizmente, mesmo em periódicos que adotam políticas fortes de

compartilhamento de dados, esse compartilhamento na realidade deixa a desejar, evidenciando insuficiência dessa prática por si só.¹⁷

Parte da dificuldade em se gerar altos graus de evidência recai sobre a má qualidade do relato das pesquisas, em especial os ensaios clínicos randomizados (ECRs), desenho de estudo com importante grau de evidência para o tomador de decisões. No entanto, os guias de relato são divulgados e estão disponíveis no site do EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research; <https://equator-network.org>), incluindo o guia para ensaios clínicos (CONSORT)¹⁸ e suas extensões, dentre as quais se encontra o TIDier (Template for Intervention Description and Replication)¹⁹, cujo uso para descrição de INFs encorajamos. Guias de relato têm a capacidade de identificar os detalhes que os estudos reportaram (ou não) sobre as intervenções, com potencial de melhora na translação das pesquisas para a prática clínica. Levamos cerca de 15 a 20 anos para que a informação tenha repercussão clínica,²⁰ o que se traduz no intervalo de tempo entre o gasto (investimento) e a concretização do ganho (do uso) em saúde.²¹

Diante da falta de detalhamento na descrição das intervenções para o médico ou paciente, não só a pesquisa se torna uma fonte de desperdício, como a prescrição das intervenções pode se tornar imprecisa,

pouco útil, ou até mesmo de risco. Os estudos mostram que, das intervenções clinicamente relevantes na saúde primária, somente cerca de metade são adequadamente descritas a ponto de permitirem sua replicação.²² Além disso, a qualidade da pesquisa e noções de integridade científica têm sido comprometidas na área biomédica com a manifestação de evidências empíricas duvidosas, processos metodológicos equivocados, tratamentos estatísticos limitados, e apresentação de resultados com direcionamento e parcialidade (e.g., relato seletivo de desfecho), expondo um problema relevante no que tange à qualidade e ética científicas, repercutindo negativamente na reprodutibilidade e na aplicação clínica da pesquisa.

A metapesquisa tem relevância na avaliação e monitoramento da transparência e compartilhamento de dados de pesquisas. A reprodutibilidade, que se refere à habilidade do pesquisador em replicar ou repetir um estudo prévio usando os mesmos materiais e métodos que o investigador original, é considerada a condição mínima necessária para que se considere uma evidência crível.²³ Sua importância reside no fato de que ela permite a refutação ou a confirmação dos resultados, permitindo o avanço da ciência a nível teórico e prático. A replicação (i.e., o processo pelo qual outros pesquisadores podem tentar usar dados totalmente diferentes para corroborar ou refutar os resultados de pesquisas publicadas anteriormente) de pesquisas é relacionada à reprodutibilidade, já que demanda acesso à inteireza dos dados de pesquisa para que se possa verificar se as descobertas relatadas em estudos prévios são consistentes ou não, como um processo de “auto-correção” da ciência. Nas pesquisas com intervenções no campo da RCV esse aspecto não tem sido devidamente contemplado e, se mantida esta tendência, será factível a hipótese de discrepâncias ou alterações dos estudos originais nas tentativas de replicar métodos e resultados.²⁴

A indisponibilidade das informações de pesquisa pode conduzir os pesquisadores ao risco do viés de relato, isto é, quando, influenciados pela natureza dos resultados (e.g., a direção, a magnitude, ou a significância estatística), os relatam seletivamente, superestimando potenciais benefícios e subestimando potenciais eventos adversos.²⁵ Exemplos das consequências do viés em questão são: a indisponibilidade dos dados de pacientes testados com o Oseltamivir, medicamento que não

reduziu interações por influenza;²⁶ os ensaios dúbios da Rosiglitazona (anti-diabético) que não acusaram aumento de risco de infarto do miocárdio, mais tarde confirmada por meta-análises independentes;²⁷ e a inconsistência de evidências que comprovem a ineficiência do uso de estatinas e aspirinas para prevenção primária de eventos cardiovasculares.^{28,29} Adicione à problemática que um terço das revisões sistemáticas não descrevem tentativas de procura por dados não publicados,³⁰ mas é a partir das suas evidências que embasamos nossas decisões. Assim, o relato seletivo e a inacessibilidade dos dados de pesquisa se apresentam como um problema sério dentro da ciência e podem causar redundâncias, desorientação, ou prejuízos irremediáveis. Por hora, iniciativas promissoras como o estudo REPLICA (<https://osf.io/rta68>) buscam monitorar e guiar as futuras decisões nos ensaios clínicos identificando guias ou políticas de compartilhamento de dados, lançando luz sobre a reprodutibilidade nas ciências cardiológicas.

Existe documentação demonstrando que historicamente os conflitos de interesse e o financiamento, particularmente da indústria de fármacos, podem influir na qualidade das pesquisas. Evidências recentes mostraram preocupantes inconsistências e fragilidades nos ECRs com intervenções cardiovasculares invasivas, incluindo: associações entre o financiamento e os desfechos favoráveis ao tratamento patrocinado, mesmo com poder estatístico limitado para detectar seus efeitos; proporções substanciais de falta de registro dos estudos e uso de eventos clínicos pequenos como desfechos primários; e discrepâncias entre o que foi registrado previamente e o que foi publicado.³¹ Em contrapartida, as intervenções não-farmacológicas na RCV apresentam vantagem de eficiência temporal e econômica frente às farmacológicas, mas precisam melhorar a qualidade metodológica de seus experimentos a ponto de oferecer maior robustez científica. No que tange aos requisitos que os comitês de ética exigem dos pesquisadores e centros de pesquisa, principalmente das agências reguladoras de medicamentos, o esforço regulatório ético pode causar atrasos significativos no recrutamento.³²

Outra questão importante é que o potencial de publicação pode estar condicionado ao potencial de novas descobertas de interesse da indústria, mas o financiamento para pesquisas geralmente vem acompanhado de conflitos de interesse, e os vieses deles provenientes causam impacto negativo sobre

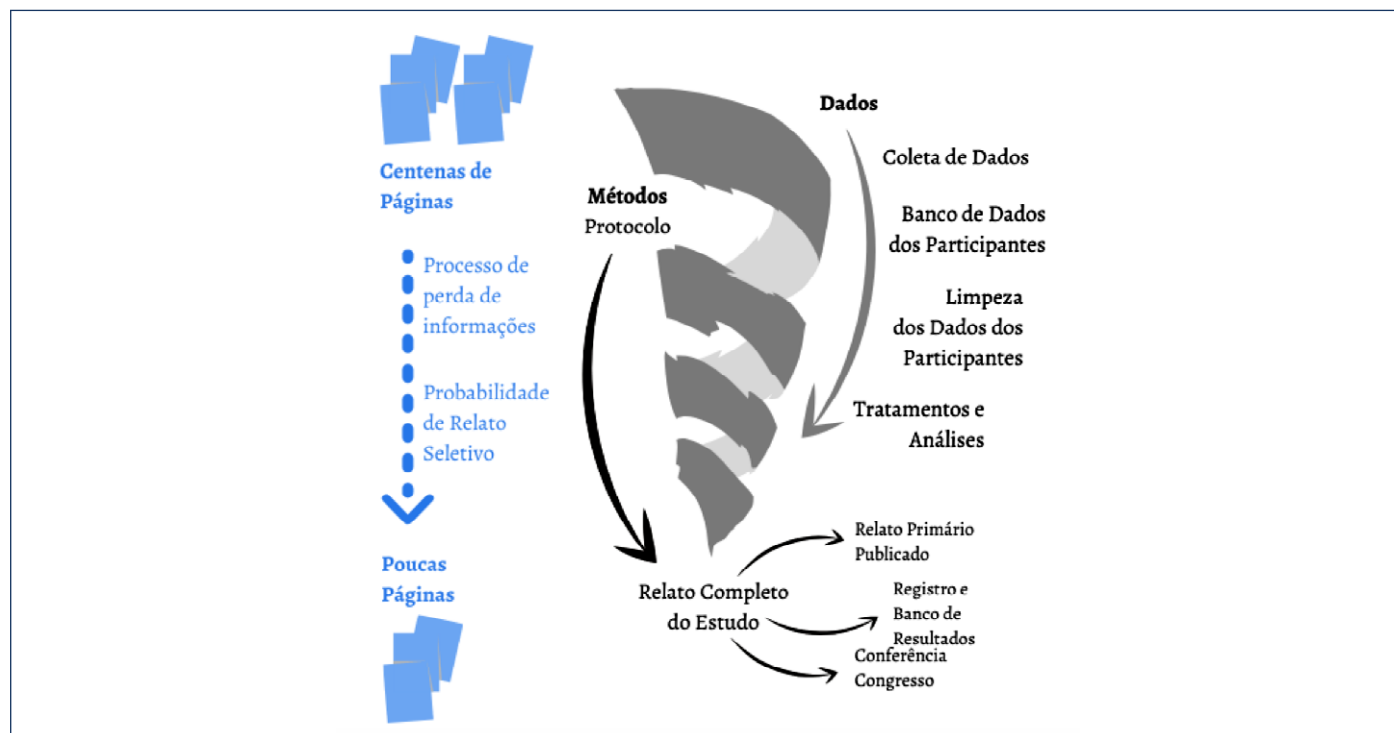


Figura 2 - Fluxo das informações. Os processos de perda e o relato seletivo. Adaptado de Chan et. al. (2004).

as evidências clínicas e, consequentemente, sobre o processo de tomada de decisão clínica. Um trabalho recente caracterizando o desenho, os desfechos e o relato de ECRs com intervenções invasivas cardiovasculares e sua associação com fontes de financiamento encontrou que mais da metade dos 216 ECRs analisados relatam apoio comercial, o que lhes conferem características peculiares, como desenhos multicêntricos, registro de protocolo mais frequente, tamanhos maiores de amostra, melhor arrolamento de pacientes, publicações em periódicos de maior impacto, e maior número de citações após a publicação. No entanto, estes estudos que receberam financiamento (parcial ou total) são significativamente mais propensos a relatar desfechos favoráveis a intervenção do financiador.³¹

Atentando para a qualidade em pesquisa e o papel do exercício, devemos considerar que projetos e programas de reabilitação que integrem a prática clínica à pesquisa bem estruturada podem se apresentar como uma boa solução para aumentar o valor e reduzir os desperdícios de tempo e dinheiro. No entanto, pesquisadores e gestores, precisam não só melhorar a eficiência do recrutamento e a retenção nos ECRs, mas dar atenção especial ao monitoramento dos dados de

pesquisa e ao compartilhamento dos seus desenhos e procedimentos que se esquivem da ineficiência, e que promovam a integração dos pacientes e médicos as pesquisas clínicas.³³ As preocupações com a qualidade das informações e como elas são utilizadas não se encerram no manuscrito final presente nos periódicos que os usuários finais consultam, mas permeiam todo o processo de documentação, desde o planejamento e registro do protocolo até o fluxo dos dados e informações ao longo do processo (Figura 2). Ao fim das contas, o manuscrito é apenas o resumo de uma pesquisa, sendo uma peça que precisa lastrear sua qualidade no detalhamento metodológico.

As medicações cardioprotetivas e as revascularizações agudas não são suficientes para reduzir a mortalidade, o que confere grande responsabilidade e importância às INFs dos programas de RCV, que removem os fatores de risco. As IBEs têm grande potencial de custo-efetividade para ganho de qualidade de vida e redução de desfechos duros,¹³ mas os gestores do sistema de saúde e os profissionais da saúde envolvidos nesse processo precisam ter em mãos pesquisas e evidências de qualidade suficiente para legitimar sua tomada de decisão. Assim, é imprescindível a melhora na qualidade dos relatos de

pesquisa, uma tarefa multifacetada, complexa, e que talvez demande uma mudança cultural no trato com a ciência. Dependerá de uma abordagem de correções em todos os estágios, da pré-submissão a pós-publicação, envolvendo *guidelines* de relato (e.g., CONSORT, PRISMA, STROBE, TIDieR) em vistas a transparência e reparações publicáveis (cartas, respostas rápidas, retratações).³⁴

Acreditamos que a metapesquisa dos estudos sobre a RCV é importante contribuinte para o aprimoramento da qualidade e a pertinente utilização clínica e prática da produção científica. Nesse sentido, os estudos futuros, além de elucidar com detalhes os diferentes tipos de intervenções, diminuindo a distância entre a pesquisa e a prática clínica, deveriam também avaliar e monitorar as práticas de transparência e reprodutibilidade. Nesse ínterim, deve ser considerada a padronização de auditorias para averiguar a qualidade dos dados, a

participação de todos os agentes envolvidos (incluindo o *feedback* dos pacientes), a identificação de métricas de qualidade para o *follow-up* de distintas intervenções, incluindo as baseadas em domicílio, e a padronização de dados (coleta e disponibilidade, correções de risco, valores alvo, e relatos).

Potencial Conflito de Interesse

Os autores declaram não haver potenciais conflitos de interesse.

Fontes de Financiamento

O presente estudo não teve fontes de financiamento externas.

Referências:

- Bansilal S, Castellano JM, Fuster V. Global Burden of CVD: Focus on Secondary Prevention of Cardiovascular Disease. *Int J Cardiol*. 2015; 201 (1): S1-7. [https://doi.org/10.1016/s0167-5273\(15\)31026-3](https://doi.org/10.1016/s0167-5273(15)31026-3).
- Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics - 2020 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*. 2020; 141: e139-e596. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000757>.
- Carvalho T, Milani M, Ferraz AS, Silveira AD, Herdy AH, Hossri CAC et al. Diretriz Brasileira de Reabilitação Cardiovascular - 2020. *Arq Bras Cardiol*. 2020; 114 (5): 943-87. <https://doi.org/10.36660/abc.20200407>.
- Mezzani A, Hamm LF, Jones AM, McBride PE, Moholdt T, Stone JA, et al. Aerobic Exercise Intensity Assessment and Prescription in Cardiac Rehabilitation: a Joint Position Statement of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation, the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Eur J Prev Cardiol*. 2013; 20 (3): 442-67. <https://doi.org/10.1177/2047487312460484>.
- Hambrecht R, Walther C, Möbius-Winkler S, Gielen S, Linke A, Conradi K, et al. Percutaneous Coronary Angioplasty Compared With Exercise Training in Patients With Stable Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2004; 109 (11): 1371-8. <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000121360.31954.1f>.
- Kataoka A, Scherrer-Crosbie M, Senior R, Gosselin G, Phaneuf D, Guzman G, et al. The Value of Core Lab Stress Echocardiography Interpretations: Observations from the ISCHEMIA Trial. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015; 13 (1): 47. <https://dx.doi.org/10.1186%2Fs12947-015-0043-2>.
- Contopoulos-Ioannidis DG, Alexiou GA, Gouvas TC, Ioannidis JPA. Life Cycle of Translational Research for Medical Interventions. *Science*. 2008; 321 (5894): 1298-9. <https://doi.org/10.1126/science.1160622>.
- Abell B, Glasziou P, Hoffmann T. Reporting and Replicating Trials of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015; 8 (2): 187-94. <https://doi.org/10.1161/circoutcomes.114.001381>.
- Macleod MR, Michie S, Roberts I, Dirnagl U, Chalmers I, Ioannidis JPA, et al. Biomedical Research: Increasing Value, Reducing Waste. *Lancet*. 2014; 383 (9912): 101-4. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62329-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62329-6).
- Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol*. 2015; 13 (10): 1-7. <https://dx.doi.org/10.1371%2Fjournal.pbio.1002264>.
- Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, Percie du Sert N, et al. A Manifesto for Reproducible Science. *Nat Hum Behav*. 2017; 1 (1): 0021.
- Nieuwlaet R, Schwalm J-D, Khatib R, Yusuf S. Why are We Failing to Implement Effective Therapies in Cardiovascular Disease? *Eur Heart J*. 2013; 34 (17): 1262-9. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs481>.
- Anderson L, Thompson DR, Oldridge N, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; (1): CD001800. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001800.pub3>.
- Hoffmann TC, Walker MF, Langhorne P, Eames S, Thomas E, Glasziou P. What's in a Name? The Challenge of Describing Interventions in Systematic Reviews: Analysis of a Random Sample of Reviews of Non-pharmacological Stroke Interventions. *BMJ Open*. 2015; 5 (11): e009051. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-009051>.
- van Halewijn G, Deckers J, Tay HY, van Domburg R, Kotseva K, Wood D. Lessons from Contemporary Trials of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017; 232: 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.125>.
- Hoffmann TC, Eructi C, Glasziou PP. Poor Description of Non-pharmacological Interventions: Analysis of Consecutive Sample of Randomised Trials. *BMJ*. 2013; 347(7924). <https://doi.org/10.1136/bmj.f3755>.
- Naudet F, Sakarovich C, Janiaud P, Cristea I, Fanelli D, Moher D, et al. Data Sharing and Reanalysis of Randomized Controlled Trials in Leading Biomedical Journals with a Full Data Sharing Policy: Survey of Studies Published in the BMJ and PLOS Medicine. *BMJ*. 2018; 360: k400. <https://doi.org/10.1136/bmj.k400>.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, et al. CONSORT 2010 Explanation and Elaboration: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomised Trials. *BMJ*. 2010; 340: c869. <https://doi.org/10.1136/bmj.c869>.
- Hoffmann TC, Glasziou PP, Boutron I, Milne R, Perera R, Moher D, et al. Better Reporting of Interventions: Template for Intervention Description and Replication (TIDieR) Checklist and Guide. *BMJ*. 2014; 348: g1687. <https://doi.org/10.1136/bmj.g1687>.
- Wooding S, Hanney S, Pollitt A, Buxton M, Grant J. Project Retrosight: Understanding the Returns from Cardiovascular and Stroke Research: The Policy Report. *Rand Heal Q*. 2011; 1 (1): 16.

21. Grant J, Buxton MJ. Economic Returns to Medical Research Funding. *BMJ Open*. 2018; 8 (9): e022131. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-022131>.
22. Glasziou P, Meats E, Heneghan C, Shepperd S. What is Missing from Descriptions of Treatment in Trials and Reviews? *BMJ*. 2008; 336 (7659): 1472-4. <https://doi.org/10.1136/bmj.39590.732037.47>.
23. Goodman SN, Fanelli D, Ioannidis JPA. What does Research Reproducibility Mean? *Sci Transl Med*. 2016; 8 (341): 341ps12. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaf5027>.
24. Hamra GB, Goldstein ND, Harper S. Resource Sharing to Improve Research Quality. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (15): 1-5. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012292>.
25. Mayo-Wilson E, Fusco N, Hong H, Li T, Canner JK, Dickersin K. Opportunities for Selective Reporting of Harms in Randomized Clinical Trials: Selection Criteria for non-Systematic Adverse Events. *Trials*. 2019; 20 (1): 1-11. <https://doi.org/10.1186/s13063-019-3581-3>.
26. Chan A-W, Song F, Vickers A, Jefferson T, Dickersin K, Gøtzsche PC, et al. Increasing Value and Reducing Waste: Addressing Inaccessible Research. *Lancet*. 2014; 383 (9913): 257-66. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62296-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62296-5).
27. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med*. 2010; 170 (14): 1191-201. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.207>.
28. Rahimi K, Bhala N, Kamphuisen P, Emberson J, Biere-Rafi S, Krane V, et al. Effect of Statins on Venous Thromboembolic Events: A Meta-analysis of Published and Unpublished Evidence from Randomised Controlled Trials. *PLoS Med*. 2012; 9(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001310>.
29. Redberg RF, Katz MH. Statins for Primary Prevention: The Debate Is Intense, but the Data Are Weak. *JAMA*. 2016; 316 (19): 1979-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15085>.
30. Ziai H, Zhang R, Chan A-W, Persaud N. Search for Unpublished Data by Systematic Reviewers: an Audit. *BMJ Open*. 2017; 7 (10): e017737. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-017737>.
31. Gaudino M, Hameed I, Rahouma M, Khan FM, Tam DY, Biondi-Zoccai G, et al. Characteristics of Contemporary Randomized Clinical Trials and Their Association With the Trial Funding Source in Invasive Cardiovascular Interventions. *JAMA Intern Med*. 2020; 180 (7): 993-1001. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.1670>.
32. Lambers Heerspink HJ, Dobre D, Hillege HL, Grobbee DE, de Zeeuw D. Does the European Clinical Trials Directive Really Improve Clinical Trial Approval Time? *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 66 (4): 546-50. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2008.03246.x>.
33. Al-Shahi Salman R, Beller E, Kagan J, Hemminki E, Phillips RS, Savulescu J, et al. Increasing Value and Reducing Waste in Biomedical Research Regulation and Management. *Lancet*. 2014; 383 (9912): 176-85. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62297-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62297-7).
34. Glasziou P, Altman DG, Bossuyt P, Boutron I, Clarke M, Julious S, et al. Reducing Waste from Incomplete or Unusable Reports of Biomedical Research. *Lancet*. 2014; 383 (9913): 267-76. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(13\)62228-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(13)62228-x).