

NATHALIA VILELA SOUZA

**Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados
sobre tratamento periodontal não cirúrgico**

São Paulo

2021

NATHALIA VILELA SOUZA

**Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados
sobre tratamento periodontal não cirúrgico**

Versão Original

Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas para obter o título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Periodontia

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti

São Paulo

2021

Catálogo da Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Souza, Nathalia Vilela.

Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados sobre tratamento periodontal não cirúrgico / Nathalia Vilela Souza; orientador Cláudio Mendes Pannuti -- São Paulo, 2021.

86 p. : fig., tab. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Periodontia. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão original.

1. Viés de relato. 2. Relato seletivo de desfecho. 3. Tratamento periodontal não cirúrgico. 4. Ensaio clínico randomizado. I. Pannuti, Cláudio Mendes. II. Título.

Souza NV. Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados sobre tratamento periodontal não cirúrgico. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: / /2021

Banca Examinadora

Prof^a. Dr^a. Daniela Prócida Raggio

Instituição: Universidade de São Paulo. Julgamento: _____

Prof. Dr. Juliano Cavagni

Instituição: Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Julgamento: _____

Prof^a. Dr^a. Magda Feres Figueiredo

Instituição: Universidade Guarulhos. Julgamento: _____

Este trabalho é dedicado primeiramente a **Deus**, que me guia constantemente e ilumina todos os meus passos.

Dedico também a minha mãe **Maria de Lourdes** (*in memoriam*), que sempre foi minha grande incentivadora, lar e porto seguro.

Ao meu pai, **Antonio**, que nunca mediu esforços para me apoiar e sempre esteve presente, mesmo que à distância, com palavras de carinho e afeto.

À minha irmã, **Camila**, por sua amizade, amor e escuta diária, e por ter me dado o presente mais lindo, meu afilhado **Noah**.

Ao **John**, meu companheiro que me apoiou em toda essa trajetória, me dando força e me fazendo sorrir.

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu orientador, **Prof. Dr. Cláudio Mendes Pannuti**, pela oportunidade de ser sua aluna, e por em meados de 2017 ter confiado em meu trabalho me aceitando como aluna de iniciação científica. Bons mestres se mostram com exemplos, e sua vida e ações são verdadeiros exemplos a serem seguidos.

Agradeço a **Alessandra Nicolini** que foi minha parceira no desenvolvimento deste trabalho, e que o fez com muita dedicação e esforço, muito obrigada! Você foi parte essencial neste projeto.

Agradeço ao **Daniel Sendyk** por ter me orientado desde o início a como conduzir um projeto como esse.

Agradeço ao **Prof. Dr. Juliano Cavagni** por toda a ajuda e orientação na condução dessa pesquisa.

Agradeço ao grupo de pesquisa **ESCAPE 03**, em especial **Isabella N. R. dos Reis** por toda a ajuda inclusive no desenvolvimento deste trabalho. À **Lígia Ustulin, Vanessa C. Maruí, Katia F. Nery, Gabriel Echevarria, Marcelo Isidoro**, aos alunos de iniciação **João, Luciana, Bárbara, Thomas, Carlos e Luisa** por serem um grupo de pesquisa tão unido e disposto.

Agradeço a minha dupla de especialização, pós-graduação e de vida, **Yasmin T. das Graças**, que esteve comigo em toda essa trajetória, me apoiando e incentivando.

Agradeço a todos os meus colegas de pós-graduação, em especial **Aldrin, Catarina, Guilherme Castro, Guilherme Costa, Mohamed, Jonathan, Nayara, Lilian, Danilo e Emerson**, por todos os momentos compartilhados.

Agradeço a todos os professores da pós-graduação em Periodontia, por compartilhar conhecimento, e me fazer crescer no âmbito acadêmico e profissional: **Profª Drª. Cristina Cunha Villar, Profª Drª. Marinella Holzhausen Caldeira, Profº. Dr. Giorgio de Michelli, Profª. Drª. Luciana Saraiva, Profº. Dr. Giuseppe Romito, Profº Dr. João Batista Cesar Neto, Profº Dr. Luiz Lima, Profª Drª. Marina Conde e Profº Dr. Marco Antonio P. Georgetti.**

A **Marília**, secretária do departamento de periodontia, por ser sempre prestativa e me auxiliar em inúmeras questões.

À **banca avaliadora**, agradeço pela disponibilidade em avaliar e contribuir para a melhoria de meu trabalho.

À minha **família**, agradeço por me incentivarem e me darem forças sempre.

Agradeço ao **John**, meu companheiro por todo apoio dado ao longo dessa trajetória.

À **Mayumi**, por toda amizade, conselhos e conversas ao longo de todo processo.

Agradeço as minhas amigas **Ana Elisa, Letícia Martins, Ketuly Cestari, Maria Macário, Mayra Baracho e Ananda Schroeter** por estarem presentes nessa jornada mesmo que indiretamente, desde a graduação.

Por fim, agradeço à **Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo**, por ser desde 2013, a extensão de minha casa.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

RESUMO

Souza NV. Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados sobre tratamento periodontal não cirúrgico [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Original.

O relato seletivo de desfecho (RSD) é um tipo de viés de relato, e ocorre quando um desfecho primário de um protocolo de estudo é alterado ou omitido, quando um novo desfecho é introduzido na publicação, ou quando há alteração do *time point* que foi pré-especificado no protocolo. RSD pode subestimar ou superestimar o efeito de uma terapia. Por isso, pode distorcer os resultados de revisões sistemáticas e alterar a percepção do público e comunidade científica sobre a eficácia de intervenções. O tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC) é uma das terapias mais investigadas na periodontia. Até o momento, não há na literatura informações sobre a prevalência de RSD em estudos de TPNC. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a presença de RSD em publicações de ensaios clínicos randomizados (ECRs) de TPNC, além de verificar os fatores associados. A busca e seleção dos protocolos dos estudos sobre TPNC foi realizada na plataforma ClinicalTrials.gov. As respectivas publicações foram identificadas e a extração de dados e análise de possíveis discrepâncias entre protocolo e publicações foi realizada. O risco de viés dos estudos incluídos foi avaliado de acordo com a ferramenta RoB2. Foram incluídos 141 estudos (170 publicações). RSD esteve presente em 49,6% das publicações, e em 27,7% delas não foi possível identificar se houve RSD uma vez que o desfecho primário não foi relatado adequadamente na publicação ou no registro. RSD esteve associado com significância estatística ($p < 0.001$) e com mais de uma publicação referente ao mesmo protocolo ($p < 0.05$). Além disso, a especificação do desfecho primário e o risco de viés de cada estudo foram avaliados. Dos 180 desfechos primários avaliados nas publicações, apenas 37,2% estavam completamente definidos, com informações de domínio, medida específica, métrica específica e *time point* adequadamente determinadas. Dos 141 estudos, a maioria (58,1%) apresentou alto risco de viés. Em contrapartida, apenas um estudo (0,7%) foi classificado com baixo risco de viés. O risco de viés foi caracterizado por algumas preocupações em 41,1% dos casos. O presente estudo identificou alta prevalência de RSD em ECRs sobre TPNC,

evidenciando a necessidade de relatar resultados de ensaios clínicos de modo mais detalhado e transparente.

Palavras-chave: Viés de relato. Relato seletivo de desfecho. Tratamento periodontal não cirúrgico. Ensaio clínico randomizado.

ABSTRACT

Souza NV. Prevalence of selective outcome reporting in randomized controlled trials of non-surgical periodontal treatment [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2021. Versão Original.

Selective outcome reporting (SOR) is a type of reporting bias. It occurs when the study protocol's primary outcome is changed or omitted, a new outcome is introduced in the publication, or when a *time point* that was pre-specified in the protocol is changed. SOR may underestimate or overestimate the effect of therapy. For this reason, it can distort the results of systematic reviews and change the perception of the public and the scientific community about the effectiveness of interventions. Non-surgical periodontal treatment (NSPT) is one of the most investigated therapies in Periodontology. To date, there is no information on the prevalence of SOR in NSPT studies. Thus, this study aimed to evaluate the presence of SOR in publications of randomized trials (RCTs) of NSPT, in addition to verifying the associated factors. We carried out the search and selection of study protocols of NSPT on the ClinicalTrials.gov platform. After identifying the publications, we extracted data and analyzed possible discrepancies between protocols and publications. Risk of bias of the included studies was assessed according to the RoB2 tool. One hundred forty-one studies (170 publications) were included. SOR was present in 49.6% of studies. SOR was unclear in 27.7% of the studies, since the primary outcome was not reported on the publication or in the registry. SOR was associated with statistical significance ($p < 0.001$) and with more than one publication related to the same protocol ($p < 0.05$). In addition, we assessed the specification of the primary outcome in each study. Of the 180 primary outcomes in the publications, only 37.2% were adequately defined, with domain, specific measure, specific metric, and *time point* adequately specified. Most of the included studies (58.1%) presented high risk of bias. In contrast, only one study (0.7%) was classified with low risk of bias. Risk of bias was considered with some concerns in 41.1% of studies. The present study identified a high prevalence of SOR in RCTs over NSPT, which demonstrates the need to report results of clinical trials more straightforwardly and transparently.

Keywords: Reporting bias. Selective outcome reporting. Non-surgical periodontal treatment. Randomized clinical trial.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 2.1 - Tipos de vieses de relato.....	25
Figura 2.1 - Exemplos de possíveis desfechos dentro de um mesmo domínio.....	29
Figura 5.1 - Fluxograma dos estudos incluídos.....	44
Figura 5.2 - Risco de viés em porcentagem.....	52

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características dos protocolos dos estudos incluídos.....	45
Tabela 5.2 - Características das publicações dos estudos incluídos	46
Tabela 5.3 - Distribuição dos desfechos primários de acordo com o nível de definição no protocolo	48
Tabela 5.4 - Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho no protocolo em cinco níveis.....	49
Tabela 5.5 - Distribuição dos desfechos primários de acordo com o nível de definição na publicação.	49
Tabela 5.6 - Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho na publicação em cinco níveis.....	50
Tabela 5.7 - Distribuição do risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com os cinco domínios preconizados pela ferramenta RoB2.....	52
Tabela 5.8 - Discrepâncias identificadas entre protocolo e publicação.....	53
Tabela 5.9 - Frequência de RSD de acordo com o adjunto e/ou intervenção realizada.....	55
Tabela 5.10 - Outras discrepâncias entre protocolo e publicação.....	56
Tabela 5.11 Associação entre relato seletivo de desfecho (RSD) e característica dos estudos.....	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CONSORT	CONsolidated Standards Of Reporting Trials
ECR	ensaio clínico randomizado
HbA1c	hemoglobina glicada
ICMJE	Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas
ICTRP	Plataforma Internacional de Registro de Ensaio Clínicos
IQQ	intervalo interquartil
Mm	milímetro
NCI	nível clínico de inserção
PBE	prática baseada em evidências
PCR	proteína C reativa
PCS	profundidade clínica de sondagem
PDT	terapia fotodinâmica
RACR	raspagem e alisamento coronorradicular
RSD	relato seletivo de desfecho
SS	sangramento à sondagem
TPNC	tratamento periodontal não cirúrgico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
3	PROPOSIÇÃO	33
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	35
5	RESULTADOS	43
6	DISCUSSÃO	59
7	CONCLUSÃO.....	65
	REFERÊNCIAS	67
	APÊNDICE A.....	73
	APÊNDICE B.....	79
	APÊNDICE C.....	81

1 INTRODUÇÃO

A prática baseada em evidências (PBE) consiste na tomada de decisões sobre assistência à saúde pautada na integração da experiência clínica, valores do paciente e a melhor evidência científica disponível (Sackett et al., 1996; Chiappelli, 2019). Historicamente, a periodontia é reconhecida por utilizar a PBE durante o processo de tomada de decisões. Ainda na década de 90, o Workshop Mundial de Periodontia organizado pela Academia Americana de Periodontia já trazia elementos da prática baseada em evidências voltadas para a saúde bucal (Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics, 1996). Em 2002, o Workshop Europeu de Periodontia tornou-se o primeiro workshop internacional em Odontologia que utilizou revisões sistemáticas para estruturar o consenso (Needleman et al., 2005).

Cada tipo de estudo é mais adequado para responder uma determinada questão de pesquisa e dar suporte à PBE (Needleman et al., 2005). Nessa perspectiva, o ensaio clínico randomizado (ECR) é o estudo primário que oferece o mais alto nível de evidência científica para responder questões referentes à eficácia de intervenções clínicas (Howick et al., 2011).

Todavia, a validade da evidência pode ser ameaçada quando vieses são introduzidos no planejamento, condução e relato de ensaios clínicos (Hinton et al., 2015; Papageorgiou et al., 2015). Um tipo de viés que pode ser introduzido em publicações de ensaios clínicos é o relato seletivo de desfecho (RSD) (Chan et al., 2004). O RSD ocorre quando o desfecho primário de um protocolo de estudo é alterado ou omitido, quando um novo desfecho é introduzido, ou ainda quando o *time point* do desfecho primário é modificado na publicação final (Chan et al., 2004); Mathieu et al., 2009). O relato seletivo de desfechos significativos afeta diretamente a PBE, podendo distorcer o efeito real das intervenções, interferindo na tomada de decisões clínicas e nas políticas de saúde pública (Chan et al., 2004). Além disso, pode superestimar o efeito de um tratamento em metanálises de revisões sistemáticas (Kirkham et al., 2010, 2018). Por esses motivos, é importante identificar a prevalência de RSD em ECRs, bem como os fatores que levam autores a introduzir RSD em suas publicações.

Um estudo anterior de nosso grupo identificou RSD em 41% das publicações sobre recobrimento radicular (Sendyk et al., 2021). No entanto, até o presente

momento, não há informações sobre a prevalência de RSD em ensaios clínicos de tratamento periodontal não cirúrgico (TPNC). Portanto, este estudo teve por objetivo avaliar a prevalência e fatores preditores de RSD em ECRs sobre TPNC. Realizar essa avaliação contribuirá para salientar a necessidade de divulgar os resultados de ensaios clínicos com maior transparência, levando informação clara para cirurgiões-dentistas e para a sociedade em geral, fortalecendo a prática baseada em evidências em Periodontia.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Ensaios clínicos randomizados na hierarquia da evidência científica

O ECR é considerado o padrão ouro para verificar a eficácia de intervenções diagnósticas, preventivas ou terapêuticas (Friedman et al., 2015; Hariton; Locascio, 2018). Quando são planejados e conduzidos de maneira apropriada, os ECRs proporcionam o mais alto nível de evidência, dentro de uma hierarquia de estudos primários, que pode variar de acordo com a questão de pesquisa a ser respondida (Needleman et al., 2005). Em contrapartida, quando são inadequadamente conduzidos, analisados e/ou relatados, podem confundir e contribuir para a interpretação equivocada sobre a eficácia de intervenções, e levar a conclusões errôneas de revisões sistemáticas e meta-análises (Friedman et al., 2015; Al Mutairi; Muzammil, 2020).

2.1.1 Ensaios clínicos randomizados na periodontia

Um estudo transversal avaliou a qualidade dos ECRs publicados entre 2015 e 2018 na área de periodontia, e revelou que um grande número de ECRs incluídos não relatou adequadamente muitos itens do *checklist* CONSORT (Al Mutairi; Muzammil, 2020). Esses achados corroboram os resultados de uma revisão sistemática de Montenegro et al. (2002) que demonstrou a necessidade de melhorar a qualidade do relato de ECRs de periodontia, adotando as diretrizes CONSORT, uma vez que o relato inadequado pode impactar no tamanho do efeito do tratamento estudado.

No que diz respeito ao risco de viés dos ECRs de periodontia, observou-se alto risco de viés, em ao menos um domínio, em 39% dos estudos incluídos em uma revisão sistemática que compreendeu estudos publicados entre Janeiro de 2018 e Março de 2020, e risco de viés incerto em 38,1% dos casos (Alshamsi et al., 2021).

Esses dados evidenciam a necessidade de melhorar a qualidade do relato dos ECRs, seguindo as diretrizes CONSORT, sendo essa uma responsabilidade tanto dos investigadores, como dos revisores e editores de periódicos (Alshamsi et al., 2021; Al Mutairi; Muzammil, 2020).

2.2 Viés de relato

Viés ou erro sistemático refere-se a qualquer desvio na coleta, análise, interpretação, relato, publicação ou revisão dos dados que podem resultar na subestimação ou superestimação do verdadeiro efeito da intervenção realizada, e a conclusões diferentes da realidade (Porta et al., 2014).

De acordo com Boutron et al. (2020) o viés deve ser considerado em dois momentos:

a) nos resultados de estudos individuais incluídos em uma revisão sistemática, pois as conclusões obtidas provêm dos resultados dos estudos incluídos. Logo, se os resultados forem tendenciosos, as conclusões poderão ser enganosas;

b) no resultado da metanálise dos estudos incluídos, uma vez que esse resultado pode ser afetado tanto por vieses nos estudos incluídos, como também por vieses decorrentes da ausência de estudos que deveriam ter sido incluídos na síntese. A ausência desses estudos é denominada “viés de relato”.

O viés de relato é composto por outros tipos de vieses conforme mostrado resumidamente na Quadro 2.1. Nessa revisão, daremos enfoque maior para o viés de publicação e o relato seletivo de desfecho, que serão descritos nos tópicos 2.2.1 e 2.2.2 respectivamente.

Quadro 2.1 - Tipos de vieses de relato

Tipo de viés de relato	Definição
Viés de publicação	A publicação ou não publicação dos resultados das pesquisas estão relacionados à natureza e direção dos achados.
Viés de atraso (“time lag bias”)	A publicação rápida ou demorada dos resultados das pesquisas se relaciona com a natureza e direção dos achados.
Viés de múltiplas publicações	Uma única ou múltipla publicação dos resultados de uma pesquisa depende da natureza e da direção dos achados.
Viés de localização	A publicação dos resultados das pesquisas em periódicos com diferentes facilidades de acesso ou níveis de indexação em bases de dados podem estar relacionados à natureza e a direção dos resultados.
Viés de citação	A citação ou não citação dos resultados de uma pesquisa depende da natureza e da direção dos achados.
Viés de linguagem	A publicação dos resultados da pesquisa em um idioma específico pode depender da natureza e da direção dos resultados.
Viés de relato seletivo de desfecho	O relato seletivo de alguns desfechos, mas não de outros, pode estar relacionado à natureza e direção dos achados.

Fonte: adaptado de Boutron et al. (2020)

2.2.1 Viés de publicação

O viés de publicação consiste na tendência de se publicar estudos com base na direção ou força de seus achados, de forma que os resultados publicados possam ser distintos da realidade (Dickersin; Min, 1993). Em 1993 essa questão já era

discutida por Dickersin e Min, que observaram uma associação positiva entre resultados significativos de ECRs e sua publicação. Esses achados foram corroborados por outros autores que mostraram que resultados estatisticamente significativos têm maior probabilidade de serem publicados do que resultados não significativos (Chan et al., 2004; Dwan et al., 2013; Zhang et al., 2017). Desde aquela época, Dickersin e Min (1993) defendiam que o desenvolvimento de um sistema de registro de ECR seria necessário para minimizar esse problema. Atualmente existem bases de dados que possuem essa função, como a plataforma *Clinical Trials.gov*, que está descrita no item 2.3. No entanto, o viés de publicação ainda é um problema persistente, onde a não publicação de resultados estatisticamente significativos ou que não são considerados positivos podem comprometer toda a avaliação de uma área terapêutica (Devito; Goldacre, 2019).

2.2.2 Viés de relato seletivo de desfecho

O RSD ocorre quando o desfecho primário de um protocolo de estudo é alterado ou omitido, quando um novo desfecho é introduzido ou ainda quando o *time point* do desfecho primário é modificado na publicação final (Chan et al., 2004; Mathieu et al., 2009).

O RSD tem sido estudado em diversas áreas da Medicina, com prevalências variadas: 30% em ensaios clínicos sobre tratamento de carcinoma hepatocelular (Grégory et al., 2020), 49% em revistas de hematologia (Wayant et al., 2017), 49% em ensaios clínicos cirúrgicos (Hannink et al., 2013) e 95% em estudos que avaliaram o tratamento de eczema (Nankervis et al., 2012). Uma revisão sistemática (Li G et al., 2018) relatou que dependendo da área médica essa taxa pode variar de 14% a 95%.

Há evidência de que RSD pode favorecer resultados significativos (Chan et al., 2004; Mathieu et al., 2009; Jones; Platts-Mills, 2012; Wayant et al., 2017; Zhang et al., 2017; Aggarwal; Oremus, 2019). De acordo com Chan et al. (2004), isso acontece quando autores:

- a) promovem desfechos secundários de protocolos para primários na publicação quando observam um resultado significativo;
- b) rebaixam desfechos primários do protocolo para secundários na publicação, quando o resultado não é significativo;

- c) introduzem um novo desfecho primário na publicação quando o resultado é significativo;
- d) omitem na publicação um desfecho primário do protocolo quando o resultado não é significativo
- e) alteram ou introduzem um novo *time point* na publicação quando o resultado é significativo (Mathieu et al., 2009).

A prática do RSD pode levar em última instância, a superestimação do efeito de um tratamento interferindo na prática clínica e nas políticas de saúde pública (Chan et al., 2004; Kirkham et al., 2010, 2018).

2.3 Registro de estudos

Como dito anteriormente, algumas iniciativas foram introduzidas a fim de evitar o viés de relato. Uma delas foi a plataforma Clinical Trials.gov, que em 2000 foi disponibilizada ao público, a fim de garantir consistência e transparência no relato de estudos randomizados. Em 2005, o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) introduziu uma política que tornava o registro de ensaios clínicos em um registro público uma exigência para publicação em periódicos da área (De Angelis et al., 2004). Segundo o ICMJE, é recomendado que os investigadores pré-especifiquem todos os desfechos e seus *time points* antes da inclusão do primeiro participante da pesquisa. Essa política foi responsável por aumentar de maneira significativa o número de ensaios registrados, partindo de 5.600 em 2000 para 372.291 em março de 2021 (U.S. National Library of Medicine, 2021). Em teoria, o registro de um estudo deve proporcionar uma redução no risco de RSD, uma vez que ensaios clínicos que são registrados possuem menor probabilidade de apresentar resultados significativos do que estudos não registrados (Kaplan; Irvin, 2015). Além disso, aqueles que são registrados de maneira prospectiva, ou seja, antes da inclusão do primeiro paciente, apresentam menor risco de publicar seus resultados de maneira seletiva (Farquhar et al., 2017). No entanto, a divulgação seletiva de resultados ainda é recorrente na literatura. Em ensaios clínicos, grandes discrepâncias ainda estão sendo relatadas entre o desfecho que foi registrado no protocolo e o que foi publicado (Fleming et al., 2015; Jones et al., 2015; Weston et al., 2016; Zhang et al., 2017; Aggarwal; Oremus, 2019).

2.4 A especificação completa do desfecho e a multiplicidade

Desfechos são variáveis monitoradas durante um ensaio clínico, com objetivo de documentar o efeito de uma intervenção sobre a saúde de uma determinada população. Alguns exemplos de desfechos utilizados em Odontologia são: sobrevida de restaurações, redução da profundidade de sondagem da bolsa periodontal, alívio de dor mensurado com escala analógica visual e perda de implantes.

Os desfechos podem ser categorizados em primários e secundários. O desfecho primário é a medida mais importante de um estudo clínico. É utilizado para avaliar o efeito de uma intervenção ou tratamento, sendo a variável mais relevante para responder à pergunta da pesquisa (Ferreira; Patino, 2017; U.S. National Library of Medicine, 2021). Por sua vez, os desfechos secundários são resultados adicionais que auxiliam na interpretação dos resultados dos desfechos primários, podendo fornecer resultados preliminares para estudos maiores (Ferreira; Patino, 2017). Por exemplo, alguns estudos em Periodontia utilizam ganho clínico de inserção como desfecho primário, e redução da profundidade de sondagem, sangramento à sondagem, retração gengival e índice de placa como desfechos secundários (Pannuti et al., 2020). A maioria das plataformas de registros de ECR, como Clinical Trials.gov, permitem a inclusão de mais de um desfecho primário. No entanto, o uso de muitos desfechos aumenta a probabilidade de erro tipo I, ou seja: a chance de encontrar um resultado significativo apenas pelo acaso (Dmitrienko; D'Agostino, 2018). Tal erro pode levar à conclusão errada de que um tratamento é eficaz, quando na verdade não é (Goodman et al., 2016; Li T et al., 2018). Nesse contexto, deve-se notar que o CONSORT aconselha os autores a incluir apenas um desfecho, a fim de evitar problemas com multiplicidade.

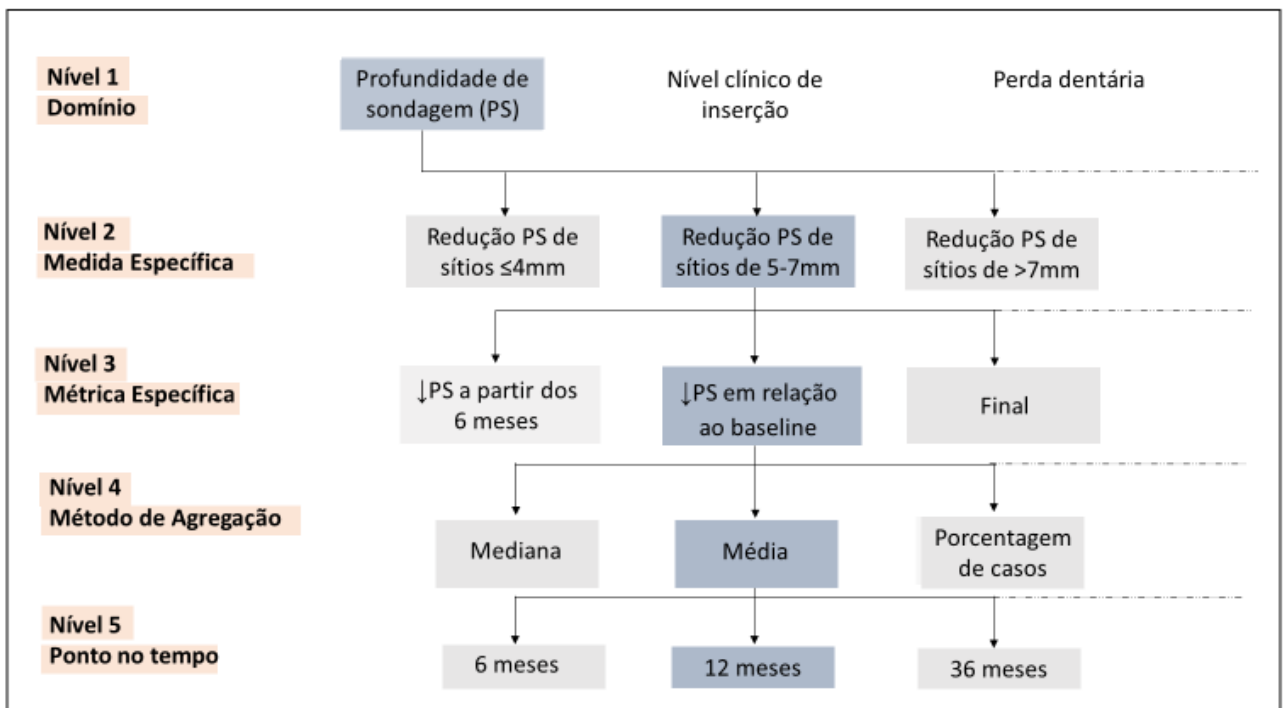
Existem diferentes níveis de especificação de um desfecho. Um desfecho é considerado completamente especificado quando é descrito em seus cinco níveis, contendo os seguintes elementos (Zarin et al., 2011):

- (a) domínio (por exemplo, profundidade de sondagem);
- (b) medida específica (ex. profundidade de sondagem de sítios de 5 a 7mm);
- (c) métrica específica (ex. redução na profundidade de sondagem em relação ao baseline);
- (d) método de agregação (ex. média);

(e) avaliação em um ponto do tempo (*time point*) (ex. alterações avaliadas após 12 meses).

A descrição completa do desfecho exemplificado acima seria: média da redução da profundidade de sondagem de sítios de 5 a 7mm, em relação ao baseline, após 12 meses (Figura 2.1).

Figura 2.1 - Exemplos de possíveis desfechos dentro de um mesmo domínio



Fonte: a autora.

A especificação incompleta de um desfecho pode comprometer a transparência da divulgação dos resultados dos ensaios clínicos (Zarin et al., 2011). Desfechos que são pré-especificados no protocolo de maneira incompleta e/ou incompletamente especificados na publicação, criam oportunidades para que os autores escolham determinadas medidas, métricas e pontos do tempo que foram estatisticamente significativos. Esse tipo de falácia é denominado *cherry-picking*, também chamada de evidência suprimida, supressão de evidências ou evidência incompleta (Mayo-Wilson et al., 2017).

Dessa forma, o registro dos protocolos por si só não é suficiente para evitar o RSD. Para fornecer maior transparência, é indicado que o protocolo seja preenchido

corretamente, definindo os desfechos de maneira completa e reportando eventuais alterações realizadas ao longo do estudo na publicação.

2.5 A terapia periodontal não-cirúrgica e o relato seletivo de desfecho

Dentro da periodontia, um dos assuntos mais investigados é a terapia periodontal não cirúrgica (TPNC), que consiste em procedimentos de raspagem e alisamento coronorradicular (RACR), aliados à remoção de fatores locais, orientação de higiene bucal e ao controle de placa supragengival realizada pelo paciente (Krishna; De Stefano, 2016; Graziani et al., 2017). Há uma vasta gama de estudos investigando assuntos relacionados a TPNC. Diversas terapias vêm sendo testadas, e uma série de adjuntos são empregados durante ou após a terapia de RACR. Alguns exemplos de adjuntos são: administração de antibióticos sistêmicos ou locais (Jepsen; Jepsen, 2016), géis de aplicação subgengivais (Zhao et al., 2020), terapia fotodinâmica (Chambrone et al., 2018), utilização de enxaguatórios (García-Gargallo et al., 2017), dentre outros. No entanto, pouco se sabe sobre como os desfechos nos ECRs de TPNC são planejados, avaliados e relatados, e se há um relato seletivo deles.

Na realização de um ECR que tem como objetivo o tratamento periodontal não cirúrgico, diversas abordagens podem ser empregadas na coleta dos resultados. Os desfechos podem ter seus domínios baseados em parâmetros clínicos, como profundidade clínica de sondagem e nível clínico de inserção; imunológicos, avaliando uma citocina inflamatória específica; microbiológicos, a partir da coleta de microrganismos como *P. gingivalis*, por exemplo; além de desfechos centrados no paciente como qualidade de vida, dor pós-operatória, dentre outros. Desta forma, quando o desfecho não é completamente especificado no protocolo, no momento da publicação pode acontecer a seleção de um desfecho que for estatisticamente favorável ou relevante, levando a ocorrência de RSD.

Uma revisão sistemática de Alshamsi et al. (2021) demonstrou que de 318 ECRs de periodontia, pouco mais da metade das publicações (n= 170; 54%) identificaram o desfecho primário na publicação e seu respectivo cálculo do tamanho da amostra. No entanto, informações sobre RSD e a definição completa do desfecho ainda são escassas na maioria das especialidades odontológicas. Koufatzidou e colaboradores observaram RSD em 47% dos ensaios clínicos de tratamentos

ortodônticos (Koufatzidou et al., 2019). Um estudo do nosso grupo (Sendyk et al., 2019) revelou a presença de RSD em 55% das publicações em ECRs de implantes dentários, e de 40,9% em publicações de ensaios clínicos sobre recobrimento radicular (Sendyk et al., 2021). Todavia, até o momento não há na literatura estudos que avaliam a prevalência de RSD em ECRs de terapia periodontal não cirúrgica, bem como informações sobre definição completa do desfecho primário.

Sabe-se que o relato seletivo e a especificação incompleta de desfechos impactam diretamente na divulgação dos resultados de estudos clínicos, sendo capaz de interferir na prática clínica (Zarin et al., 2011; Hinton et al., 2015; Papageorgiou et al., 2015; Li T et al., 2018). Portanto, este estudo tem como objetivo avaliar a prevalência de RSD e o nível de especificação de desfechos primários em publicações de ECRs sobre tratamento periodontal não cirúrgico.

3 PROPOSIÇÃO

3.1 Objetivo primário

Avaliar a prevalência de relato seletivo de desfecho em publicações de ECRs sobre terapia periodontal não cirúrgica.

3.2 Objetivos secundários

- Verificar se existe associação entre relato seletivo de desfecho com preditores (ex. significância estatística, financiamento, período de registro dos protocolos, número de publicações referentes ao mesmo protocolo, dentre outros);
- Comparar a prevalência de RSD entre as terapias adjuntas utilizadas no tratamento periodontal não cirúrgico;
- Analisar a consistência entre o desfecho primário especificado no protocolo e o relatado na publicação dos artigos, levando em consideração os níveis de especificação dos desfechos;
- Avaliar o risco de viés de cada estudo, de acordo com a ferramenta *Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2)* (Sterne et al., 2019).

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Fontes de informação e estratégia de busca

Uma pesquisa na plataforma Clinical Trials.gov foi realizada em 06 de janeiro 2021, a fim de identificar protocolos de ensaios clínicos randomizados (ECR) nos quais uma das intervenções consistia na terapia periodontal não cirúrgica. As palavras-chaves “periodontal” e “periodontitis” foram utilizadas na busca. O filtro “interventional (clinical trial)” foi aplicado, resultando na exclusão dos estudos observacionais nesta etapa da seleção. Não houve restrição em relação a data de publicação do protocolo.

4.2 Critérios de elegibilidade

4.2.1 Tipo de estudo e participantes

Foram selecionados ECRs com pacientes diagnosticados com periodontite que tenham sido submetidos a terapia periodontal não cirúrgica, associada ou não a terapias adjuntas.

Para que o estudo fosse incluído, era necessário que no protocolo ao menos um desfecho consistisse na avaliação de parâmetros clínicos periodontais como: profundidade clínica de sondagem (PCS), nível clínico de inserção (NCI), sangramento à sondagem (SS), dentre outros. Além disso, no mínimo um artigo referente ao protocolo deveria ter sido publicado em uma revista científica revisada por pares para que o estudo fosse incluído na revisão.

4.2.2 Intervenção e comparação

Tratamento periodontal não cirúrgico, que consiste em raspagem e alisamento coronorradicular subgingival através de instrumentação ultrassônica e/ou instrumentação manual, que poderiam estar associados a terapias adjuntas (ex: laser, antibióticos sistêmicos, antimicrobianos locais, etc).

4.2.3 Critério de exclusão

Foram excluídos da seleção os seguintes estudos:

- Ensaios clínicos não randomizados;
- Estudos observacionais (coorte, caso-controle e corte transversal);
- Série de casos;
- Estudos sem um grupo controle para comparação;
- Estudos nos quais o tratamento periodontal não cirúrgico não foi avaliado, por exemplo, estudos de medicina periodontal, cujo desfechos primários ou secundários não envolviam nenhum parâmetro periodontal;
- Estudos nos quais os pacientes foram designados apenas para terapia periodontal cirúrgica.

4.3 Seleção dos protocolos

Dois revisores (N.V.S. e A.C.N.) independentes realizaram a busca dos protocolos registrados na plataforma Clinical Trials.gov. Nos casos em que o protocolo se enquadrava nos critérios de elegibilidade, os mesmos revisores tentaram identificar o artigo publicado correspondente, pesquisando as referências das publicações no registro. Se as referências da publicação não estivessem disponíveis no registro, os revisores realizavam uma pesquisa nos bancos de dados e mecanismos de busca PubMed e Google Scholar, usando o nome do investigador principal e as palavras-chave relacionadas ao protocolo.

Quando duas ou mais publicações foram identificadas referentes ao mesmo protocolo, todos os dados foram coletados, e agrupados sob a mesma identificação do protocolo (número do NCT). Quando nenhuma publicação foi identificada, o investigador principal do estudo foi contatado por e-mail. O estudo não foi incluído nos casos em que não foram obtidas respostas dos autores após duas tentativas consecutivas de contato. Todas as divergências na seleção dos estudos foram resolvidas através de discussões com dois revisores experientes (C.M.P. e J.C.).

4.4 Extração de dados

Os dados foram extraídos e registrados de forma independente pelos revisores (N.V.S. e A.C.N.) usando uma planilha de extração de dados que abordava tanto o protocolo quanto a publicação resultante, além das discrepâncias existentes entre eles. As divergências foram resolvidas por meio de discussões com dois revisores (C.M.P. e J.C.).

Em relação ao protocolo, foram extraídos os seguintes dados: número identificador do Clinical Trials.gov (número do NCT), nome do investigador principal, país, e presença ou ausência de financiamento. Foi coletada a data em que o protocolo foi publicado, bem como a data de início do estudo. Para identificar alterações no protocolo após o registro inicial, foi utilizada uma função específica do registro, denominada "Histórico de alterações". Utilizamos as informações originais de registro para coletar os dados, de acordo com essa função.

O protocolo foi identificado como registrado de forma prospectiva ou retrospectiva, de acordo com o momento do registro: os estudos foram considerados como registrados de maneira prospectiva se a data de registro fosse anterior a inclusão do primeiro sujeito do estudo; de modo contrário, o registro foi considerado retrospectivo se o mesmo tivesse sido realizado após a inclusão do primeiro participante da pesquisa. Caso o registro fosse identificado como prospectivo, mas alguma inconsistência entre a data do registro, período de acompanhamento ou data de submissão à revista fosse encontrada, o mesmo foi considerado como retrospectivo.

Além disso, foram extraídas informações sobre o delineamento do ECR (paralelo, boca dividida, cruzado, fatorial), cegamento, número de braços e intervenções testadas, tamanho da amostra e período de acompanhamento. Para cada protocolo, foi coletado o período de avaliação dos resultados (*time points*). Os dados referentes aos desfechos primários e secundários foram extraídos para a planilha de acordo com o que estava registrado no protocolo.

Em relação à publicação correspondente, foram coletados os seguintes dados: número de artigos publicados relacionados ao protocolo, nome da(s) revista(s) e seu(s) respectivo(s) fator(es) de impacto e data do início do estudo (conforme publicado no artigo). Foi verificado se os autores relatavam que haviam registrado o estudo, e em caso positivo, se o número do registro (NCT) estava disponível, bem

como se alguma alteração no protocolo foi mencionada na publicação. Além disso, foram extraídos dados sobre as intervenções realizadas, número de braços e intervenções testadas, período de acompanhamento, tamanho da amostra e presença ou ausência de cálculo do tamanho da amostra e de financiamento da indústria, ou seja, patrocínio por parte de uma empresa. O número de resultados primários foi coletado, e foi registrado se houve significância estatística ($p < 0,05$) do (s) resultado primário(s) e secundários.

Nos casos em que nenhum desfecho foi relatado como primário na publicação, o desfecho utilizado para o cálculo do tamanho da amostra foi considerado o primário. No entanto, o desfecho primário foi considerado como incerto nas publicações em que ele não foi identificado, e o cálculo do tamanho da amostra não foi mencionado.

4.5 Análise das discrepâncias

Após a extração dos dados, cada protocolo e as publicações correspondentes foram examinadas quanto a possíveis discrepâncias entre elas. Como a unidade estatística foi o estudo, quando duas ou mais publicações estavam associadas ao mesmo protocolo registrado e uma discrepância foi identificada em apenas uma das publicações, foi considerado que havia discrepância no estudo.

A análise das principais discrepâncias foi realizada mediante a identificação de RSD, que foi definido de acordo com os critérios de Chan et al. (2004), modificado por Mathieu et al. (2009), conforme descrito a seguir:

- um desfecho registrado como primário no protocolo foi reportado como secundário na publicação (desfecho primário rebaixado);
- um desfecho registrado como secundário no protocolo foi reportado como primário na publicação (desfecho secundário promovido);
- um novo desfecho primário, que não havia sido descrito no protocolo, foi introduzido na publicação;
- um desfecho primário registrado no protocolo foi omitido na publicação;
- divergência entre as datas de avaliação (*time points*) do desfecho primário, entre o que foi registrado no protocolo e o que foi publicado;

Nos casos em que não foi possível identificar o desfecho primário e secundário, RSD foi classificado como incerto.

Além disso, foram avaliadas outras discrepâncias em relação a: data de início de estudo, presença ou não de financiamento da indústria, desenho do estudo, número de braços, tamanho da amostra e período de acompanhamento.

Consideramos que o RSD favoreceu resultados estatisticamente significativos quando:

(a) um desfecho secundário no protocolo foi promovido para primário na publicação e relatado como estatisticamente significativo na mesma;

(b) um novo desfecho primário foi introduzido e relatado como estatisticamente significativo na publicação ou

(c) um desfecho primário no protocolo foi omitido ou rebaixado para secundário na publicação e relatado como não significativo na mesma (Chan et al., 2004).

4.6 Níveis de especificação dos desfechos

Uma outra análise foi realizada em relação a cada desfecho primário relatado, com o objetivo de identificar se havia associação entre RSD e a descrição completa do desfecho.

Para isso os desfechos primários foram definidos utilizando cinco níveis de descrição: domínio, medição específica, métrica específica, método de agregação e ponto no tempo (*time point*) (Zarin et al., 2011; Mayo-Wilson et al., 2017).

De acordo com Mayo-Wilson et al. (2017) um resultado primário é classificado como "completamente definido" quando todos os cinco níveis de descrição são claramente definidos na publicação. Segundo os autores, quando a definição de pelo menos um dos cinco níveis não está clara, o resultado deve ser classificado como "não completamente definido".

No presente estudo, foi realizada análise da descrição completa do desfecho do protocolo e da publicação tanto em seus cinco níveis, conforme proposto por Mayo-Wilson et al. (2017), como em quatro níveis, desconsiderando o nível 4 (método de agregação) da análise. O motivo é que em muitos protocolos os investigadores só definem o método de agregação na análise estatística, após verificar se houve normalidade e homocedasticidade (Zarin et al., 2011).

4.7 Risco de viés

A análise de risco de viés foi realizada para verificar se havia uma associação entre RSD e vieses relacionados à aspectos do desenho do estudo, condução e relato dos resultados. Cada estudo recebeu a avaliação de risco de viés de acordo com a ferramenta *Risk of Bias 2 (RoB2)* (Sterne et al., 2019) que é uma atualização da ferramenta de análise de risco de viés lançada em 2008. A avaliação da qualidade dos estudos foi realizada de maneira individual, por dois revisores distintos (N.V.S. e I.N.R.R.), e as divergências foram resolvidas por dois revisores experientes (C.M.P. e J.C.).

O risco de viés foi avaliado por estudo e não por publicação como era feito na versão anterior da ferramenta. Desta forma, para cada estudo um desfecho foi escolhido, para que a partir dele fosse realizada a análise de risco de viés. O desfecho primário foi escolhido quando ele estava identificado na publicação. Nos casos onde mais de um desfecho primário foi relatado, e eles estavam de acordo com o protocolo, por exemplo, PCS e NCI, o escolhido foi NCI. Nas publicações onde a informação do desfecho primário ou do cálculo do tamanho da amostra não estavam presentes, foi utilizado o desfecho primário do protocolo. Os estudos foram avaliados de acordo com cinco domínios, onde cada um deles possuía perguntas sinalizadoras que poderiam ter as seguintes respostas: “sim”; “provavelmente sim”, “não”, “provavelmente não” e “ausência de informação”. Os domínios avaliados foram:

(1) viés decorrente do processo de randomização: esse domínio foi analisado a partir de respostas para perguntas sinalizadoras a respeito da geração da sequência aleatória dos participantes, do sigilo de alocação dos grupos e das diferenças entre os grupos no baseline, o que caso estivesse presente poderia sugerir um problema com o processo de randomização;

(2) viés decorrente de desvios das intervenções planejadas: nesse domínio foram avaliados se os participantes e os profissionais operadores estavam cegos para a intervenção pretendida, e se caso houvesse indícios que não estivessem, se isso poderia afetar o desfecho avaliado. Além disso, nesse domínio foi avaliado se uma análise apropriada foi realizada para estimar o efeito da intervenção, e se caso não fosse adequada, se isso poderia ter impactado o resultado;

(3) viés devido à ausência de dados de um desfecho: nesse domínio foi avaliado se os resultados foram disponibilizados para todos ou a maioria dos participantes randomizados, se as perdas no seguimento estavam balanceadas entre os grupos e com a razão para elas especificadas. Nos casos onde houve uma perda do acompanhamento significativa, foi analisado se haviam evidências de que esses resultados não foram enviesados pela ausência dos dados;

(4) viés na avaliação do desfecho: nesse domínio foi avaliado se o método de mensuração do desfecho era adequado e se diferia entre os grupos de intervenção. Ademais, foi avaliado se os examinadores do desfecho estavam cegos para os grupos de intervenção, e se caso não estivessem ou não houvesse evidência, se isso poderia impactar na avaliação do desfecho;

(5) viés na seleção do resultado reportado: foi avaliado se houve RSD, se houve múltiplas análises dos dados e se o estudo foi analisado de acordo com um plano pré-especificado.

De acordo as respostas às perguntas sinalizadoras de cada domínio, um algoritmo classificava os estudos como possuindo:

(1) baixo risco de viés, uma vez que todos os critérios foram atendidos;

(2) risco de viés com algumas preocupações, se um ou mais critérios foram parcialmente cumpridos ou não estivessem claramente descritos no artigo ou protocolo; ou

(3) alto risco de viés, se um ou mais critérios não foram cumpridos.

Alterações no resultado proposto pelo algoritmo poderiam ser realizadas pelos autores, e justificada.

Para o domínio 5 “viés na seleção do resultado reportado”, se em nossa primeira análise foi encontrada a presença de RSD, automaticamente, na análise de risco de viés ele foi classificado com alto risco de viés para este domínio. Além disso, registros que foram realizados de maneira retrospectiva, de acordo com esse domínio, foram automaticamente avaliados possuindo risco de viés com “algumas preocupações”, ainda que em nossa análise o RSD não tenha sido identificado.

4.9 Análise estatística

Todos os estudos incluídos apresentavam um único protocolo, porém alguns resultaram em mais do que uma publicação, e alguns apresentaram mais do que um

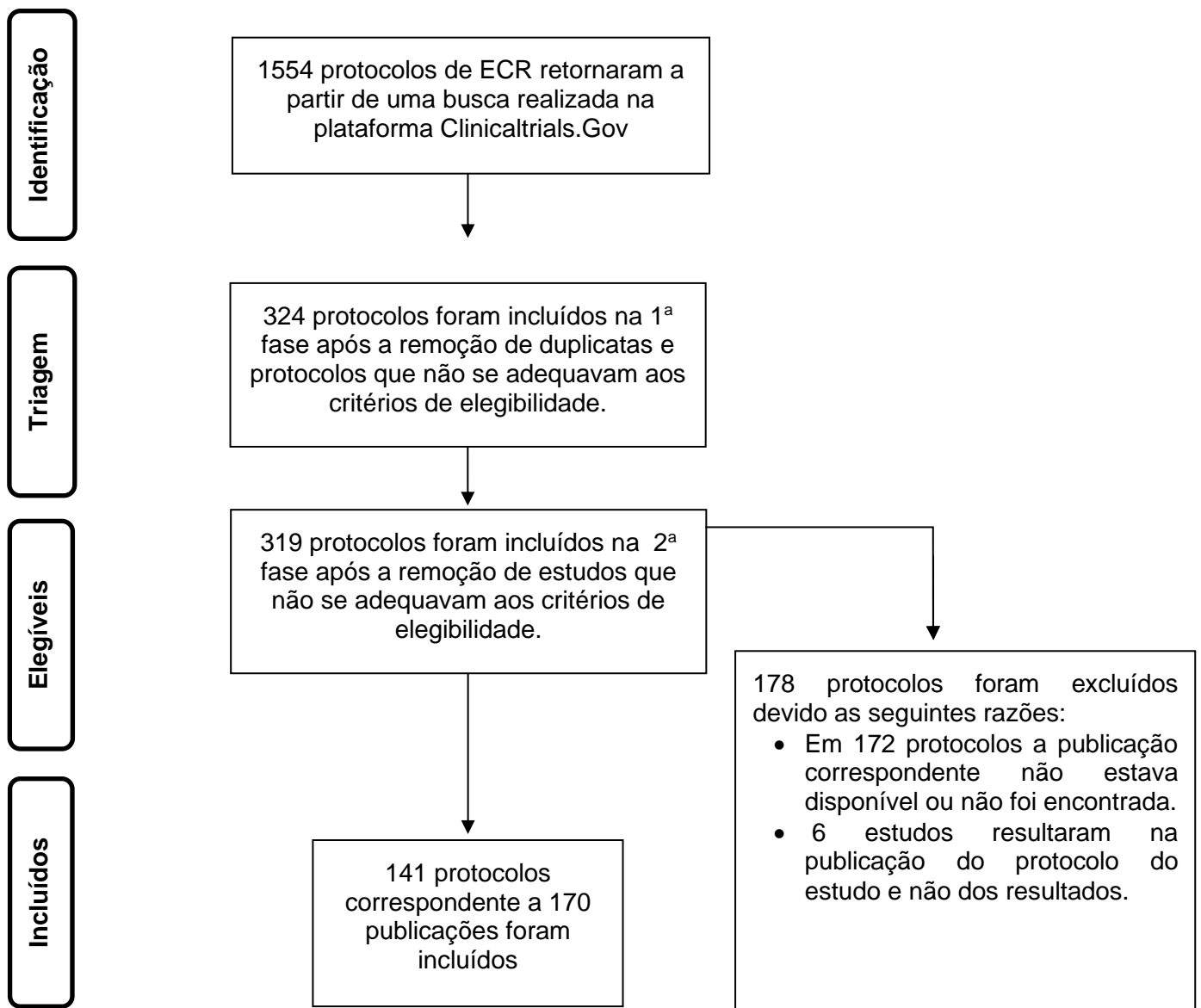
desfecho primário. Para as análises principais, a unidade estatística foi o estudo. Foi realizada análise secundária da descrição completa do desfecho, na qual o desfecho foi a unidade estatística.

Em relação as características do estudo, foram calculadas distribuição de frequência para variáveis qualitativas e média e desvio-padrão para variáveis quantitativas. A presença/ausência de RSD (variável dependente) foi testada para possível associação com as seguintes variáveis independentes: tempo de registro (prospectivo versus retrospectivo), financiamento da indústria (sim versus não), significância do estudo do desfecho primário ($p \leq 0,05$ versus $p > 0,05$), número de publicações resultantes de um mesmo protocolo (uma publicação versus mais do que uma publicação), fator de impacto da revista (menor versus maior, utilizando o fator de impacto mediano dos periódicos incluídos como ponto de corte), análise de risco de viés (alto versus baixo risco de viés ou algumas preocupações); completa definição do desfecho primário na publicação e no protocolo (estudos em que os desfechos primários foram completamente definidos versus definição incerta em um ou mais níveis, com exceção do método de agregação). O teste de qui-quadrado foi usado para testar associações entre variáveis independentes e RSD. Alfa foi fixado em 5% para todos os testes. As análises estatísticas foram realizadas no software JAMOVI (<https://www.jamovi.org>).

5 RESULTADOS

Inicialmente, foram incluídos 1554 protocolos de ECRs a partir da busca realizada na plataforma ClinicalTrials.gov em 06 de janeiro de 2021 (Figura 5.1). Na primeira fase de triagem, o protocolo foi analisado em relação ao título, intervenções realizadas, grupo de participantes e desfecho primário. Nessa fase, 1230 protocolos foram excluídos após a remoção das duplicatas e/ou por não estarem de acordo com os critérios de elegibilidade. Dos 324 protocolos remanescentes, 319 protocolos foram incluídos na segunda fase de triagem por estarem de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Desses, 172 protocolos foram excluídos em virtude de a publicação correspondente não ter sido encontrada ou não estar disponível, e seis protocolos foram removidos por apresentarem, até o momento, somente na publicação do protocolo de pesquisa. Desta forma, 141 protocolos correspondentes a 170 publicações foram incluídos em nosso estudo.

Figura 5.1 - Fluxograma dos estudos incluídos



Fonte: a autora.

5.1 Característica dos protocolos e das publicações:

As características dos protocolos estão apresentadas na Tabela 5.1. Os estudos foram conduzidos majoritariamente na região da Ásia (34,8%), Europa (27,7%) e América do Sul (24,1%). A maioria dos protocolos (78%) não tiveram alterações, conforme o “histórico de mudanças”. O registro foi realizado de maneira retrospectiva em 92,2% dos casos, e dos 141 estudos, apenas 5 (3,5%) relataram a

presença de financiamento da indústria. Mais da metade dos estudos apresentaram mais do que um desfecho primário (53,9%), variando entre dois e 18 desfechos. Em um protocolo não ficou claro qual era o desfecho primário do estudo (0,7%).

Tabela 5.1 - Características dos protocolos dos estudos incluídos

Característica	Estudos (n=141)
Região do investigador principal - n (%)	
Ásia	49 (34,8)
Europa	39 (27,7)
América do Sul	34 (24,1)
América do Norte	11 (7,8)
África	8 (5,6)
Mudanças no protocolo - n (%)	
Sim	31 (22,0)
Não	110 (78,0)
Tipo de registro - n (%)	
Prospectivo	11 (7,8)
Retrospectivo	130 (92,2)
Financiamento da indústria - n (%)	
Sim	5 (3,5)
Não	136 (96,5)
Desenho do estudo conforme relatado no protocolo - n (%)	
Paralelo	120 (85,2)
Boca dividida ("Split-mouth")	11 (7,8)
Cruzado ("Crossover")	5 (3,5)
Fatorial	5 (3,5)
Número de braços relatados no protocolo - n (%)	
Dois	102 (72,4)
Três	28 (19,9)
Quatro	5 (3,5)
Cinco	2 (1,4)
Seis	1 (0,7)
Oito	1 (0,7)
Dez	1 (0,7)
Incerto	1 (0,7)
Tamanho da amostra - n	
Min-max	11-816
Média (DP)	71,2 (95,2)
Mediana (IIQ)	48 (39)
Período de acompanhamento ("follow-up")	
Min-max	48 horas - 60 meses
Média (DP), em meses	7,46 (8,59)
Mediana (IIQ), em meses	6 (4)
Número de desfechos primários no protocolo - n (%)	
Min-max	1-18
Um	64 (45,4)
Mais do que um	76 (53,9)
Incerto	1 (0,7)

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartil

Fonte: a autora.

A Tabela 5.2 mostra as características das 170 publicações correspondentes aos protocolos dos 141 estudos incluídos. A maioria dos estudos (n= 128; 90.8%) resultou em uma única publicação. Os demais estudos (n = 13; 9,2%) resultaram em mais de uma publicação. O número máximo de publicações relacionadas ao mesmo protocolo foi de dez, e ocorreu em apenas um caso (0,7%).

Tabela 5.2 - Características das publicações dos estudos incluídos

Características	Estudos (n=141)
Número de publicações relacionadas ao mesmo protocolo - n (%)	
Um	128 (90,8)
Dois	7 (5,0)
Três	2 (1,4)
Quatro	3 (2,1)
Dez	1 (0,7)
Número do registro identificado na publicação - n (%)	
Sim	120 (85,1)
Não	21 (14,9)
Mudança no protocolo relatada na publicação - n (%)	
Sim	0 (0,0)
Não	141(100,0)
Estudo financiado pela indústria relatado na publicação - n (%)	
Sim	11 (7,9)
Não	124 (87,9)
Incerto	6 (4,2)
Desenho do estudo conforme relatado na publicação - n (%)	
Paralelo	109 (77,3)
Boca dividida (“Split-mouth”)	25 (17,8)
Cruzado (“Crossover”)	1 (0,7)
Fatorial	2 (1,4)
Incerto	4 (2,8)
Número de braços relatados na publicação – n (%)	
Dois	104 (73,8)
Três	27 (19,1)
Quatro	6 (4,3)
Cinco	1 (0,7)
Seis	2 (1,4)
Oito	1 (0,7)
Cálculo do tamanho da amostra relatado na publicação - n (%)	
Sim	116 (82,2)
Não	19 (13,5)
Incerto	6 (4,3)
Tamanho da amostra - n	
Min-max	5-823
Média (DP)	67 (93,2)
Mediana (IIQ)	44 (40)
Período de acompanhamento (“follow-up”)	
Min-max	1h-60 meses

Mean (DP), em meses	6,48 (7,84)
Median (IIQ), em meses	6 (3)
Número de desfechos primários na publicação - n (%)	
Um	47 (33,3)
Dois	11 (7,8)
Três	3 (2,1)
Quatro	2 (1,4)
Nove	1 (0,7)
Incerto	77 (54,7)
Desfecho primário identificado na publicação - n (%)	
Sim	115 (81,6)
Não	26 (18,4)
Desfecho primário estatisticamente significativo - n (%)	
Sim	72 (51,1)
Não	44 (31,2)
Incerto	25 (17,7)

DP: desvio padrão, IIQ: intervalo interquartil

Fonte: a autora.

A maioria dos estudos identificou o número do protocolo (NCT) na publicação (85,1%). No entanto, é importante salientar que nessa revisão, a estratégia de busca partiu da plataforma de registros para a publicação, o que poderia contribuir para a obtenção de maior número de artigos encontrados através da busca do NCT. Nenhum estudo relatou na publicação alterações que ocorreram no protocolo de pesquisa.

Um alto número de estudos identificou o desfecho primário na publicação (81,6%). Aproximadamente um terço (33,3%) relatou ter apenas um desfecho primário, enquanto em 12% dos estudos, mais de um desfecho primário foi reportado, chegando ao número máximo de nove desfechos primários em uma publicação. Em mais da metade dos casos (54,7%) o autor não deixou claro quais eram os desfechos primários, não sendo possível contabilizá-los. Em pouco mais da metade dos estudos (n=72; 51,1%) o desfecho primário foi estatisticamente significativo.

5.2 Análise da definição completa do desfecho nos protocolos e nas publicações

A distribuição dos desfechos primários no protocolo de acordo com os cinco níveis de definição mais frequentes (domínio, medida específica, métrica específica, método de agregação e *time point*) está apresentada na Tabela 5.3, e a lista completa está disponível no Apêndice A. Foram analisados 236 desfechos primários. Os

domínios mais utilizados foram NCI (23,8%), PCS (22,9%) e parâmetros bioquímicos (15,4%). Em metade dos casos (50,0%) a medida específica não foi relatada. No entanto, quando estavam presentes as medidas específicas mais frequentes foram: redução da profundidade do defeito ósseo (4,7%), proteína C reativa (PCR) (4,2%) e HbA1c (3,4%). A mudança a partir do baseline foi a métrica específica mais utilizada, sendo relatada em 59,7% dos casos. A grande maioria dos protocolos (91,9%) não especificaram o método de agregação utilizado. Os tempos de avaliação variaram bastante entre os protocolos, sendo que os *time points* de 3 meses e de 6 meses foram os mais comuns ocorrendo em 25,8% e 15,3% dos casos, respectivamente.

Tabela 5.3 - Distribuição dos desfechos primários de acordo com o nível de definição no protocolo

Nível de definição do desfecho primário (no protocolo)	Desfechos primários (n=236)
Os 3 domínios mais frequentes*	
NCI	56 (23,7)
PCS	54 (22,9)
Parâmetros bioquímicos	36 (15,3)
Incerto	1 (0,4)
Outros	89 (37,7)
As 4 medidas específicas mais frequentes*	
Redução da profundidade do defeito (DDP)	11 (4,9)
PCR	10 (4,4)
HbA1c	9 (3,9)
Incerto	118 (50,0)
Outros	89 (36,8)
Métrica específica	
Mudança do baseline	141 (59,7)
Final	3 (1,3)
Incerto	92 (39,0)
Método de agregação	
Média	17 (7,3)
Porcentagem	2 (0,8)
Incerto	217 (91,9)
Os 5 <i>time points</i> mais utilizados	
3 Meses	61 (25,8)
6 Meses	36 (15,3)
3 e 6 meses	18 (7,6)
Incerto	3 (1,3)
Outros	118 (50,0)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

* A lista completa está disponível no Apêndice.

Fonte: a autora.

Dos 236 desfechos apresentados, apenas 12 (5,1%) foram completamente definidos em seus cinco níveis no protocolo (Tabela 5.4). Ao excluir o método de agregação da análise, o número de protocolos com o desfecho completamente

definido foi 30,5% (Apêndice B). Apesar disso, a quantidade de desfechos definidos de maneira incompleta foi predominante, e ocorreu em 69,6% dos estudos (Apêndice B).

Tabela 5.4 - Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho no protocolo em cinco níveis

Definição do desfecho primário	Desfechos primários (n=236)
Definição completa do desfecho (cinco níveis claramente definidos no protocolo)	12 (5,1)
Definição incompleta do desfecho (definição pouco clara em ao menos um nível)	
1 nível incerto	67 (28,4)
2 níveis incertos	112 (47,5)
3 níveis incertos	42 (17,8)
4 níveis incertos	2 (0,8)
5 níveis incertos	1 (0,4)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

Fonte: a autora.

Os resultados da análise da definição dos 180 desfechos primários nas publicações são mostrados na Tabela 5.5, e a lista completa está disponível no Apêndice A.

Tabela 5.5 - Distribuição dos desfechos primários de acordo com o nível de definição na publicação.

Nível de definição do desfecho primário (na publicação)	Desfechos primários (n=180)
Os 4 domínios mais frequentes*	
NCI	46 (25,6)
PCS	34 (18,8)
Parâmetros bioquímicos	19 (10,4)
Incerto	27 (15,0)
Outros	54 (30,2)
As 4 medidas específicas mais frequentes*	
NCI em todos os dentes	21 (11,7)
PCS em todos os dentes	11 (6,1)
Redução da profundidade do defeito (DDP)	11 (6,1)
Incerto	66 (36,7)
Outros	71 (39,4)
Métrica específica	
Mudança do baseline	99 (55,0)
Final	31 (17,2)
Incerto	50 (27,8)
Método de agregação	
Média	127 (70,5)
Mediana	7 (3,9)
Porcentagem	1 (0,6)
Incerto	45 (25,0)
Os 5 <i>time points</i> mais utilizados	

1 Mês	10 (5,6)
3 Meses	32 (17,8)
6 Meses	16 (8,9)
Incerto	81 (45,0)
Outros	41 (22,7)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

* A lista completa está disponível no Apêndice.

Fonte: a autora.

O domínio utilizado com mais frequência nas publicações foi nível clínico de inserção (NCI) (25,6%). Mais de um terço das publicações (36,7%) não especificaram a medida específica utilizada. Dos autores que fizeram a definição desse nível, a medida mais frequente foi “NCI em todos os sítios”, sendo relatado 21 vezes (11,7%). A métrica específica mais comum foi “mudança do baseline” (por exemplo: ganho de inserção, redução de PCS, etc), ocorrendo em mais da metade das publicações (55%). No entanto, em um alto índice de publicações (27,8%) essa informação não estava clara. A média foi o método de agregação mais frequente (70,5%). A maioria dos desfechos primários foi apresentada com medições nos tempos de 3 meses (17,8%) ou 6 meses (8,9%), embora em 45% dos casos essa informação não estivesse disponível. Desta forma, no que diz respeito a especificação do desfecho, foi comum ausência de informações em cada um dos níveis, com índices que variaram de 15 a 45%.

A Tabela 5.6 apresenta a definição do desfecho primário em cinco níveis, conforme apresentado na publicação. Dos 180 desfechos primários analisados, apenas um terço (33,3%) realizou a definição completa do desfecho, com seus cinco níveis bem definidos na publicação. Ao excluir o método de agregação da análise, a definição completa do desfecho ocorreu em 37,2% (Apêndice B).

Tabela 5.6 - Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho na publicação em cinco níveis

Definição do desfecho primário	Desfechos primários (n=180)
Definição completa do desfecho (cinco níveis claramente definidos na publicação)	60 (33,3)
Definição incompleta do desfecho (definição pouco clara em ao menos um nível)	
1 nível incerto	54 (30,0)
2 níveis incertos	30 (16,7)
3 níveis incertos	12 (6,6)
4 níveis incertos	3 (1,7)
5 níveis incertos	21 (11,7)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

Fonte: a autora.

5.3 Análise de risco de viés dos estudos incluídos

A análise de risco de viés foi realizada em todos os estudos incluídos (n= 141), mediante a escolha de um desfecho e de acordo com cinco domínios (Tabela 5.7). No que diz respeito ao risco de viés geral (Figura 5.2), a grande maioria dos estudos analisados (n= 83; 58,9%) apresentou alto risco de viés. Apenas um estudo (0,7%) foi classificado com risco de viés baixo, e em 40,4% dos casos (n= 57) os estudos apresentaram algumas preocupações. Informações sobre o risco de viés em cada domínio e suas respectivas frequências estão apresentadas na Tabela 5.7. O risco de viés de cada estudo está disponível no Apêndice C.

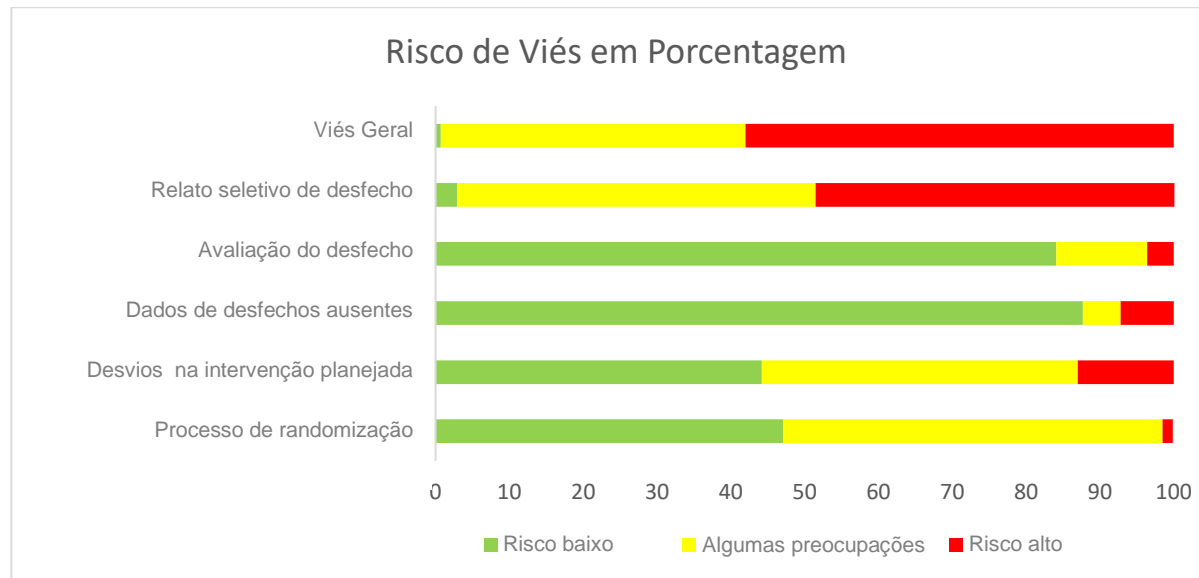
Tabela 5.7 - Distribuição do risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com os cinco domínios preconizados pela ferramenta RoB2

Estudos (n=141)	Processo de randomização	Desvios na intervenção planejada	Dados de desfechos ausentes	Avaliação do desfecho	Relato seletivo de desfecho	Viés Geral
Baixo risco	66 (46,8)	62 (44,0)	123 (87,2)	118 (83,7)	4 (2,8)	1 (0,7)
Algumas preocupações	73 (51,8)	61 (43,2)	8 (5,7)	18 (12,8)	67 (47,6)	57 (40,4)
Alto Risco	2 (1,4)	18 (12,8)	10 (7,1)	5 (3,5)	70 (49,6)	83 (58,9)

Todas as variáveis foram descritas como n (%)

Fonte: A autora.

Figura 5.2 - Risco de viés em porcentagem



Fonte: a autora

5.4 Discrepâncias no desfecho primário identificadas entre o protocolo de pesquisa e a publicação correspondente

O relato seletivo de desfecho foi identificado em 49,6% das publicações (n = 70; Tabela 5.8). Em 27,7% das publicações não foi possível identificar se houve a presença de RSD uma vez que o desfecho primário não foi relatado adequadamente na publicação ou no registro.

Tabela 5.8 - Discrepâncias identificadas entre protocolo e publicação

Característica	Estudos(n=141)
Estudos com Relato Seletivo de Desfecho*	
Sim	70 (49,6)
Não	32 (22,7)
Incerto	39 (27,7)
Desfecho primário no protocolo descrito como secundário na publicação	
Sim	36 (25,5)
Não	74 (52,5)
Incerto	31 (22,0)
Desfecho secundário no protocolo descrito como primário na publicação	
Sim	19 (13,5)
Não	95 (67,4)
Incerto	27 (19,1)
Desfecho primário do protocolo não relatado na publicação	
Sim	12 (8,5)
Não	127 (90,1)
Incerto	2 (1,4)
Novo desfecho primário introduzido na publicação	
Sim	16 (11,3)
Não	107 (75,9)
Incerto	18 (12,8)
Discrepância no tempo de avaliação (<i>time point</i>) do desfecho primário	
Sim	30 (21,3)
Não	55 (39,0)
Incerto	56 (39,7)
Relato seletivo de desfecho favoreceu a significância estatística	
Sim	55 (39,0)
Não	45 (31,9)
Incerto	41 (29,1)
Novo desfecho secundário	
Sim	86 (61,0)
Não	54 (38,3)
Incerto	1 (0,7)
Novo desfecho	
Sim	16 (11,3)
Não	125 (88,7)
Novo desfecho estatisticamente significativo na publicação	

Sim	10 (7,1)
Não	129 (91,5)
Incerto	2 (1,4)

Todas as variáveis foram descritas como n (%)

* De acordo com os critérios estabelecidos por Chan et al. (2004), modificados por Mathieu et al. (2009)

Fonte: a autora.

As discrepâncias que levaram a RSD foram: desfecho primário do protocolo descrito como secundário na publicação (n= 36; 25,5%); desfecho secundário no protocolo relatado como primário na publicação (n= 19; 13,5%); omissão do desfecho primário do protocolo na publicação (n= 12; 8,5%); um novo desfecho primário que não foi relatado no protocolo identificado na publicação (n= 16; 11,3%); discrepâncias nos tempos de avaliação do desfecho primário (n= 30; 21,3%). RSD favoreceu a significância estatística em mais de um terço dos estudos (n= 55; 39%), e em 29,1% essa informação não estava clara.

A Tabela 5.9 mostra a frequência de RSD de acordo com o adjunto e/ou intervenção realizada. Dos 141 estudos incluídos, 14,9% (n=21) eram sobre medicina periodontal. Nesses, o RSD foi frequente e esteve presente em 52,3% dos casos (n=11 de 21), sendo que em mais de um terço (42,8%; n= 9 de 21) favoreceu a significância estatística. A frequência de RSD também foi alta em estudos que utilizaram como adjuntos ao tratamento periodontal antibióticos sistêmicos (56,3%; n= 9 de 16), lasers (80%; n= 8 de 10) e mais de um adjunto à TPNC (por exemplo, antibióticos e anti-inflamatórios como adjuvantes a TPNC) com frequência de RSD de 72,7% (8 de 11).

Tabela 5.9 - Frequência de RSD e de significância estatística de acordo com o adjunto e/ou intervenção realizada

Tipos de adjunto e/ou intervenção	RSD			Significância estatística			
	Estudos (n=141)	Sim	Não	Incerto	Sim	Não	Incerto
Medicina periodontal	21 (14,9)	11 (52,4)	6 (28,6)	4 (19,0)	9 (42,9)	8 (38,1)	4 (19,0)
Antibióticos sistêmicos	16 (11,3)	9 (56,3)	5 (31,2)	2 (12,5)	6 (37,5)	7 (43,8)	3 (18,7)
Suplementos alimentares*	16 (11,3)	6 (37,5)	2 (12,5)	8 (50,0)	4 (25,0)	4 (25,0)	8 (50,0)
PDT	14 (9,9)	7 (50,0)	3 (21,4)	4 (28,6)	4 (28,6)	6 (42,8)	4 (28,6)
Estudos com mais de um adjunto	11 (7,9)	8 (72,7)	1 (9,1)	2 (18,2)	6 (54,5)	1 (9,1)	4 (36,4)
Outros **	11 (7,9)	1 (9,1)	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)	8 (72,7)	2 (18,2)
Lasers	10 (7,1)	8 (80,0)	0 (0,0)	2 (20,0)	7 (70,0)	0 (0,0)	3 (30,0)
Probióticos	8 (5,7)	5 (62,5)	0 (0,0)	3 (37,5)	4 (50,0)	1 (12,5)	3 (37,5)
Agentes Moduladores do hospedeiro subgengivais***	8 (5,7)	3 (37,5)	2 (25,0)	3 (37,5)	2 (25,0)	4 (50,0)	2 (25,0)
Antissépticos subgengivais****	8 (5,7)	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)
FMS x Q-RAR	5 (3,5)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	0 (0,0)
Enxaguatórios	2 (1,4)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Fatores de crescimento (Emdogain)	2 (1,4)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (100,0)	0 (0,0)
Antibióticos subgengivais	2 (1,4)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)
Polimento de ar (eritritol, glicina)	2 (1,4)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Outros tipos de instrumentação mecânica	2 (1,4)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)
Ozonioterapia	1 (0,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)
Intervenção comportamental (Pranayama)	1 (0,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)
SRP x OHB	1 (0,7)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)

Todas as variáveis foram descritas como n (%)

* vitamina D, ômega 3, micronutrientes, nutracêuticos: licopeno, etc

**melatonina; Periopatch; ácido hialurônico; ácido bórico; metformina, gel dissecante, etc

*** alendronato, atorvastatina, rosuvastatina, sinvastatina, etc

**** clorexidina, óleos essenciais e fitoterápicos subgengivais (própolis, garcinia mangostana, Camella sinensis, etc)

Fonte: a autora

Outras discrepâncias entre o protocolo do estudo e a publicação foram em relação à: data de início do estudo (n= 54; 38,3%); presença de financiamento feito pela indústria (n= 7; 5,0%); quanto ao desenho do estudo (n= 14; 9,9%); número de braços (n= 10; 7,1%); tamanho da amostra (n= 66; 46,8%) e período de acompanhamento (n= 24; 17%) (Tabela 5.10).

Tabela 5.10 - Outras discrepâncias entre protocolo e publicação

Discrepâncias em relação:	Estudos (n=141)
Data de início do estudo	
Sim	54 (38,3)
Não	47 (33,3)
Incerto	40 (28,4)
Financiamento da indústria	
Sim	7 (5,0)
Não	128 (90,7)
Incerto	6 (4,3)
Desenho do estudo	
Sim	14 (9,9)
Não	122 (86,6)
Incerto	5 (3,5)
Número de braços	
Sim	10 (7,1)
Não	130 (92,2)
Incerto	1 (0,7)
Tamanho da amostra	
Sim	66 (46,8)
Não	75 (53,2)
Período de acompanhamento (follow-up)	
Sim	24 (17,0)
Não	114 (80,9)
Incerto	3 (2,1)

Todas as variáveis foram descritas como n (%)

Fonte: a autora

Não foram encontradas associações estatisticamente significativas entre RSD e o risco de viés dos estudos analisados (em seus quatro domínios), financiamento da indústria, fator de impacto da revista, tamanho do estudo, alterações no protocolo, tempo do registro do estudo ou com a definição incompleta do desfecho primário tanto em cinco como em quatro níveis ($p > 0.05$). RSD apresentou associação significativa com a significância estatística ($p < 0.001$) e nos casos onde houveram mais de uma de publicação referente ao mesmo protocolo ($p < 0.01$) (Tabela 5.11).

Tabela 5.11 - Associação entre relato seletivo de desfecho (RSD) e característica dos estudos

Característica	RSD			Total (141)	p-valor
	Sim	Não	Incerto		
Tempo do registro, por protocolo					
Retrospectivo	66 (50,8)	28 (21,5)	36 (27,7)	130 (100,0)	0,495
Prospectivo	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,2)	11 (100,0)	
Financiado pela indústria, por protocolo					
Sim	68 (50,0)	30 (22,1)	38 (27,9)	136 (100,0)	0,640
Não	2 (40,0)	2 (40,0)	1 (20,0)	5 (100,0)	
Significância estatística					
Sim	55 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	55 (100,0)	< 0,001*
Não	11 (24,4)	32 (71,2)	2 (4,4)	45 (100,0)	
Incerto	4 (9,8)	0 (0,0)	37 (90,2)	41(100,0)	
Fator de impacto da revista					
Maior ou igual a 1	34 (51,5)	18 (27,3)	14 (21,2)	66 (100,0)	0,212
Menor que 1	36 (48,0)	14 (18,7)	25 (33,3)	75 (100,0)	
Mudanças no protocolo					
Sim	17 (54,8)	7 (22,6)	7 (22,6)	31 (100,0)	0,746
Não	53 (48,2)	25 (22,7)	32 (29,1)	110 (100,0)	
Tamanho do estudo					
Pequeno	37 (51,4)	13 (18,1)	22 (30,5)	72 (100,0)	0,381
Grande	33 (47,9)	19 (27,5)	17 (24,6)	69 (100,0)	
Número de desfechos primários					
Um	28 (43,8)	21 (32,8)	15 (23,4)	64 (100,0)	0,054
Mais do que um	42 (55,3)	11 (14,5)	23 (30,2)	76 (100,0)	
Incerto	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (100,0)	1 (100,0)	
Número de publicações referentes ao protocolo					
Uma	58 (45,3)	32 (25,0)	38 (29,7)	128 (100,0)	0,005*
Mais do que uma	12 (92,3)	0 (0,0)	1 (7,7)	13 (100,0)	
Definição do(s) desfecho(s) primário(s) na publicação					
Definição pouco clara ("Incerto") do(s) desfecho(s) em um nível ou mais	46 (49,5)	18 (19,3)	29 (31,2)	93 (100,0)	0,277
Desfecho(s) completamente definido(s) em seus 4 níveis (método de agregação não incluído)	24 (50,0)	14 (29,2)	10 (20,8)	48(100,0)	

Definição do(s) desfecho(s) primário(s) no protocolo					
Definição pouco clara (“Incerto”) do(s) desfecho(s) em um nível ou mais	56 (54,9)	22 (21,6)	24 (23,5)	102 (100,0)	
Desfecho(s) completamente definido(s) em seus 4 níveis (método de agregação não incluído)	14 (35,9)	10 (25,6)	15 (38,5)	39(100,0)	0,104
Risco de viés dos estudos (domínio 5 não incluído)					
Alto risco de viés					
Algumas preocupações	9 (39,1)	5 (21,8)	9 (39,1)	23 (100,0)	
Baixo risco de viés	37 (45,7)	20 (24,7)	24 (29,6)	81 (100,0)	
	24 (64,9)	7 (18,9)	6 (16,2)	37 (100,0)	0,212

Todas as variáveis foram descritas como n (%)

Os números em negrito representam p-valor estatisticamente significativo.

* Associação significativa de acordo com o teste de qui-quadrado.

Fonte: A autora.

6 DISCUSSÃO

O presente estudo avaliou a prevalência de RSD em ECRs sobre tratamento periodontal não cirúrgico. RSD foi identificado em cerca de metade das publicações (49,6%; n= 70). Em 27,7% dos estudos o desfecho primário não foi claramente especificado na publicação, impossibilitando avaliar a ocorrência de RSD. Foi observada associação de RSD com significância estatística do desfecho primário na publicação e com a publicação de mais de um artigo do mesmo estudo.

Dos 319 protocolos elegíveis para a extração de dados em nosso estudo, mais da metade (55,8%; n= 178) foi excluída em virtude de a publicação correspondente não estar disponível ou não ter sido encontrada. Em uma publicação anterior de nosso grupo com ensaios clínicos sobre implantes (Sendyk et al., 2019) observamos que 2/3 dos protocolos incluídos não estavam relacionados à uma publicação. Esses achados podem ser resultado de uma limitação de nossa equipe em encontrar o artigo correspondente à publicação. No entanto, é importante ressaltar que os autores foram contatados por e-mail em duas oportunidades diferentes. Outra razão que explicaria esse número é o fato de que muitos ensaios clínicos ainda estão em andamento e por este motivo, a publicação dos resultados ainda não foi realizada. Apesar dessas questões, não se pode descartar a possível presença do viés de publicação, isto é: a tendência de estudos com resultados não significativos não serem publicados.

A grande maioria dos protocolos analisados (n= 130/141; 92,2%) foi registrada de maneira retrospectiva, ou seja, após a inclusão do primeiro participante de pesquisa no estudo. A tendência de registrar os protocolos retrospectivamente também foi observada em outros estudos, com índices que variaram entre 46,9% e 79% (Jones; Platts-Mills, 2012; Farquhar et al., 2017; Sendyk et al., 2019, 2021). O registro tardio pode impactar negativamente pois impossibilita que os investigadores avaliem com precisão a presença de viés de publicação, e inviabiliza a análise de alterações de um desfecho primário pré-especificado (Jones; Platts-Mills, 2012). Assim, a fim de aumentar a transparência no relato, só o registro do estudo não é suficiente: é fundamental que ele seja realizado de maneira prospectiva, antes da inclusão do primeiro participante de pesquisa (Keselman, 2007; Jones; Platts-Mills, 2012; Pannuti et al., 2020).

Em nosso estudo o desfecho primário foi identificado em 81,6% das publicações analisadas, semelhante a um estudo de RSD sobre recobrimento radicular (81,8%) (Sendyk et al., 2021), porém maior que o observado no estudo de RSD em implantes dentários (65,2%) (Sendyk et al., 2019). Uma revisão sistemática que analisou o desfecho primário de ECRs de periodontia publicados entre 2018 e 2020 observou que pouco mais da metade das publicações (54%) identificaram o desfecho primário e seu respectivo cálculo do tamanho da amostra (Alshamsi et al., 2021). O problema de não identificar o desfecho primário na publicação é que isso aumenta a probabilidade dos autores selecionarem resultados positivos, omitindo ou minimizando resultados inconvenientes (Andrade, 2015).

Além da identificação do desfecho primário, foi realizada uma análise da definição completa do desfecho tanto no protocolo como na publicação. Verificamos que ao fazer a análise em cinco níveis, incluindo o método de agregação, a especificação completa do desfecho no protocolo foi realizada em apenas 5,1% dos casos. Essa porcentagem subiu para 30,5% quando desconsideramos o método de agregação da análise. Ambas as análises foram realizadas pois em muitos protocolos os investigadores só definem o método de agregação na análise estatística, após verificar se houve normalidade e homocedasticidade (Zarin et al., 2011). A análise da definição completa do desfecho primário também foi realizada em um estudo médico sobre saúde mental da criança e adolescente, e o desfecho foi considerado completamente definido, levando em consideração os cinco níveis de especificação (domínio, medida específica, métrica específica, método de agregação e *time point*) em apenas 3,3% dos casos (Vrljičak Davidović et al., 2021).

Por outro lado, na publicação, observou-se que um terço dos estudos (33,3%) apresentaram a especificação completa do desfecho em cinco níveis. Quando excluimos o método de agregação da análise, esse número aumentou para 37,2%. Um estudo de recobrimento radicular que fez essa análise (Sendyk et al., 2021) também apresentou um baixo índice de desfechos completamente definidos, ou com apenas um nível não especificado (22,7%) nas publicações.

A definição incompleta do desfecho pode levar a *cherry-picking*, ou seja, o investigador pode selecionar determinadas medidas, métricas ou *time points* do desfecho que foram estatisticamente significativos e enfatizá-los na publicação (Andrade, 2015; Mayo-Wilson et al., 2017). Por exemplo, sob um mesmo domínio (ex. profundidade de sondagem), há a possibilidade de múltiplos desfechos nos outros

quatro níveis (ex. redução da profundidade de sondagem em bolsas profundas após 3 meses; redução da profundidade de sondagem em bolsas moderadas após 6 meses; número de bolsas profundas após 12 meses; profundidade de sondagem de bolsas moderadas e profundas após 12 meses) (Sendyk et al., 2021). Nesse contexto, os pesquisadores podem realizar múltiplas análises estatísticas e selecionar apenas os desfechos específicos que obtiveram resultados significativos. Esses dados apontam a necessidade de melhorar a descrição do desfecho no protocolo de registro para reduzir as chances de ocorrer *cherry-picking*.

O risco de viés geral dos estudos incluídos foi considerado alto em mais da metade dos casos (n= 83; 58,9%), apresentou algumas preocupações em 40,4% das publicações (n=57), e foi classificado com risco de viés baixo em apenas uma publicação (0,7%). Uma revisão sistemática recente (Alshamsi et al., 2021) fez a análise de risco de viés de 318 ECRs de periodontia publicados entre 2018 e 2020, e o risco de viés geral foi alto em mais de um terço dos estudos avaliados (39% ; n= 123), apresentou algumas preocupações em 38% dos casos (n= 121) e risco baixo em 23% das publicações (n= 73). Divergências nesses índices podem se dar principalmente por duas razões:

- 1) diferenças no método da análise de risco de viés: em nosso estudo a análise foi realizada seguindo a ferramenta RoB2 (Sterne et al., 2019). Em contrapartida Alshamsi et al. (2021) utilizaram a primeira versão da ferramenta (Higgins; Green, 2011);
- 2) diferenças na avaliação do domínio 5 – relato seletivo de desfecho: o risco de viés do domínio 5 foi de 49,6% nesse estudo contra 34,6% no estudo de Alshamsi et al. (2021). Essas diferenças podem ter impactado diretamente o risco de viés geral. A análise desse domínio em nosso estudo foi realizada mediante a comparação entre o protocolo de pesquisa registrado e a publicação resultante. Dessa forma, todos os estudos que apresentaram RSD automaticamente tiveram risco de viés classificado como alto. A ausência de um número de protocolo na publicação, ou até mesmo o não registro do estudo em uma base de dados pode ter dificultado a comparação pelos autores (Calméjane et al., 2018), reduzindo o risco de viés nesse domínio.

Outro ponto que deve ser mencionado em relação ao domínio 5, é que na nova versão da ferramenta RoB2, uma vez que o estudo é registrado

retrospectivamente em uma base de dados, ele passa a ser considerado automaticamente com “algumas preocupações”. Dos 141 estudos incluídos, apenas 11 (7,8%) foi registrado de maneira prospectiva, o que levou os demais (n= 130; 92,2%) a apresentarem ao menos “algumas preocupações”. A ferramenta Rob2 é rigorosa em relação à esse domínio, pois estudos que são registrados de maneira retrospectiva, ou seja, após a inclusão do primeiro paciente, apresentam maior risco de publicar seus resultados de maneira seletiva (Farquhar et al., 2017).

Identificamos alta prevalência de RSD nos estudos analisados (49,6%). Esses índices são semelhantes aos observados em áreas médicas: 62% no estudo de Chan et al. (2004), 49% tanto em ensaios clínicos cirúrgicos (Hannink et al., 2013) como em publicações de hematologia (Wayant et al., 2017). Na Odontologia, as prevalências também foram altas sendo de 47% em ECRs da área de ortodontia (Koufatzidou et al., 2019), 55,1% em estudos de implantes dentários (Sendyk et al., 2019) e 40,9% em ensaios clínicos de recobrimento radicular (Sendyk et al., 2021).

Apesar do alto índice, a prevalência de RSD pode estar subestimada por duas razões:

- 1) a presença de RSD não foi clara em quase um terço dos estudos (n= 39; 27,7%), pois muitos autores não especificaram o desfecho primário da publicação. Sendo assim, relatar o desfecho primário poderia contribuir para aumento dessa prevalência;

- 2) a análise foi realizada apenas na plataforma ClinicalTrials.Gov. Estender a busca para outras plataformas poderia aumentar a ocorrência de RSD.

Uma das limitações desta investigação, é que a estratégia de busca dos protocolos restringiu-se a plataforma ClinicalTrials.Gov, o que pode ter comprometido a validade externa de nossa investigação. Atualmente há uma base de dados Internacional de Registro de Ensaio Clínicos da Organização Mundial de Saúde (ICTPR) que unifica as plataformas de registro de diversos países visando fornecer um ponto único de acesso a informações sobre estudos clínicos em andamento e concluídos. No entanto, as outras plataformas de registro não possuem a ferramenta “Histórico de mudanças” que está presente na plataforma ClinicalTrials.Gov, e que possibilita identificar qualquer tipo de alteração realizada no protocolo de pesquisa após o registro do mesmo. Por esse motivo, optamos pela condução da estratégia de busca apenas na plataforma ClinicalTrials.Gov.

Dos 141 estudos incluídos, 13 resultaram em mais de uma publicação referente ao mesmo protocolo de pesquisa. Nesses estudos, a prevalência de RSD foi ainda mais alta, ocorrendo em 92,3% dos casos ($n=12$), sendo essa associação estatisticamente significativa ($p= 0,005$). Foi observado que nessas publicações, os autores muitas vezes incluíam um novo desfecho primário na publicação, promoviam o desfecho secundário do protocolo à primário na publicação ou ainda omitiam o desfecho primário do protocolo na publicação, fazendo um novo cálculo do tamanho da amostra para o desfecho de interesse. É fundamental que seja definido a priori um desfecho primário clinicamente relevante, e que com base nele, todo o estudo seja desenvolvido (Alshamsi et al., 2021). Desta forma, para ECRs com diversos desfechos e que resultam em mais de uma publicação referente ao mesmo protocolo, é recomendado que o autor identifique na publicação qual foi o desfecho primário do estudo, ainda que o objetivo das demais publicações seja mostrar os resultados referentes a desfechos secundários.

No presente estudo, RSD não esteve associado ao financiamento da indústria. Essa associação também não foi observada por outros autores (Jones; Platts-Mills, 2012; Fleming et al., 2015; Aggarwal, Oremus, 2019; Koufatzidou et al., 2019; Sendyk et al., 2021). Em contrapartida, outros estudos mostraram que o financiamento da indústria esteve relacionado a RSD (van den Bogert et al., 2017; Wayant et al., 2017; Sendyk et al., 2019).

O fator de impacto da revista também não esteve associado a ocorrência de RSD, sendo frequente mesmo em revistas de alto impacto, confirmando resultados de outros estudos (Calméjane et al., 2018; Sendyk et al., 2021)

Não houve associação entre o risco de viés dos outros quatro domínios e a ocorrência de RSD. Isso significa que alterações no desfecho primário podem não estar relacionadas com a má condução de um estudo em sua totalidade. As circunstâncias que levam ao RSD tem caráter multifatorial e pode ser específico para cada ECR (Zhang et al., 2017).

Nesta investigação, verificou-se que RSD teve associação com significância estatística ($p < 0.001$). Outros estudos também observaram essa associação (Chan et al., 2004; Mathieu et al., 2009; Jones; Platts-Mills, 2012; Wayant et al., 2017; Zhang et al., 2017; Aggarwal; Oremus, 2019; Sendyk et al., 2021). Em contrapartida, a associação entre discrepâncias de resultados e a presença de resultados positivos relatados não foi observada em outros estudos (Fleming et al., 2015; Koufatzidou et

al., 2019; Sendyk et al., 2019). A pretensão de divulgar resultados estatisticamente significativos e positivos, a fim de aumentar as chances de publicação podem ser uma das razões para a ocorrência de RSD (Chan et al., 2004; Dwan et al., 2013; Zhang et al., 2017). No entanto, a omissão de um achado não significativo ou introdução de resultado significativo pode levar a superestimação do efeito de um tratamento, e em última instância, interferir na prática clínica (Kirkham et al., 2010, 2018; Zhang et al., 2017; Wayant et al., 2020).

Houve alta prevalência de RSD em ensaios clínicos de tratamento periodontal não cirúrgico. Algumas medidas podem melhorar a transparência do relato e reduzir a incidência de RSD, tais como:

- 1) registro prospectivo do estudo, antes da inclusão do primeiro paciente de pesquisa;
- 2) a definição completa do desfecho primário tanto no protocolo de pesquisa como na publicação final;
- 3) informar alterações no planejamento e condução do ECR de maneira adequada e transparente.

Além disso, os editores de periódicos devem instruir os revisores a checar se há discrepâncias entre o protocolo e o manuscrito, sempre que essas informações estiverem disponíveis. Os revisores, por sua vez, devem recomendar aos autores aderir as diretrizes CONSORT. Essas medidas podem aumentar a transparência na divulgação dos resultados de ensaios clínicos, fortalecendo a prática baseada em evidências em Periodontia.

7 CONCLUSÃO

O RSD em ECRs sobre tratamento periodontal não cirúrgico teve alta prevalência, e foi associado com significância estatística e número de publicações referentes ao mesmo estudo.

REFERÊNCIAS¹

- Aggarwal R, Oremus M. Selective outcome reporting is present in randomized controlled trials in lung cancer immunotherapies. *J Clin Epidemiol*. 2019 Feb;106:145-146. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.10.010
- Alshamsi M, Mehta J, Nibali L. Study design and primary outcome in randomized controlled trials in periodontology. A systematic review. *J Clin Periodontol*. 2021 Jun;48(6):859-66. doi: 10.1111/jcpe.13443.
- Al Mutairi AS, Muzammil A. Quality assessment of randomized clinical trials in periodontal research from 2015-2018 - a cross sectional analysis. *J Int Acad Periodontol [Internet]*. 2020 Jul [citado 20 jan 2020];22(3):100-8. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/342924581_Quality_Assessment_of_Randomized_Clinical_Trials_in_Periodontal_Research_from_2015-2018_-_A_Cross_Sectional_Analysis.
- Andrade C. The primary outcome measure and its importance in clinical trials. *J Clin Psychiatry*. 2015 Oct;76(10):e1320-3. doi: 10.4088/JCP.15f10377.
- Boutron I, Page M, Higgins J, Altman D, Lund A, Hróbjartsson A. Considering bias and conflicts of interest among the included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.1*. Cochrane; 2020. [citado 20 jan. 2021]. Disponível em: www.training.cochrane.org/handbook.
- Calméjane L, Dechartres A, Tran VT, Ravaud P. Making protocols available with the article improved evaluation of selective outcome reporting. *J Clin Epidemiol*. 2018 Dec;104:95-102. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.08.020.
- Chambrone L, Wang HL, Romanos GE. Antimicrobial photodynamic therapy for the treatment of periodontitis and peri-implantitis: An American Academy of Periodontology best evidence review. *J Periodontol*. 2018 Jul;89(7):783-803. doi: 10.1902/jop.2017.170172.
- Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical evidence for selective reporting of outcomes in randomized trials: comparison of protocols to published articles. *JAMA*. 2004 May 26;291(20):2457-65. doi: 10.1001/jama.291.20.2457.
- Chiappelli F. Evidence-based dentistry: two decades and beyond. *J Evid Based Dent Pract*. 2019 Mar;19(1):7-16. doi: 10.1016/j.jebdp.2018.05.001.

¹ De acordo com estilo Vancouver.

De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, Kotzin S, Laine C, Marusic A, Overbeke AJ, Schroeder TV, Sox HC, Van Der Weyden MB; International Committee of Medical Journal Editors. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Z Med J*. 2004 Sep 10;117(1201):U1054.

DeVito NJ, Goldacre B. Catalogue of bias: publication bias. *BMJ Evid Based Med*. 2019 Apr;24(2):53-4. doi: 10.1136/bmjebm-2018-111107.

Dickersin K, Min YI. Publication bias: the problem that won't go away. *Ann N Y Acad Sci*. 1993 Dec 31;703:135-46; discussion 146-8. doi: 10.1111/j.1749-6632.1993.tb26343.x.

Dmitrienko A, D'Agostino RB Sr. Multiplicity Considerations in Clinical Trials. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2115-22. doi: 10.1056/NEJMra1709701.

Dwan K, Gamble C, Williamson PR, Kirkham JJ; Reporting Bias Group. Systematic review of the empirical evidence of study publication bias and outcome reporting bias - an updated review. *PLoS One*. 2013 Jul 5;8(7):e66844. doi: 10.1371/journal.pone.0066844.

Farquhar CM, Showell MG, Showell EAE, Beetham P, Baak N, Mourad S, Jordan VMB. Clinical trial registration was not an indicator for low risk of bias. *J Clin Epidemiol*. 2017 Apr;84:47-53. doi: 10.1016/j.jclinepi.2016.11.011.

Ferreira JC, Patino CM. Types of outcomes in clinical research. *J Bras Pneumol*. 2017 Jan-Feb;43(1):5. doi: 10.1590/S1806-37562017000000021.

Fleming PS, Koletsi D, Dwan K, Pandis N. Outcome discrepancies and selective reporting: impacting the leading journals? *PLoS One*. 2015 May 21;10(5):e0127495. doi: 10.1371/journal.pone.0127495.

Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. New York: Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-18539-2>

García-Gargallo M, Zurlohe M, Montero E, Alonso B, Serrano J, Sanz M, Herrera D. Evaluation of new chlorhexidine- and cetylpyridinium chloride-based mouthrinse formulations adjunctive to scaling and root planing: pilot study. *Int J Dent Hyg*. 2017 Nov;15(4):269-79. doi: 10.1111/idh.12254.

Goodman SN, Fanelli D, Ioannidis JP. What does research reproducibility mean? *Sci Transl Med*. 2016 Jun 1;8(341):341ps12. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf5027.

Graziani F, Karapetsa D, Alonso B, Herrera D. Nonsurgical and surgical treatment of periodontitis: how many options for one disease? *Periodontol 2000*. 2017 Oct;75(1):152-188. doi: 10.1111/prd.12201.

Grégory J, Créquit P, Vilgrain V, Boutron I, Ronot M. Published trials of TACE for HCC are often not registered and subject to outcome reporting bias. *JHEP Rep.* 2020 Oct 16;3(1):100196. doi: 10.1016/j.jhepr.2020.100196.

Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2013 May;257(5):818-23. doi: 10.1097/SLA.0b013e3182864fa3.

Hariton E, Locascio JJ. Randomised controlled trials - the gold standard for effectiveness research: Study design: randomised controlled trials. *BJOG.* 2018 Dec;125(13):1716. doi: 10.1111/1471-0528.15199.

Higgins JP, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of intervention.* Version 5.1.0 [updated March 2011]. The Cochrane Collaboration; 2011. [citado 6 jan 2021]. Disponível em: www.handbook.cochrane.org.

Hinton S, Beyari MM, Madden K, Lamfon HA. The Risk of Bias in Randomized Trials in General Dentistry Journals. *J Long Term Eff Med Implants.* 2015;25(4):277-88. doi: 10.1615/jlongtermeffmedimplants.2015011621.

Howick J, Chalmers I, Glasziou P, Greenhalgh T, Heneghan C, Liberati A, Moschetti I, Phillips B, Thornton H, Goddard O, Hodgkinson M. (2011). *The Oxford 2011 levels of evidence.* Oxford: The Centre for Evidence-Based Medicine; 2011. [citado 10 jan 2021]. Disponível em: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

Jepsen K, Jepsen S. Antibiotics/antimicrobials: systemic and local administration in the therapy of mild to moderately advanced periodontitis. *Periodontol 2000.* 2016 Jun;71(1):82-112. doi: 10.1111/prd.12121.

Jones CW, Keil LG, Holland WC, Caughey MC, Platts-Mills TF. Comparison of registered and published outcomes in randomized controlled trials: a systematic review. *BMC Med.* 2015 Nov 18;13:282. doi: 10.1186/s12916-015-0520-3.

Jones CW, Platts-Mills TF. Quality of registration for clinical trials published in emergency medicine journals. *Ann Emerg Med.* 2012 Oct;60(4):458-64.e1. doi: 10.1016/j.annemergmed.2012.02.005.

Kaplan RM, Irvin VL. Likelihood of null effects of large NHLBI clinical trials has increased over time. *PLoS One.* 2015 Aug 5;10(8):e0132382. doi: 10.1371/journal.pone.0132382.

Kirkham JJ, Altman DG, Chan AW, Gamble C, Dwan KM, Williamson PR. Outcome reporting bias in trials: a methodological approach for assessment and adjustment in systematic reviews. *BMJ.* 2018 Sep 28;362:k3802. doi: 10.1136/bmj.k3802.

Kirkham JJ, Dwan KM, Altman DG, Gamble C, Dodd S, Smyth R, Williamson PR. The impact of outcome reporting bias in randomised controlled trials on a cohort of systematic reviews. *BMJ.* 2010 Feb 15;340:c365. doi: 10.1136/bmj.c365.

Koufatzidou M, Koletsi D, Fleming PS, Polychronopoulou A, Pandis N. Outcome reporting discrepancies between trial entries and published final reports of orthodontic randomized controlled trials. *Eur J Orthod*. 2019 May 24;41(3):225-230. doi: 10.1093/ejo/cjy046.

Krishna R, De Stefano JA. Ultrasonic vs. hand instrumentation in periodontal therapy: Clinical outcomes. *Periodontology 2000*. 2016 Apr 04;71(1): 113–127. doi.org/10.1111/prd.12119

Li G, Abbade LPF, Nwosu I, Jin Y, Leenus A, Maaz M, Wang M, Bhatt M, Zielinski L, Sanger N, Bantoto B, Luo C, Shams I, Shahid H, Chang Y, Sun G, Mbuagbaw L, Samaan Z, Levine MAH, Adachi JD, Thabane L. A systematic review of comparisons between protocols or registrations and full reports in primary biomedical research. *BMC Med Res Methodol*. 2018 Jan 11;18(1):9. doi: 10.1186/s12874-017-0465-7.

Li T, Mayo-Wilson E, Fusco N, Hong H, Dickersin K. Caveat emptor: the combined effects of multiplicity and selective reporting. *Trials*. 2018 Sep 17;19(1):497. doi: 10.1186/s13063-018-2888-9.

Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009 Sep 2;302(9):977-84. Erratum in: *JAMA*. 2009 Oct 14;302(14):1532. doi: https://doi.org/10.1001/jama.2009.1242.

Mayo-Wilson E, Fusco N, Li T, Hong H, Canner JK, Dickersin K; MUDS investigators. Multiple outcomes and analyses in clinical trials create challenges for interpretation and research synthesis. *J Clin Epidemiol*. 2017 Jun;86:39-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.007.

Montenegro R, Needleman I, Moles D, Tonetti M. Quality of RCTs in periodontology--a systematic review. *J Dent Res*. 2002 Dec;81(12):866-70. doi: 10.1177/154405910208101214.

Nankervis H, Baibergenova A, Williams HC, Thomas KS. Prospective registration and outcome-reporting bias in randomized controlled trials of eczema treatments: a systematic review. *J Invest Dermatol*. 2012 Dec;132(12):2727-34. doi: 10.1038/jid.2012.231.

Needleman I, Moles DR, Worthington H. Evidence-based periodontology, systematic reviews and research quality. *Periodontol 2000*. 2005;37:12-28. doi: 10.1111/j.1600-0757.2004.37100.x.

Pannuti CM, Sendyk DI, Graças YTD, Takai SL, Sabóia VPA, Romito GA, Mendes FM. Clinically relevant outcomes in dental clinical trials: challenges and proposals. *Braz Oral Res*. 2020;34 Suppl 2:e073. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0073.

Papageorgiou SN, Kloukos D, Petridis H, Pandis N. An Assessment of the Risk of Bias in Randomized Controlled Trial Reports Published in Prosthodontic and Implant Dentistry Journals. *Int J Prosthodont*. 2015 Nov-Dec;28(6):586-93. doi: 10.11607/ijp.4357.

Porta M. A dictionary of epidemiology. 6^a ed. Oxford: Oxford University Press; 2014. 343 p

Proceedings of the 1996 World Workshop in Periodontics. Lansdowne, Virginia, July 13-17, 1996. *Ann Periodontol.* 1996 Nov;1(1):1-947.

Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ.* 1996 Jan 13;312(7023):71-2. doi: 10.1136/bmj.312.7023.71.

Sendyk DI, Rovai ES, Souza NV, Deboni MCZ, Pannuti CM. Selective outcome reporting in randomized clinical trials of dental implants. *J Clin Periodontol.* 2019 Jul;46(7):758-65. doi: 10.1111/jcpe.13128.

Sendyk DI, Souza NV, César Neto JB, Tatakis DN, Pannuti CM. Selective outcome reporting in root coverage randomized clinical trials. *J Clin Periodontol.* 2021 Jun;48(6):867-77. doi: 10.1111/jcpe.13451.

Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019 Aug 28;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.

U.S. National Library of Medicine. [Homepage on the internet]. *ClinicalTrials.gov* 2020 [citado 06 mar 2021] Disponível em: <https://clinicaltrials.gov/>

van den Bogert CA, Souverein PC, Brekelmans CTM, Janssen SWJ, Koëter GH, Leufkens HGM, Bouter LM. Primary endpoint discrepancies were found in one in ten clinical drug trials. Results of an inception cohort study. *J Clin Epidemiol.* 2017 Sep;89:199-208. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.05.012.

Vrljičak Davidović N, Komić L, Mešin I, Kotarac M, Okmažić D, Franić T. Registry versus publication: discrepancy of primary outcomes and possible outcome reporting bias in child and adolescent mental health. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2021 Jan 18. doi: 10.1007/s00787-020-01710-5.

Wayant C, Aran G, Johnson BS, Vassar M. Evaluation of Selective Outcome Reporting Bias in Efficacy Endpoints in Print and Television Advertisements for Oncology Drugs. *J Gen Intern Med.* 2020 Oct;35(10):2853-7. doi: 10.1007/s11606-020-06028-1.

Wayant C, Scheckel C, Hicks C, Nissen T, Leduc L, Som M, Vassar M. Evidence of selective reporting bias in hematology journals: A systematic review. *PLoS One.* 2017 Jun 1;12(6):e0178379. doi: 10.1371/journal.pone.0178379.

Weston J, Dwan K, Altman D, Clarke M, Gamble C, Schroter S, Williamson P, Kirkham J. Feasibility study to examine discrepancy rates in prespecified and reported outcomes in articles submitted to The BMJ. *BMJ Open*. 2016 Apr 22;6(4):e010075. doi: 10.1136/bmjopen-2015-010075.

Zarin DA, Keselman A. Registering a clinical trial in ClinicalTrial.gov. *Chest*. 2007;131(3), 909–12. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.06-2450>

Zarin DA, Tse T, Williams RJ, Califf RM, Ide NC. The ClinicalTrials.gov results database--update and key issues. *N Engl J Med*. 2011 Mar 3;364(9):852-60. doi: 10.1056/NEJMsa1012065.

Zhang S, Liang F, Li W. Comparison between publicly accessible publications, registries, and protocols of phase III trials indicated persistence of selective outcome reporting. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:87-94. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.07.010.

Zhao H, Hu J, Zhao L. Adjunctive subgingival application of Chlorhexidine gel in nonsurgical periodontal treatment for chronic periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020 Jan 31;20(1):34. doi: 10.1186/s12903-020-1021-0.

APÊNDICE A – Níveis de especificação do desfecho no protocolo e na publicação

Frequências dos domínios no protocolo

Domínios registrados no protocolo	N = 236 (%)
NCI	56 (23,7)
PCS	54 (22,9)
Parâmetros bioquímicos	36 (15,3)
Marcadores inflamatórios	18 (7,8)
Parâmetros radiográficos	16 (6,8)
ISG	11 (4,7)
SS	8 (3,4)
IP	8 (3,4)
PROMs	6 (2,5)
Parâmetros microbiológicos	6 (2,6)
PCS e SS	4 (1,7)
Halitose	2 (0,8)
Recessão gengival	2 (0,8)
Viabilidade celular	2 (0,8)
Incerto	1 (0,4)
Cicatrização tecidual	1 (0,4)
Pressão sanguínea	1 (0,4)
Marcadores do estresse oxidativo	1 (0,4)
Proteínas	1 (0,4)
PISA	1 (0,4)
Gravidez	1 (0,4)

Fonte: a autora

Frequências das medidas específicas no protocolo

Medida específica no protocolo	N = 236 (%)
Incerto	118 (50,0)
Redução da profundidade do defeito	11 (4,9)
PCR	10 (4,4)
HbA1c	9 (3,9)
ISG de toda boca	3 (1,4)
PCS em todos os dentes	3 (1,4)
Bactérias do complexo vermelho	3 (1,4)
Sítios >4 mm e SS+	3 (1,4)
IP de toda boca	2 (0,9)
Lipoproteína de alta densidade HDL	2 (0,9)
Lipoproteína de baixa densidade (LDL)	2 (0,9)

NCI em todos os dentes	2 (0,9)
Sítios $\geq 5\text{mm}$	2 (0,9)
Altura da crista alveolar	2 (0,9)
Níveis de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	2 (0,9)
Profundidade do defeito ósseo	2 (0,9)
Albumina sérica	1 (0,4)
IL-6	1 (0,4)
SS de toda boca	1 (0,4)
IL-1B	1 (0,4)
Atividade de doença	1 (0,4)
Fibrinogênio	1 (0,4)
Eritrosedimentação	1 (0,4)
Glóbulos brancos	1 (0,4)
Contagem de unidades formadoras de colônia	1 (0,4)
Antioxidantes	1 (0,4)
PCS em sítios $>3\text{mm}$	1 (0,4)
PCS em sítios $>5\text{mm}$	1 (0,4)
NCI em sítios $>3\text{mm}$	1 (0,4)
NCI em sítios $> 5\text{mm}$	1 (0,4)
Leucócito	1 (0,4)
Glicemia	1 (0,4)
Hemócito	1 (0,4)
Hemoglobina	1 (0,4)
Colesterol	1 (0,4)
Micropartícula endotelial	1 (0,4)
PISA	1 (0,4)
NCI em sítios selecionados	1 (0,4)
Idade gestacional	1 (0,4)
Glicose plasmática em jejum	1 (0,4)
Triglicerídios	1 (0,4)
Tempo de coagulação	1 (0,4)
Redução do nº pacientes com halitose	1 (0,4)
Plasma pentraxina 2	1 (0,4)
≤ 4 Sítios periodontais com PCS PD $\geq 5\text{ mm}$	1 (0,4)
Células dendríticas do sangue	1 (0,4)
Calprotectina	1 (0,4)
Osteocalcina	1 (0,4)
N-telopeptídeo de colágeno tipo I (NTx)	1 (0,4)
Alanina aminotransferase	1 (0,4)
Aspartato aminotransferase	1 (0,4)
PCS em bolsas residuais	1 (0,4)
Recessão gengival em bolsas residuais	1 (0,4)
NCI em bolsas residuais	1 (0,4)
Qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP)	1 (0,4)
Impactos orais no desempenho diário (OIDP)	1 (0,4)
Escala analógica visual (VAS)	1 (0,4)

Questionário de medo dentário (DFS)	1 (0,4)
Escala de Ansiedade Dentária (DAS)	1 (0,4)
NCI em sítios com PCS iniciais ≥ 7 mm	1 (0,4)
NCI ≥ 1.3 mm	1 (0,4)
Níveis de resistina sérica	1 (0,4)
Altura da crista alveolar	1 (0,4)
Serum MDA	1 (0,4)
Viabilidade de <i>S boulardii</i> in vitro	1 (0,4)
Viabilidade de <i>S boulardii</i> em bolsa periodontal	1 (0,4)
TNF alfa	1 (0,4)
Superóxido dismutase (SOD)	1 (0,4)
Proteína carbonil	1 (0,4)
≤ 4 Sítios com PCS ≥ 5 mm	1 (0,4)
Altura de recessão gengival	1 (0,4)
MMP-9	1 (0,4)
TGF-Beta 1	1 (0,4)
IL-8	1 (0,4)
TIMP-1	1 (0,4)
PCS ≤ 4 mm and SS-	1 (0,4)

Fonte: a autora.

Frequências de domínios na publicação

Frequência de domínios na publicação	N= 180 (%)
NCI	46 (25,6)
PCS	34 (18,8)
Incerto	27 (15,0)
Parâmetros bioquímicos	19 (10,4)
Marcadores inflamatórios	12 (6,7)
Parâmetros radiográficos	12 (6,7)
PROMs	7 (3,8)
Sangramento à sondagem	5 (2,8)
Pressão sanguínea	3 (1,7)
PCS e SS	3 (1,7)
Parâmetros cardiológicos	2 (1,1)
Índice gengival	2 (1,1)
Índice de placa	2 (1,1)
Parâmetros microbiológicos	2 (1,1)

PISA	1 (0,6)
Gravidez	1 (0,6)
Halitose	1 (0,6)
PCS e SS -	1 (0,6)

Fonte: a autora.

Frequências das medidas específicas na publicação

Medidas específicas na publicação	N = 180 (%)
Incerto	66 (36,7)
NCI em todos os dentes	21 (11,7)
PCS em todos os dentes	11 (6,1)
Redução da profundidade do defeito	11 (6,1)
HbA1c	9 (5)
PCR	8 (4,3)
SS de toda boca	5 (2,6)
NCI em sítios selecionados	3 (1,5)
PCS em sítios selecionados	2 (1,0)
Pressão sanguínea sistólica	2 (1,0)
Índice gengival de toda boca	2 (1,0)
Sítios com PCS \geq 5mm	2 (1,0)
Índice de placa de toda boca	2 (1,0)
Superóxido dismutase (SOD)	2 (1,0)
PCS \leq 4mm e SS -	2 (1,0)
Nº de sítios >4 mm e SS +	2 (1,0)
IL-6	1 (0,6)
Albumina sérica	1 (0,6)
Pontuação de gravidade OHIP	1 (0,6)
Atividade de doença	1 (0,6)
NCI em sítios com PCS inicial \geq 5 mm e NCI \geq 5 mm	1 (0,6)
Glicemia	1 (0,6)
Contagem de unidades formadoras de colônia	1 (0,6)
Pressão sanguínea diastólica	1 (0,6)
Microparículas endoteliais	1 (0,6)
Velocidade da onda de pulso do tornozelo braquial (baPWV)	1 (0,6)
Índice tornozelo-braquial (ABI)	1 (0,6)
MMP-8	1 (0,6)
Scores motores e cognitivos.	1 (0,6)
Idade gentacional	1 (0,6)
Altura da crista alveolar	1 (0,6)
Compostos de enxofre voláteis (VSC)	1 (0,6)

Nitrito	1 (0,6)
Plasma pentraxina 2	1 (0,6)
≤ 4 periodontal sites with PD ≥ 5 mm	1 (0,6)
Impactos orais no desempenho diário (OIDP)	1 (0,6)
Qualidade de vida relacionada à saúde bucal (OHIP)	1 (0,6)
Escala analógica visual (VAS)	1 (0,6)
Questionário de medo dentário (DFS)	1 (0,6)
Escala de Ansiedade Dentária (DAS)	1 (0,6)
NCI em sítios com PCS iniciais ≥7mm	1 (0,6)
NCI ≥ 1.3 mm	1 (0,6)
Níveis de resistina sérica	1 (0,6)
Número de PMN no fluído crevicular	1 (0,6)
Bactérias do complexo vermelho	1 (0,6)
TNF-alfa	1 (0,6)

Fonte: a autora.

APÊNDICE B – Definição completa do desfecho no protocolo e na publicação em quatro níveis

Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho no protocolo em quatro níveis

Definição do desfecho primário	Desfechos primários (n=236)
Definição completa do desfecho (quatro níveis claramente definidos na publicação, sem o método de agregação)	72 (30,5)
Definição incompleta do desfecho (definição pouco clara em ao menos um nível)	
1 nível unclear	119 (50,5)
2 níveis unclear	42 (17,8)
3 níveis unclear	2 (0,8)
4 níveis unclear	1 (0,4)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

Fonte: a autora

Distribuição do desfecho primário pela definição completa do desfecho na publicação em quatro níveis, sem considerar o método de agregação

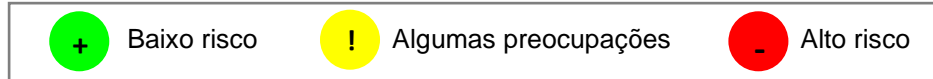
Definição do desfecho primário	Desfechos primários (n=180)
Definição completa do desfecho (quatro níveis claramente definidos na publicação, sem o método de agregação)	67 (37,2)
Definição incompleta do desfecho (definição pouco clara em ao menos um nível)	
1 nível unclear	54 (30,0)
2 níveis unclear	30 (16,7)
3 níveis unclear	8 (4,4)
4 níveis unclear	21 (11,7)

Todas as variáveis foram reportadas como n (%)

Fonte: a autora

APÊNDICE C – Risco de viés dos 141 estudos incluídos de acordo com os cinco domínios da ferramenta RoB2

- D1 Processo de randomização
- D2 Desvios na intervenção planejada
- D3 Dados de desfechos ausentes
- D4 Avaliação do desfecho
- D5 Relato seletivo de desfecho



NCT do estudo	Desfecho avaliado	D1	D2	D3	D4	D5	Viés geral
NCT02583841	Alanina aminotransferase	!	-	-	+	!	-
NCT00937976	Albumina sérica	!	+	+	+	-	-
NCT03939936	Alterações na IL-6	+	+	+	+	-	-
NCT03544931	Alterações na PCR	+	+	+	+	!	!
NCT02666573	Alterações na porcentagem de PCS	!	!	+	-	!	-
NCT03513263	Atividade de doença	!	+	+	+	!	!
NCT01568944	Células Dendríticas Inflamatórias	!	-	-	+	!	-
NCT00066131	Idade gestacional	!	-	-	+	-	-
NCT03084484	Índice de sangramento gengival	+	+	+	+	-	-
NCT04137419	ISG	+	+	+	+	-	-
NCT02880397	ISG, IPV, PCS	+	+	+	+	-	-
NCT02197260	Marcador inflamatório	+	+	!	+	-	-
NCT02490618	Média de PCS	+	+	+	+	-	-
NCT02627534	Média de PCS	+	+	+	+	!	!
NCT02315222	MMP-8	!	-	!	+	-	-
NCT02263352	Mudança no Serum MDA	!	+	+	+	!	!
NCT02719587	Mudança nos níveis de TNF alfa salivar	+	+	+	+	-	-
NCT02409966	Mudanças no OIDP	+	!	+	+	-	-
NCT00707369	NCI	+	+	+	+	+	+
NCT00918060	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT01034501	NCI	+	!	+	+	!	!

NCT01098448	NCI	!	!	+	+	!	!
NCT01215201	NCI	!	!	+	+	-	-
NCT01318928	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT01532674	NCI	+	!	+	+	!	!
NCT01647282	NCI	!	!	+	+	-	-
NCT01670305	NCI	!	+	+	+	!	!
NCT01870362	NCI	+	-	!	+	!	-
NCT01929135	NCI	+	!	+	+	!	!
NCT01943877	NCI	!	-	+	!	!	-
NCT01997814	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT01997853	NCI	!	!	+	+	!	!
NCT02049008	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT02062047	NCI	!	+	+	!	-	-
NCT02125812	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT02168543	NCI	!	!	+	+	-	-
NCT02283736	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT02386020	NCI	!	+	+	+	!	!
NCT02402296	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT02407379	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT02470611	NCI	!	+	+	+	-	-
NCT02551770	NCI	!	!	+	!	+	!
NCT02657096	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT02829983	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT02839408	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT02839421	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT02851823	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT02969928	NCI	+	+	+	+	!	!

NCT03034824	NCI	!	-	-	!	-	-
NCT03039244	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT03044886	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT03295461	NCI	!	!	+	!	!	!
NCT03308019	NCI	!	+	!	+	-	-
NCT03311906	NCI	!	!	+	!	!	!
NCT03368430	NCI	+	!	-	+	!	-
NCT03387371	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT03408548	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT03444350	NCI	-	!	+	+	-	-
NCT03444363	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT03468595	NCI	!	!	!	!	!	!
NCT03499184	NCI	+	+	+	+	-	-
NCT03557827	NCI	!	!	+	-	-	-
NCT03807596	NCI	+	-	-	-	!	-
NCT03933501	NCI	+	!	+	!	-	-
NCT03964935	NCI	+	!	+	+	-	-
NCT04349878	NCI	+	+	+	+	!	!
NCT00997178	Níveis de HbA1c	!	+	+	+	+	!
NCT01271231	Níveis de HbA1c	+	+	+	+	-	-
NCT01595594	Níveis de HbA1c	+	+	+	+	-	-
NCT01951547	Níveis de HbA1c	!	!	+	+	-	-
NCT02775266	Níveis de HbA1c	!	+	+	+	!	!
NCT01252082	Níveis de HbA1c	!	+	+	+	!	!
NCT01904422	Níveis de HbA1c	+	-	+	+	-	-
NCT02745015	Níveis de HbA1c	!	!	+	+	!	!
NCT02794506	Níveis de HbA1c	+	!	+	+	!	!

NCT02874963	Níveis de HbA1c	!	-	-	+	!	-
NCT03599401	Níveis de HbA1c	!	!	+	+	!	!
NCT02215460	Níveis de nitrito	+	!	+	+	-	-
NCT02417376	Níveis de PCR	+	!	+	+	-	-
NCT02460926	Níveis de PCR	+	+	+	+	!	!
NCT03501316	Níveis de PCR	+	!	+	+	-	-
NCT03028727	Níveis de <i>Porphyromonas gingivalis</i>	!	-	-	+	!	-
NCT02368678	Níveis de VSC	+	!	+	+	-	-
NCT04038801	Nível de biomarcador do fluido crevicular	!	!	+	+	!	!
NCT03410602	Nível ósseo da crista alveolar	!	!	+	+	!	!
NCT01848379	Número de PMN	!	!	!	!	-	-
NCT01046435	PCR	!	!	+	+	-	-
NCT01906450	PCR	!	-	+	+	!	!
NCT00196456	PCS	!	!	+	+	!	!
NCT00805558	PCS	+	+	+	+	-	-
NCT01282229	PCS	!	!	+	+	-	-
NCT01808703	PCS	!	!	+	+	+	!
NCT01938183	PCS	+	+	+	+	-	-
NCT02150005	PCS	!	!	+	-	!	-
NCT02208739	PCS	!	+	+	+	-	-
NCT02223702	PCS	!	-	!	!	!	-
NCT02355977	PCS	!	+	+	+	!	!
NCT02403960	PCS	!	+	+	+	-	-
NCT02508415	PCS	!	!	+	!	-	-
NCT02538224	PCS	+	!	+	+	-	-
NCT02538237	PCS	+	!	+	+	-	-
NCT02560870	PCS	!	+	+	+	-	-

NCT02705885	PCS	+	!	+	+	!	!
NCT02735395	PCS	+	+	+	+	!	!
NCT02767115	PCS	!	+	+	!	!	!
NCT02800252	PCS	+	!	+	+	!	!
NCT02817152	PCS	!	!	+	+	-	-
NCT02967861	PCS	!	!	+	!	!	!
NCT03031756	PCS	!	+	+	+	!	!
NCT03142776	PCS	+	+	+	+	-	-
NCT03162406	PCS	+	+	+	+	!	!
NCT03374176	PCS	!	+	+	+	-	-
NCT03412331	PCS	!	-	!	+	!	-
NCT03557814	PCS	!	!	+	+	!	!
NCT03754010	PCS	+	!	+	!	-	-
NCT04477395	PCS e SS	-	-	+	+	-	-
NCT04264624	PCS ≤ 4 mm e sem SS	!	+	+	+	-	-
NCT02531555	PCS e SS	!	-	-	!	-	-
NCT00952536	PCS, SS e NCI	!	+	+	+	-	-
NCT02283515	Preenchimento de defeito ósseo	!	!	+	+	!	!
NCT02738515	Preenchimento de defeito ósseo	!	-	+	+	!	-
NCT03204071	Preenchimento de defeito ósseo	!	+	+	+	!	!
NCT02131922	Pressão sanguínea	+	+	+	+	-	-
NCT01917292	Pressão sanguínea diastólica	+	+	+	+	-	-
NCT03204097	Profundidade do defeito ósseo	!	!	+	+	-	-
NCT02274090	Profundidade do defeito radiográfico	!	!	+	+	!	!
NCT02135952	Proporções do complexo vermelho	+	+	+	+	-	-
NCT03203746	Proteína carbonil no líquido crevicular	!	+	+	+	!	!
NCT03262077	Redução bacteriana	+	-	-	-	-	-

NCT02600520	Redução da profundidade do defeito	!	!	+	+	!	!
NCT02048761	Redução de profundidade de defeito	!	!	+	+	!	!
NCT02060032	Redução de profundidade de defeito	!	!	+	+	-	-
NCT02455869	Redução de profundidade de defeito	!	!	+	+	!	!
NCT02800902	Redução de profundidade de defeito	!	!	+	+	!	!
NCT02903108	Redução de profundidade de defeito	+	!	+	+	!	!
NCT03043196	Redução de profundidade de defeito	!	+	+	+	!	!
NCT03204058	Redução de profundidade de defeito	!	+	+	+	!	!
NCT02875470	Reparação tecidual	!	!	+	!	!	!
NCT02764879	Superóxido dismutase (SOD) no líquido crevicular	+	+	+	+	!	!
NCT03148483	Viabilidade	+	!	+	!	!	!
NCT02645669	Viabilidade de probióticos na bolsa periodontal	!	!	+	!	!	!

