

A “CRISE DE REPRODUTIBILIDADE” COMO AGENTE DE MUDANÇA DO PARADIGMA DA PESQUISA PRÉ-CLÍNICA

*THE "REPRODUCTIVITY CRISIS" AS A
CHANGE IN THE PRE-CLINICAL RESEARCH
PARADIGM.*

Marcel Vasconcellos¹

¹Professor de Pesquisa Experimental da
Faculdade de Medicina do Unifeso

RESUMO

Introdução: Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de US\$ 28 bilhões são gastos por ano em pesquisas não reproduzíveis. O custo para a indústria biofarmacêutica na reprodução e validação de novos fármacos em estudos acadêmicos, geram gastos que variam entre US\$ 500,000 a US\$ 2 milhões e cerca de 3 a 24 meses de trabalho. A baixa reprodutibilidade dos estudos pré-clínicos abala a confiança pública, os próprios pesquisadores, e agentes financiadores de instituições de pesquisa. Em 2016, 90% dos 1.576 cientistas entrevistados, concordaram que havia uma crise “leve” ou “significativa” na pesquisa pré-clínica. Setenta por cento dos respondentes afirmaram não ter conseguido reproduzir o experimento de outros cientistas, e 52% não conseguiram reproduzir seus próprios experimentos. Neste cenário, a Fundação John Arnold financiou uma bolsa fundadora para o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa (METRICS) na Universidade de Stanford, com objetivo de gerar evidências para o fortalecimento da pesquisa.

Objetivos: Proceder a uma análise crítica da “crise de reprodutibilidade”, quanto às suas origens, significado e desdobramentos.

Métodos: Realizou-se uma análise das publicações indexadas na base dados MEDLINE, nos últimos dez

anos, associando os seguintes descritores na língua inglesa: “*reproducibility crisis*”.

Resultados: Do total de 111 publicações, obtiveram-se 18 publicações, validadas pela correlação com o tema.

Conclusões: Embora os desafios para a ciência reprodutível sejam de natureza sistêmica e cultural, a atual “crise da reprodutibilidade” deve ser encarada como uma oportunidade de mudar o paradigma da pesquisa pré-clínica.

Descritores: Reprodutibilidade dos resultados; Diretrizes; Pesquisa médica translacional.

ABSTRACT

Background: In the United States, about \$ 28 billion is spent annually on non-reproducible research. The cost to the biopharmaceutical industry of the reproduction and validation of new drugs in academic studies generates expenditures ranging from \$ 500,000 to \$ 2 million and about 3 to 24 months of work. The low reproducibility of preclinical studies undermines public confidence, the researchers themselves, and funding agents of research institutions. By 2016, 90% of the 1,576 scientists interviewed agreed that there was a "mild" or "significant" crisis in preclinical research. Seventy percent of the respondents stated that they could not replicate the experiment of other scientists, and 52% failed to replicate their own experiments. In this scenario, the John Arnold Foundation funded a founding grant to the Meta-Research Innovation Center (METRICS) at Stanford University, to generate evidence for the strength of the research.

Aims: To carry out a critical analysis of the "crisis of reproducibility" as to its origins, meaning and unfolding.

Methods: An analysis of publications indexed in the MEDLINE database over the last 10 years was carried out, associating the following descriptors in English: "reproducibility crisis".

Results: Of the total of 111 publications, 18 publications were obtained, validated by correlation with the theme.

Conclusions: While the challenges to reproducible science are systemic and cultural in nature, the current "crisis of reproducibility" should be seen as an opportunity to change the paradigm of preclinical research.

Keywords: Reproducibility of results; Guidelines; Translational medical research.

INTRODUÇÃO

Nos Estados Unidos da América (EUA), US\$ 28 bilhões são gastos por ano em pesquisas não reproduzíveis. O custo para a indústria biofarmacêutica na reprodução e validação de novos medicamentos em estudos acadêmicos, geram gastos entre US\$ 500,000 a US\$ 2 milhões, e cerca de 3 a 24 meses de trabalho^{1,2}.

Abaixa reprodutibilidade na pesquisa pré-clínica, tem o potencial de abalar a confiança pública, os próprios pesquisadores e os financiadores de instituições de pesquisa³.

A noção de uma crise de reprodutibilidade científica se iniciou em 2005 a partir da publicação do artigo de Ioannidis, “Por que a maioria das descobertas de pesquisas publicadas é falsa”⁴.

A ampla repercussão do trabalho, levou Prinz e cols. (2011), a descobrirem que quase dois terços dos projetos de validação realizados na Bayer Health Care na Alemanha de 2007 a 2010, mostraram inconsistências nos resultados e que apenas 25% dos estudos pré-clínicos publicados poderiam ser validados⁵.

Em 2008, uma meta-análise identificou efeitos superestimados em modelos experimentais de acidente vascular encefálico, em estudos com baixo padrão de qualidade, sugerindo um potencial mais promissor aos fármacos testados⁶.

A baixa reprodutibilidade também é historicamente associada à má conduta científica. Embora em menor grau, cerca de 2% dos cientistas admitiram ter falsificado os estudos pelo menos uma vez e 14% admitiram conhecer pessoalmente alguém que o fez⁷.

Begley & Ellis (2012), pesquisadores da empresa de biotecnologia Amgen (Applied Molecular Genetics Inc.®, Thousand Oaks, Califórnia, EUA), após contatar os autores de 53 estudos pré-clínicos “de referência” em fármacos oncológicos, promoveram a discussão das discrepâncias encontradas replicando os experimentos sob a direção dos autores originais. Apenas seis (11%) dos estudos pré-clínicos foram reproduzidos com sucesso⁸.

Em 2013, um projeto de US\$ 2 milhões, financiado pela Fundação Laura e John Arnold (LJAF), em Houston, Texas, tinha como objetivo inicial reproduzir as principais descobertas em 50 artigos sobre o câncer publicados em revistas de alto impacto, determinando sua solidez. Após um início de muitas controvérsias, o projeto foi reduzido para 29 artigos por restrições orçamentárias.

A LJAF, também financiou com uma bolsa fundadora em 2014, o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS) na Universidade de Stanford, dirigido por John Ioannidis e Steven Goodman, com o objetivo de realizar auditorias da reprodutibilidade e qualidade da literatura científica, destacar problemas e identificar as melhores práticas na melhoria dos padrões em periódicos, sociedades profissionais e financiadores além do desenvolvimento de ferramentas para facilitar aos pesquisadores o pré-registro de seu trabalho e compartilhamento de dados⁹.

Em 2016, Baker, num estudo multicêntrico publicado na *Nature*, relatou que 90% dos 1.576 cientistas de 41 países entrevistados, concordaram que havia uma crise “leve” ou “significativa” na

pesquisa pré-clínica. Setenta por cento dos respondentes afirmaram não ter conseguido reproduzir o experimento de outros cientistas, e 52% não conseguiram reproduzir seus próprios experimentos³.

No ano seguinte, um “Manifesto para a ciência reproduzível”, reiterou que os desafios para a ciência reproduzível são sistêmicos e culturais, o que não significam que são inatingíveis. Os pesquisadores defenderam a adoção de medidas como a otimização dos métodos, reprodutibilidade, avaliação e incentivos na ciência¹⁰.

Considerando que os recursos materiais e humanos dispendidos não vêm obtendo o retorno esperado, torna-se necessário elevar os padrões atuais de qualidade e rigor científicos aplicados à pesquisa pré-clínica.

OBJETIVOS

Proceder a uma análise crítica da “crise de reprodutibilidade”, quanto às suas origens, significado e desdobramentos.

MÉTODOS

Realizou-se uma análise crítica das publicações indexadas na base dados MEDLINE, nos últimos dez anos, associando os seguintes descritores na língua inglesa: “*reproducibility crisis*” OR “*replication crisis*” OR “*replicability crisis*”.

RESULTADOS

Do total de 111 publicações, obtiveram-se 18 publicações, cujo resumo, ou acesso completo disponíveis, foram validados pela correlação com o tema.

DISCUSSÃO

Inicialmente vamos considerar que a “crise de reprodutibilidade” seja de fato contemporânea, e não apenas parte de um processo natural e autocorretivo da ciência, a qual se encarregaria de reconciliar com o tempo, os resultados conflitantes¹¹.

Contrapondo a assertiva, a ciência não parece possuir essa natureza autocorretiva, como demonstrada por Begley & Ellis, pesquisadores da Amgen Corporation, uma década após a publicação de 53 estudos pré-clínicos irreproduzíveis¹².

A correção advém de despesas que beiram a casa dos US\$ 2 milhões, e 24 meses de trabalho na reprodução e validação de candidatos a fármacos em estudos acadêmicos^{1,2}.

Fanelli (2018) aduziu que o pessimismo decorrente da crise, vem de um mal-entendido sobre o verdadeiro papel da reprodutibilidade na ciência¹³. Assim, a falha na replicação de um estudo representaria apenas o primeiro passo na investigação científica¹⁴. Ademais, acrescentou Fanelli, historicamente o declínio da qualidade da pesquisa científica sempre se repete, o que torna a narrativa de uma “crise de reprodutibilidade” empiricamente não-sustentada e até mesmo contraproducente¹³.

Mas, então como diferir a crise atual, de um processo contínuo e inerente à própria pesquisa científica? Sabemos que apenas algumas poucas décadas atrás, realizar uma pesquisa de tal porte, como a conduzida por Baker em 41 países com 1.576 cientistas, seria simplesmente unimaginável³.

Desse modo, na opinião do autor, não existe uma “crise de reprodutibilidade atual”, mas tão somente se tornaram evidentes os resultados de um modelo disfuncional de natureza sistêmica e cultural científico. O poder crescente das tecnologias de informação e comunicação, trouxeram apenas à superfície a dimensão desta realidade.

Independente das questões conceituais abordadas, uma questão central e prática, é: quais estudos devem então ser replicados e quais as estratégias de replicação mais eficientes?

Considerando que apenas no banco de dados do MEDLINE, a literatura biomédica possui mais de 26 milhões de citações, a forma como a reprodutibilidade deve ser medida é objeto de um crescente e atual debate entre metodologistas¹⁶.

França & Monserrat (2018), questionaram o fato de que se o primeiro estudo não foi confiável, o que tornaria sua reprodução mais confiável? Os autores alertaram sobre as expectativas irrealistas a respeito da replicação como prova final¹⁷.

No entanto, John Ionnidis reiterou que é preciso abordar os aspectos problemáticos das práticas científicas atuais, identificando soluções eficazes¹⁸.

No sentido construtivo, o Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS), tem por objetivo aumentar a eficiência coletiva da pesquisa publicada. A Meta-pesquisa é um empreendimento crescente e global, que se apresenta como disciplina científica em evolução, visando avaliar e melhorar as práticas da pesquisa. A educação e o treinamento de meta-pesquisadores em práticas de pesquisa rigorosas e reproduzíveis serão um componente crítico para a consecução desses objetivos¹⁵.

Por trás do cenário da baixa reprodutibilidade científica, se encontram o uso de métodos estatísticos inadequados, superestimativa e falta da real compreensão do valor-p, viés de publicação, falta de transparência, fraudes, descrições insuficientes dos métodos e variabilidade das condições e protocolos entre laboratórios. Acresce o fato, a pressão por publicar, o baixo investimento na pesquisa básica e a má remuneração de cientistas e bolsistas de programas de pós-graduação, além da cultura dos “resultados positivos”.

Longe dos debates estéreis da existência ou não de uma “crise de reprodutibilidade”, ou de quando a mesma começou, o fortalecimento da credibilidade da pesquisa básica e acadêmica é o melhor caminho pelo qual cientistas, editores, financiadores e revisores, precisam estar comprometidos.

CONCLUSÕES

Embora os desafios para a ciência reproduzível sejam de natureza sistêmica e cultural, projetos como o do Centro de Inovação de Meta-Pesquisa em Stanford (METRICS), tem o potencial de contribuir para a necessária mudança qualitativa da pesquisa básica. Dessa forma, a “crise da reprodutibilidade”

deve ser encarada como uma excelente oportunidade de mudar o paradigma atual da pesquisa pré-clínica.

REFERÊNCIAS

1. Freedman LP, Cockburn IM, Simcoe TS. The economics of reproducibility in preclinical research. *PLoS Biol*; 13(6): e1002165. 2015.
2. Pedro-Roig L, Emmerich CH. The reproducibility crisis in preclinical research – lessons to learn from clinical research. *Medical Writing*; 26(4): 28-32. 2017.
3. Baker M. 1,500 scientists lift the lid on reproducibility. *Nature News*; 533: 452–454. 2016.
4. Ioannidis JPA. Why Most Published Research Findings Are False. *PLoS Med*; 2(8): e124. 2005.
5. Prinz F, Schlange T, Asadullah K. Believe it or not: How much can we rely on published data on potential drug targets? *Nat Rev Drug Discov*; 10: 712. 2011.
6. Macleod MR, van der Worp HB, Sena ES, Howells DW, Dirnagl U, Donnan GA. Evidence for the efficacy of NXY-059 in experimental focal cerebral ischaemia is confounded by study quality. *Stroke*; 39(10): 2824–2829. 2008.
7. Fanelli D. How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLoS One*; 4(5): e5738. 2009.
8. Begley CG, Ellis LM. Drug development: Raise standards for preclinical cancer research. *Nature*; 483:531–533. 2012.
9. Baker M, Dolgin E. Cancer reproducibility project releases first results. *Nature* 541: 269–270. 2017.
10. Munafò MR, Nosek BA, Bishop DVM, Button KS, Chambers CD, du Sert NP, Simonsohn U, Wagenmakers E-J, Ware JJ, Ioannidis JPA. A manifesto for reproducible science. *Nature Human Behaviour*; 1(0021).2017.
11. Redish AD, Kummerfeld E, Morris RL, Love AC. Opinion: Reproducibility failures are essential to scientific inquiry. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 115 (20): 5042-5046. 2018.
12. Pashler H, Harris CR. Is the Replicability Crisis Overblown? Three Arguments Examined. *Perspectives on Psychological Science*, 7(6), 531–536. 2012.
13. Fanelli D. Opinion: Is science really facing a reproducibility crisis, and do we need it to? *Proc Natl Acad Sci USA*; 115: 2628–2631. 2018.
14. Mullane K, Williams M. Enhancing reproducibility: Failures from reproducibility initiatives underline core challenges. *Biochem Pharmacol*; 138:7–18. 2017.
15. Ioannidis JPA, Fanelli D, Dunne DD, Goodman SN. Meta-research: Evaluation and Improvement of Research Methods and Practices. *PLoS Biol*; 13(10): e1002264. 2015.
16. Smaldino PE, McElreath R. The natural selection of bad science. *R. Soc. Open Sci.*; 3: 160384. 2016.
17. França TF, Monserrat JM. Reproducibility crisis in science or unrealistic expectations? *EMBO Rep*. 2018; 19(6): e46008.
18. Ioannidis, J. Why science is not necessarily selfcorrecting. *Perspect. Psychol Sci* 7: 645–654. 2012.