

**VINICIUS PAES DE ASSIS SANTOS**

**Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados  
que utilizam o modelo de cirurgia de terceiros molares**

São Paulo

2023



**VINICIUS PAES DE ASSIS SANTOS**

**Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados  
que utilizam o modelo de cirurgia de terceiros molares**

**Versão Corrigida**

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: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais

Orientadora: Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni

São Paulo

2023

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

---

Santos, Vinicius Paes de Assis.

Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados que utilizam o modelo de cirurgia de terceiros molares / Vinicius Paes de Assis Santos; orientadora Maria Cristina Zindel Deboni. -- São Paulo, 2023.

64 p. : fig., tab., graf. ; 30 cm.

Dissertação (Mestrado) -- Programa de Pós-Graduação em Ciências Odontológicas. Área de concentração: Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Faciais. -- Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo.

Versão corrigida.

1. Terceiro molar. 2. Relato seletivo de desfecho. 3. Ensaio clínico randomizado. I. Deboni, Maria Cristina Zindel. II. Título.

Santos VPA. Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados que utilizam o modelo de cirurgia de terceiros molares. Dissertação apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovado em: 01/03/2023

### **Banca Examinadora**

Prof(a). Dr(a). Natacha Kalline de Oliveira  
Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: APROVADO

Prof(a). Dr(a). Guilherme Spagnol  
Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: APROVADO

Prof(a). Dr(a). Daniel Isaac Sendyk  
Instituição: Universidade de São Paulo Julgamento: APROVADO



Aos meus pais, João Batista dos Santos e Andréa Paes Assis dos Santos, cujos nomes não estão impressos em meus trabalhos e publicações, mas que pelo apoio e amor são responsáveis por minhas conquistas.

Aos meus irmãos, Vitor, pela companhia e amizade, e Ana Clara, colega de Universidade e confidente.

Ao meu amor, Pedro Henrique, que divide sonhos de profissão e de vida.





## **AGRADECIMENTOS**

Aos meus pais, Andréa Paes Assis dos Santos e João Batista dos Santos, pelo apoio incondicional emocional e financeiro durante toda minha formação.

À Profa. Dra. Maria Cristina Zindel Deboni, pelo apoio acadêmico desde a graduação e pela amizade. Não imagina o quanto me inspirou na prática clínica e científica.

À Universidade de São Paulo, instituição que tanto me orgulho de ter graduação e agora, pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Claudio Pannuti, pela inspiração do trabalho e apoio em seu desenvolvimento, e à sua orientada Profa. Nathalia Vilela que tanto auxiliou no desenvolvimento dos materiais e métodos.

Ao Prof. Dr. Daniel Sendyk, pelo auxílio no método de extração de dados, e inspiração.

Ao colega de mestrado Prof. Matheus Barreto pela ajuda no desenvolvimento do trabalho.



"Uma ética da produção e difusão do conhecimento de maneira aberta e compartilhada vai contra a lógica do sistema financeiro global, mas pode contribuir para contrabalançar as desigualdades em termos de concentração de informação, conhecimento e capital".

Silva, F.C.C.; Silveira, L.  
O ecossistema da Ciência Aberta. Transinformação, v.31, e190001, 2019.



## RESUMO

Santos VPA. Prevalência de relato seletivo de desfechos em ensaios clínicos randomizados que utilizam o modelo de cirurgia de terceiros molares [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2023. Versão Corrigida

Os ensaios clínicos estão sujeitos a vieses. Um deles é o relato seletivo de desfecho (RSD) que ocorre quando o desfecho primário de um ensaio clínico é modificado ou não publicado. O modelo de cirurgia de remoção de terceiros molares é amplamente usado nas pesquisas clínicas em odontologia e medicina para estudo de medicamentos analgésicos e anti-inflamatórios. Embora existam muitos trabalhos analisando RSD em odontologia, não há estudo que tenha observado reportes seletivos de desfechos em estudos clínicos em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial. O RSD é comum na medicina e ameaça a validade dos resultados encontrados em ensaios clínicos. Quando inseridos em revisões sistemáticas esses resultados tem seu efeito potencializado, e pode influenciar a tomada de decisão de toda uma comunidade clínica. Por isso reconhecer o RSD nesse tópico é importante. O objetivo desse estudo foi avaliar a prevalência de relato seletivo de desfecho em publicações de ensaios clínicos que utilizaram o modelo de exodontia de terceiros molares e se houve associação entre o relato seletivo de desfecho com a significância estatística apresentada pelos desfechos, tipo de financiamento, período e histórico de alterações de registro do protocolo, número e impacto das publicações e quais características levam ao RSD. Foi realizada uma busca na plataforma “ClinicalTrials.gov” dos protocolos de ensaios clínicos randomizados incluindo a condição da exodontia de terceiro molar como modelo de avaliação de desfecho usando a estratégia: “third molar” ou “wisdom tooth”. Após, foram identificados os artigos respectivos dos registros nas bases de dados e comparados com os protocolos quanto aos dados metodológicos de cálculo da amostra, identificação do desfecho primário, período de avaliação, inserção de novos desfechos na publicação, e de resultados dos desfechos apontados. Foram encontrados 358 registros de protocolo sendo que 87 apresentaram seus artigos correspondentes. O RSD foi identificado em 28,74% das publicações e teve relação significativa com

alteração no protocolo, inserção de novo desfecho e discrepância no tipo de estudo. O RSD não teve associação e com impacto das publicações e resultados estatisticamente significantes. Concluimos que o RSD na pesquisa clínica que utiliza o modelo da cirurgia de exodontia de terceiros molares é moderada e pode influenciar a evidencia científica da intervenção testada em revisões sistemática o que pode induzir ao erro de interpretação pelos profissionais de saúde.

Palavras-chave: Terceiro molar. Relato Seletivo de desfecho. Ensaio clínico randomizado.

## ABSTRACT

Santos VPA. Prevalence of selective reporting outcomes in randomized clinical trials using third molar surgery model [dissertation]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Odontologia; 2023. Versão Corrigida

Bias can occur in clinical trials and Selective outcome reporting (SOR) is one type. It occurs when the primary outcome of a clinical trial is modified or not published. The third molar surgery model is widely used in clinical research in dentistry and medicine to study analgesic and anti-inflammatory drugs. There are many studies analyzing SOR in dentistry but there is no study that has observed SOR in clinical trials in oral and maxillofacial surgery. SOR is common in medicine and threatens the validity of results found in clinical trials. If included in systematic reviews, these results have the effect potentiated, and can influence the decision-making process of an entire clinical community. Therefore, recognizing the SOR in this topic is important. The purpose of this study was to evaluate the prevalence of selective reporting of outcome in publications of clinical trials that used the third molar extraction model and whether there was an association between selective reporting of outcome with statistical significance presented by outcomes, type of funding, period and history of protocol registration changes, number and impact of publications, and which characteristics lead to SOR. A search was performed on the "ClinicalTrials.gov" platform of randomized clinical trial protocols including the condition of third molar extraction as an outcome evaluation model using the keywords: "third molar" or "wisdom tooth". Afterwards, the articles corresponding of the records in the databases were identified and compared with the protocols regarding the methodological data of sample calculation, identification of the primary outcome, evaluation period, insertion of new outcomes in the publication, and results of the indicated outcomes. A total of 358 protocol records were found, 87 presented their corresponding articles. SOR was identified in 28.74% of the publications and had a significant relationship with changes in the protocol, insertion of a new outcome and discrepancy in the type of study. SOR had no association and impact of publications and statistically significant results. We conclude that the SOR in clinical research using the third molar extraction surgery model is moderate and can influence the scientific evidence of the

intervention tested in systematic reviews, which can lead to misinterpretation by health professionals.

Keywords: Selective outcome reporting. Third molars. Randomized clinical trial.



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ConSORT,	<i>Consolidated Standards of Reporting Trials</i> . Em tradução livre para o português: padrões consolidados de relatório de ensaio
CT	<i>ClinicalTrials</i>
CTBMF	Cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial
ECR	Estudo clínico randomizado
ICMJE	Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas
NCT	Número do <i>ClinicalTrials</i>
PRISMA	Itens Preferenciais de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-análise em tradução livre do inglês para português
ReBEC	Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos
RoB2	<i>Risk of Bias 2</i> . Em tradução para o português: Risco de viés 2
RSD	Relato seletivo de desfecho



## SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO .....	21
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	23
3	PROPOSIÇÃO .....	29
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	31
5	RESULTADOS.....	39
6	DISCUSSÃO .....	51
7	CONCLUSÕES .....	59
	REFERÊNCIAS.....	61



## 1 INTRODUÇÃO

Na clínica baseada em evidências, os resultados de pesquisas têm um grande impacto na atividade profissional, nas recomendações, terapias clínicas e na prescrição medicamentosa. As evidências científicas em saúde que suportam a tomada de decisões devem ser embasadas em resultados de ensaios clínicos bem delineados e qualificados do ponto de vista metodológico (1, 2). Portanto, qualquer viés, manipulação de dados, ou limitações que o material e método destes ensaios gerem, podem alterar os resultados de pesquisas publicadas, e isso é preocupante pois a validade da evidência estará ameaçada.(3, 4)

O estudo que mais dá suporte à prática clínica baseada em evidências referente à eficácia de intervenções clínicas são os ensaios clínicos randomizados(5). Esse tipo de estudo está no topo da pirâmide de evidência científica e quando realizado ou conduzido de maneira inadequada pode gerar interpretações equivocadas e a conclusões errôneas em uma revisão sistemática.

Uma pesquisa clínica tem como objetivo investigar um resultado de um tratamento em saúde, ou em outras palavras os desfechos de uma intervenção terapêutica para uma determinada condição clínica. Quando estabelecemos o desenho de um estudo, devemos definir qual será o desfecho primário ou principal da pesquisa para calcular uma amostra populacional representativa para que seja possível responder à questão de pesquisa além dos demais desfechos, que são chamados de desfechos secundários.(6)

As pesquisas clínicas podem estar sujeitas a erros sistemáticos ou vieses, que devem ser evitados para garantir que o estudo seja bem conduzido. O relato seletivo de desfecho (RSD) é um tipo de viés que ocorre quando o desfecho primário de um ensaio clínico é modificado ou não publicado ou até mesmo quando um novo desfecho é relatado (7, 8). O RSD é bastante comum (9, 10) e está associado a resultados estatisticamente significativos (11, 12). Isso implica que esses estudos estão propensos a não publicar resultados que não corroboram para a hipótese da pesquisa.(13)

Discrepâncias de resultados entre protocolos listados nas plataformas de registros, como por exemplo no ClinicaTrial.gov, e daqueles reportados nas respectivas publicações foram observadas em revisões sistemáticas em saúde

bucal, em ensaios clínicos ortodônticos (14) e de implante dentário (15). No entanto, não há estudo que tenha observado reportes seletivos de desfechos em estudos clínicos em cirurgia e traumatologia bucomaxilofacial (CTBMF).

A exodontia de terceiros molares é o modelo cirúrgico mais utilizado em pesquisas clínicas para o estudo da efetividade de intervenções e/ou terapias medicamentosas para controle da dor e inflamação no campo da odontologia e da medicina. Esse modelo envolve as cirurgias mais praticadas na especialidade CTBMF, permite reprodutibilidade, curto período de avaliação da dor aguda inflamatória, e possibilita um número amostral adequado de pacientes jovens e saudáveis principalmente padronização metodológica considerando estudos multicêntricos. A dor e a inflamação pós-operatória das cirurgias de dentes retidos podem ser aferidas por diferentes formas: pelo nível de dor, consumo de analgésicos, grau de edema facial, limitação de abertura bucal, alterações sistêmicas durante o tratamento, qualidade do reparo tecidual, níveis de ansiedade transoperatória, entre outros. (16)

Neste contexto e considerando a ausência de avaliações de RSD em ECRs que envolvam metodologias em CTBMF o objetivo deste estudo é avaliar a prevalência de reportes seletivos de desfechos em pesquisas clínicas que utilizaram o modelo da exodontia de terceiros molares inferiores.

## 2 REVISÃO DA LITERATURA

Os resultados de pesquisas clínicas têm um grande impacto na atividade profissional, nas recomendações, terapias clínicas e na prescrição medicamentosa (17). Portanto, qualquer viés, manipulação de dados, ou limitações que o material e método gerem, podem alterar os resultados de pesquisas publicadas, e isso é preocupante pois o clínico poderá utilizar uma orientação terapêutica que pode não ter uma evidência verdadeiramente válida.(4)

Desfechos são as variáveis monitoradas no ensaio clínico. Eles medem o efeito de uma intervenção sobre a saúde de uma determinada população. São exemplos: sobrevida de restaurações, alívio de dor mensurado com escala analógica visual, nível de inflamação. Desfechos podem ser primários ou secundários. O primário é a medida mais importante do ensaio clínico. É a variável mais importante pois responde à pergunta da pesquisa. Desfechos secundários são resultados que auxiliam na interpretação dos resultados dos desfechos primários, e podem fornecer dados para estudos maiores.

O estudo que mais dá suporte à prática clínica baseada em evidências referente à eficácia de intervenções clínicas são os ensaios clínicos randomizados (5). Os resultados de ECRs e seus impactos são somados nas revisões sistemáticas com meta análise, aumentando a evidencia de suas conclusões.

O número de publicações do tipo revisões sistemáticas cresceu muito desde 2007 e o número de correções substanciais necessárias para alinhá-los com as melhores práticas diminuiu, por conta da ferramenta PRISMA (Itens Preferenciais de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-análise em tradução livre) ou no Cochrane Handbook (18). Entretanto, o mesmo estudo aponta que um problema que continua a ocorrer regularmente nos ensaios clínicos que compõem os metadados das RS é o viés de relato seletivo de desfechos (RSD).(18)

A ferramenta da Cochrane usada para revisões sistemáticas até 2020 mostrou não ser sensível ao viés de relato seletivo de desfecho (19) e isso mostra o quão sensível fica o nível de evidência das revisões sistemáticas, quando ensaios clínicos randomizados com RSD são incluídos A sua atualização, chamada de RoB2 (*Risk of Bias*) buscou melhorar, dentre outros, esse aspecto.

As pesquisas clínicas podem estar sujeitas a erros sistemáticos ou erros aleatórios. Os erros sistemáticos ou vieses devem ser evitados ao máximo para garantir que o estudo seja bem conduzido. O relato seletivo de desfecho (em inglês *selective outcome reporting* – SOR) se sobrepõe ao viés de publicação. O viés de publicação surge quando os estudos são publicados ou não, dependendo de seus resultados. Um dos fatores por trás do viés de publicação é que os estudos que relatam resultados positivos ou significativos têm maior probabilidade de serem publicados. A consequência é que a literatura está super-representada por resultados significativos, leva a uma estimativa resumida tendenciosa. Isso, pode levar a relatos seletivos de desfechos (RSD) significativos em favor dos não significativos. O RSD ocorre quando o desfecho primário de um ensaio clínico é modificado ou não publicado ou um novo desfecho é relatado (17). Como qualquer tipo de viés, esse também ameaça a validade dos ensaios, aumentando a probabilidade de que os resultados tenham sido causados por acaso e potencialmente torna esses resultados enganosos. Os autores Jackson, et al. resume esses dois principais tipos de viés na frase “Enquanto o viés de publicação ocorre quando todo o estudo não foi publicado, o relato seletivo de desfechos ocorre quando os estudos coletam vários resultados e, depois de analisados, publicam apenas os selecionados”. (19)

Existem indícios que mostram que o RSD é bastante comum em medicina (9, 10), e que está associado a resultados estatisticamente significativos (11, 12). Este fato implica que esses estudos estão propensos a relatar resultados que mostrem significância estatística e a não publicar resultados que não corroboram para a hipótese da pesquisa (13). O viés de relato de resultados é comum e raramente é tratado adequadamente. (18)

De acordo com Chan et al. (8), RSD ocorre quando autores: promovem desfechos secundários de protocolos para primários na publicação quando observam um resultado significativo; rebaixam desfechos primários do protocolo para secundários na publicação, quando o resultado não é significativo; introduzem um novo desfecho primário na publicação quando o resultado é significativo; omitem na publicação um desfecho primário do protocolo quando o resultado não é significativo ou quanto alteram ou introduzem um novo time point na publicação quando o resultado é significativo.(7)



As plataformas de registro de pesquisa clínica, foram criadas para aumentar a transparência dos protocolos de pesquisa e diminuir o RSD. A plataforma ClinicalTrials.gov. foi disponibilizada no ano 2000, e desde 2005 o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) exige o registro formal e completo de ensaios clínicos em um portal de registro público para que esse registro seja inserido na publicação em periódicos da área (20). Embora ainda fosse possível registrar de forma retrospectiva o protocolo do ensaio clínico é parte da recomendação que os pesquisadores detalhem todos o desenho do ensaio clínico, suas intervenções e métodos de aferição e defina os desfechos e seus períodos de avaliação antes da inclusão do primeiro participante da pesquisa.

O protocolo de estudo clínico disponível numa base pública, deveria em teoria, 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. (21)

A apresentação incompleta de desfechos é uma outra falha de transparência em pesquisa clínica. Os desfechos clínicos podem estar descritos de forma incompleta no protocolo nas plataformas de registro da área, ou estar descrito de forma deficiente na publicação do artigo científico. Isso cria uma oportunidade de realizar uma escolha seletiva de qual desfecho clínico será usado. É uma ação comparada com o termo em inglês "*cherry-picking*" (em tradução livre para o português: colher cerejas) compatível com a expressão "escolher a dedo". O autor seleciona aqueles desfechos que são interessantes a ele, da mesma forma em que se colhe apenas cerejas que parecem bonitas e saborosas. (22)

As plataformas de registro, como ClinicalTrials.gov, permitem a inclusão de mais de um desfecho primário, mas o uso de mais de um desfecho aumenta a chance de encontrar um resultado significativo por acaso, e isso pode levar à conclusão errada sobre determinada terapia. (23)

A declaração ConSoRT, (Consolidated Standards of Reporting Trials) em tradução livre para o português, padrões consolidados de relatório de ensaio, que é endossado pela maioria das revistas respeitadas, apresenta um conjunto mínimo de recomendações baseadas em evidências para relatar ECRs. Basicamente essa declaração estabelece uma maneira padrão para os autores prepararem relatórios de resultados de estudos, facilitando o relatório completo e transparente e auxiliando sua interpretação e avaliação crítica. Ela aconselha os autores a incluir apenas um

desfecho para que o pesquisador apresente de forma clara a intervenção e as consequências clínicas ou desfecho clínico principal que se quer estudar a partir do ensaio.(24)

Um desfecho é considerado completamente especificado quando é descrito em seus cinco níveis, contendo os seguintes elementos (25): (a) domínio (por exemplo, abertura de boca); (b) medida específica (abertura bucal entre os dentes 11 e 41); (c) métrica específica (ex. redução na abertura bucal em mm em relação ao baseline); (d) método de agregação (ex. média); 29 (e) avaliação em um ponto do tempo (período experimental ou time point) (ex. pré operatório e pós operatório de 7 dias). A descrição completa do desfecho exemplificado acima seria: média da abertura bucal, distância entre os dentes 11 e 41, em relação ao baseline, após 07 dias. A especificação incompleta de um desfecho pode comprometer a transparência da divulgação dos resultados dos ensaios clínicos. Desfechos que são descritos no protocolo de maneira incompleta ou na publicação, criam oportunidades para que os autores escolham medidas, métricas e pontos do tempo que foram estatisticamente significativos. Dessa forma, o registro dos protocolos não é suficiente para evitar o RSD.

Discrepâncias de resultados entre protocolos listados nas plataformas de registros, e daqueles reportados nas respectivas publicações foram observadas em revisões sistemáticas em saúde bucal, em ensaios clínicos ortodônticos(14) e de implante dentário. (15)

A exodontia de terceiros molares é o modelo cirúrgico mais utilizado em pesquisas clínicas para o estudo da efetividade de intervenções e/ou terapias medicamentosas onde o desfecho seja dor e respostas inflamatórias agudas no campo da odontologia e da medicina. Esse modelo envolve as cirurgias mais praticadas na especialidade da cirurgia bucomaxilofacial, permite reprodutibilidade, curto período de avaliação da dor aguda inflamatória, e possibilita um número amostral adequado de pacientes jovens e saudáveis e principalmente facilidade de padronização metodológica considerando estudos multicêntricos. A dor e a inflamação pós-operatória das cirurgias de dentes retidos podem ser aferidas por diferentes formas: pelo nível de dor, alívio da dor, consumo de analgésicos, grau de edema facial, limitação de abertura bucal, alterações sistêmicas durante o tratamento, qualidade do reparo tecidual, níveis de ansiedade transoperatória, entre outros. (16)

Revisões sistemáticas com meta-análise são consideradas as publicações com maior evidência científica (26) pois levam em consideração o efeito da intervenção testada e a combinação de desfechos nos estudos clínicos randomizados (ECRs). A maioria dos clínicos pauta suas atividades e intervenções nas terapias que mostram efeitos positivos neste tipo de estudo. Quando os ECRs apresentam viés em reportar efeitos estatisticamente significativos, consequentemente a validade e o peso da revisão sistemática ficam comprometidos. O compilado de estudos enviesados pode aumentar significativamente o efeito positivo atribuído as terapias (17). Por isso, se for observado grande prevalência de RSD, surge a necessidade em se analisar mais criticamente os estudos incluídos em revisão sistemática com meta-análise.

O relato completo dos resultados relatados e não relatados e o impacto de tais itens ausentes são cruciais para a interpretação adequada dos resultados das meta-análises. A natureza sistemática da compilação de estudos em uma revisão abrangente, promete que o resultado resumido descreva com precisão todas as evidências coletadas. A falha em explicar adequadamente os resultados ausentes e avaliar seu impacto pode confundir os leitores que assumem que quaisquer dados ausentes não afetariam as conclusões. (18)

Nem sempre está claro quais resultados foram relatados seletivamente nas publicações ou qual é o risco de viés correspondente na síntese com dados de resultados ausentes e que novas ferramentas teriam que ser desenvolvidas. Neste sentido, avaliar os ensaios clínicos, quanto ao RSD, além da ferramenta RoB2, usando uma planilha de extração de dados, é justificável, como foi feito em outras análises de RSD em odontologia. (27, 28)



### **3 PROPOSIÇÃO**

Avaliar a prevalência de relato seletivo de desfecho em publicações de ensaios clínicos que utilizaram o modelo de exodontia de terceiros molares.

Verificar se há associação entre o relato seletivo de desfecho com preditores de significância estatística, financiamento, período e histórico de alterações de registro do protocolo, número e impacto das publicações relacionadas ao mesmo registro.



## 4 MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma busca na plataforma ClinicalTrials.gov utilizando as palavras-chave “*third molar*” e “*wisdom tooth*” utilizando o filtro “*interventional (clinical trial)*” ativado. Da lista de estudos registrados, dois investigadores independentes (VPAS e MDAB.) leram os registros e selecionaram os Ensaios Clínicos Randomizados seguindo os critérios e elegibilidade descritos abaixo.

### 4.1 Critérios de elegibilidade e estratégia de seleção

#### 4.1.1 Critérios de inclusão

- a) Registros de estudo clínicos randomizados
- b) Protocolos que avaliassem qualquer desfecho trans ou pós-operatório relacionados a exodontia de terceiro molar.

#### 4.1.2 Critérios de exclusão

- a) Registros que não se referiam a estudos clínicos, como por exemplo estudos coorte, caso-controle e coorte transversal, séries de casos, estudos sem grupo controle
- b) Registros de estudos clínicos com desfechos que não estavam relacionados a remoção de terceiros molares, como por exemplo o uso de dentes terceiros molares particulados como enxerto preenchedor de espaço em outras áreas
- c) Registros que mesmo sinalizados como ensaios clínicos incluíam somente um braço de intervenção

#### 4.1.2 Seleção de estudos publicados

A partir dos números de registros dos ensaios clínicos (NCTs) (*Number of Clinical Trial*) foi realizada busca aos artigos publicados de forma sistematizada, seguindo as recomendações dos itens de revisão sistemática para análises

sistemáticas e meta-análises (PRISMA) (29, 30), nos bancos de dados do MEDLINE (PubMed), Scopus, EMBASE, Cochrane Biblioteca Central e no próprio portal do *ClinicalTrials* na ficha de registro do protocolo na secção resultados.

Quando a publicação correspondente não era encontrada, os currículos ou banco de dados públicos do investigador principal foram acessados em busca de algum artigo que pudesse estar relacionado àquele registro no *Clinicaltrials.gov* (CT). Verificamos na secção de Material e Métodos dos artigos encontrados a descrição do número de registro e comparamos ao descrito no CT. Se eram correspondentes e o investigador estava como autor, vinculamos essa publicação ao número de registro. Se mais de uma publicação correspondente era identificada, ambas ficaram vinculadas ao número de identificação (NCT). Quando nenhuma dessas estratégias fornecia a publicação, contatamos o investigador principal por e-mail em duas oportunidades.

Um terceiro revisor, analisou a lista de resultados da busca e solucionou os desacordos. Quando verificado que a publicação era correspondente àquele número de NCT, o artigo era identificado e um formulário de extração de dados foi preenchido com dados específicos do registro no CT e com as características de cada estudo publicado.

#### **4.2 Extração de dados**

Os dados foram extraídos de forma independente pelos mesmos revisores usando um formulário em formato de planilha eletrônica (Excel® Microsoft.), que explorava: dados do protocolo registrado e os da publicação correspondente ao protocolo e quaisquer discrepâncias entre os dois. Um terceiro revisor (MCZD) verificou todos os dados extraídos e resolveu as discordâncias. Quando duas ou mais publicações correspondiam ao mesmo estudo, os dados foram coletados de todas as publicações e agrupados no mesmo NCT.

A planilha de extração de dados seguiu o modelo proposto previamente por Sendyk et al. (15). A planilha estava subdividida em três partes: 1- dados protocolo registrado, 2- dados artigo publicado e 3-análise das discordâncias.



#### 4.2.1 Dados do Protocolo Registrado

Em relação ao protocolo foram extraídos os seguintes dados:

- número de identificação no site ClinicalTrials.gov (NCT) nome do investigador principal, país, a presença ou ausência de financiamento ou patrocínio por empresa, data de registro do protocolo e data de início do estudo
- Era anotado se o foi prospectivo ou retrospectivo verificando se houve alteração no protocolo, pela ferramenta de “histórico de alterações”.
- Eram colhidos dados sobre o delineamento do estudo: paralelo, boca dividida, randomizado, cruzado, fatorial; tipo de cegamento
- Dados quanto ao número de braços, intervenções testadas, tamanho da amostra e período de acompanhamento.
- Dados quanto à descrição dos desfechos primários

#### 4.2.1 Dados do artigo publicado

Das publicações correspondentes foram coletados os seguintes dados: número de artigos publicados relacionados ao mesmo NCT, nome da revista e fator de impacto, data de início do estudo conforme constado no artigo, se havia a identificação do número do NCT, se existia ou não menção a qualquer alteração do protocolo na publicação. Foram extraídos dados também quanto às intervenções realizadas, número de braços do estudo e intervenções testadas, período de acompanhamento, tamanho da amostra, se estava explícita a forma de cálculo do tamanho da amostra, se houve financiamento ou patrocínio por alguma empresa e se houve número de resultados primários e secundários especificados.

Quando não havia caracterização explícita do(s) desfecho(s) como primários ou secundários, aquele dito como usado para cálculo da amostra foi considerado o primário. Quando nem o cálculo da amostra e nem qual tipo de desfecho foram descritos, os desfechos foram considerados incertos ou não reportados

### 4.3 Análise das discordâncias

Após a extração dos dados cada protocolo e artigo correspondente foram analisados comparativamente quanto às discrepâncias ou discordâncias entre eles. Os itens de discrepância foram anotados como “1” quando existia, e “0” quando não.

Quando duas publicações marcavam o mesmo NCT, apenas uma análise foi feita com base no NCT, pois ambas estavam relacionadas ao mesmo registro na plataforma.

Foram analisadas as diferenças entre as datas de início e fim do estudo, financiamento da pesquisa, desenho do estudo, número de braços, tamanho da amostra e período de acompanhamento.

Quanto aos desfechos seguindo os critérios de Chan, et al. (8) e modificado por Mathieu et al. (7), foi considerado “1” para sim e “0” para não para :

- Desfecho registrado como primário no protocolo foi publicado como secundário no artigo (desfecho primário rebaixado)
- Desfecho registrado no protocolo com o secundário foi publicado no artigo como primário (desfecho secundário promovido)
- Desfecho primário publicado no artigo não consta no protocolo, nem como primário ou secundário (novo desfecho introduzido)
- Desfecho primário registrado não foi mencionado na publicação (omitido)
- Divergência entre as datas de avaliação (time points) do desfecho primário, está diferente entre o que foi registrado e o que foi publicado

Quando duas publicações tiveram o mesmo NCT, e apenas uma teve discordância foi considerado como “1”, pois há discrepância relacionada ao registro da plataforma.

Foram analisadas as diferenças nas datas de início e fim do estudo, financiamento da pesquisa, desenho do estudo, número de braços, tamanho da amostra e período de acompanhamento.

Foi considerado 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 no artigo;

(c) um desfecho primário no protocolo foi omitido ou rebaixado para secundário na publicação e relatado como não significativo na mesma

(d) Na plataforma CT não havia descrito desfechos, e na publicação os desfechos apresentados eram significativos estatisticamente.

#### 4.4 Risco de Viés

A ferramenta RoB2 – *Risk of Bias 2* (31) foi utilizada para avaliar cada estudo individualmente seguindo o número de registro no *Clinicaltrials.gov*. Dois revisores realizaram a avaliação e as divergências foram resolvidas por um terceiro revisor. O risco de viés foi analisado no intuito de verificar associação entre RSD e vieses relacionados às características do desenho do estudo, condução e relato dos resultados.

Cada estudo teve seu desfecho primário identificado para que a partir dele seja realizada a análise de risco de viés. Nas publicações onde a informação do desfecho primário ou do cálculo amostral não estava presente, foi utilizado o desfecho primário do protocolo. Quando não havia essa informação no protocolo ou na publicação, consideramos como primário o resultado apresentado do título do estudo.

1. Os estudos foram avaliados pelos cinco domínios propostos pelo RoB2, em que cada um deles as perguntas sinalizadoras que poderiam apresentar respostas: “sim”; “provavelmente sim”, “não”, “provavelmente não” e, “ausência de informação”. Os domínios avaliados na ferramenta foram: viés do processo de randomização: foi analisado a partir de respostas para perguntas quanto a 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 dos desvios das intervenções propostas: avaliou o cegamento dos envolvidos na intervenção, e se há indícios que não eram, se isso poderia afetar o

desfecho avaliado. Nesse domínio também foi analisado se há estimativa do efeito da intervenção, e quando não for adequada, se isso poderia ter impactado o resultado;

3. viés pela ausência de dados de desfecho: foi avaliado os resultados disponibilizados para todos ou a maioria dos participantes randomizados, se as perdas no seguimento estavam balanceadas entre os grupos e se o motivo foi explicitado. Quando houver uma perda do acompanhamento significativa, foi analisado se existem evidências de que esses resultados não foram enviesados pela falta de dados;

4. viés na avaliação da métrica do desfecho: foi avaliado se o método de mensuração do desfecho foi adequado e se estava diferente entre os grupos de intervenção. Também avaliou se os examinadores do desfecho estavam cegos para os grupos de intervenção, e se caso não estivessem ou não houvesse evidência, isso poderia impactar na avaliação do desfecho ;

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

De acordo com as respostas às perguntas sinalizadoras de cada domínio, um algoritmo do programa RoB2 classificou os estudos como:

- 1- Baixo risco de viés, se todos os critérios foram atendidos (ícone Verde)
- 2- Risco de viés com algumas preocupações (ícone amarelo), se no mínimo um critério foi parcialmente cumprido ou não estiver claramente descrito no artigo ou protocolo; ou
- 3- Alto risco de viés (ícone vermelho), se no mínimo um critério não foi cumprido.

O resultado geral proposto pelo algoritmo poderia ser revisto e alterado pelos autores desde que justificado.

#### 4.4 Análise estatística

Para as análises o NCT foi utilizado como unidade estatística. Na análise dos desfechos, em que se observou rebaixamento ou promoção foram utilizados os desfechos, primários ou secundários, como unidade estatística.

Quanto aos ensaios clínicos, foram calculadas a distribuição de frequência para variáveis qualitativas e média e desvio-padrão para variáveis quantitativas. A presença RSD (variável dependente) foi testada para possível associação com as variáveis independentes:

- Tempo de registro (prospectivo e retrospectivo);
- Financiamento da indústria (sim e não);
- Significância do estudo do desfecho primário ( $p \leq 0,05$  e  $p > 0,05$ );
- Número de publicações resultantes de um mesmo protocolo (uma publicação e duas ou mais publicações);
- Fator de impacto da revista (fator de impacto mediano dos periódicos incluídos como ponto de corte);
- Análise de risco de viés (alto e baixo risco de viés e algumas preocupações);
- Completa definição do desfecho primário na publicação e no protocolo (estudos em que os desfechos primários foram completamente definidos e definição incerta em um ou mais níveis, com exceção do método de agregação).

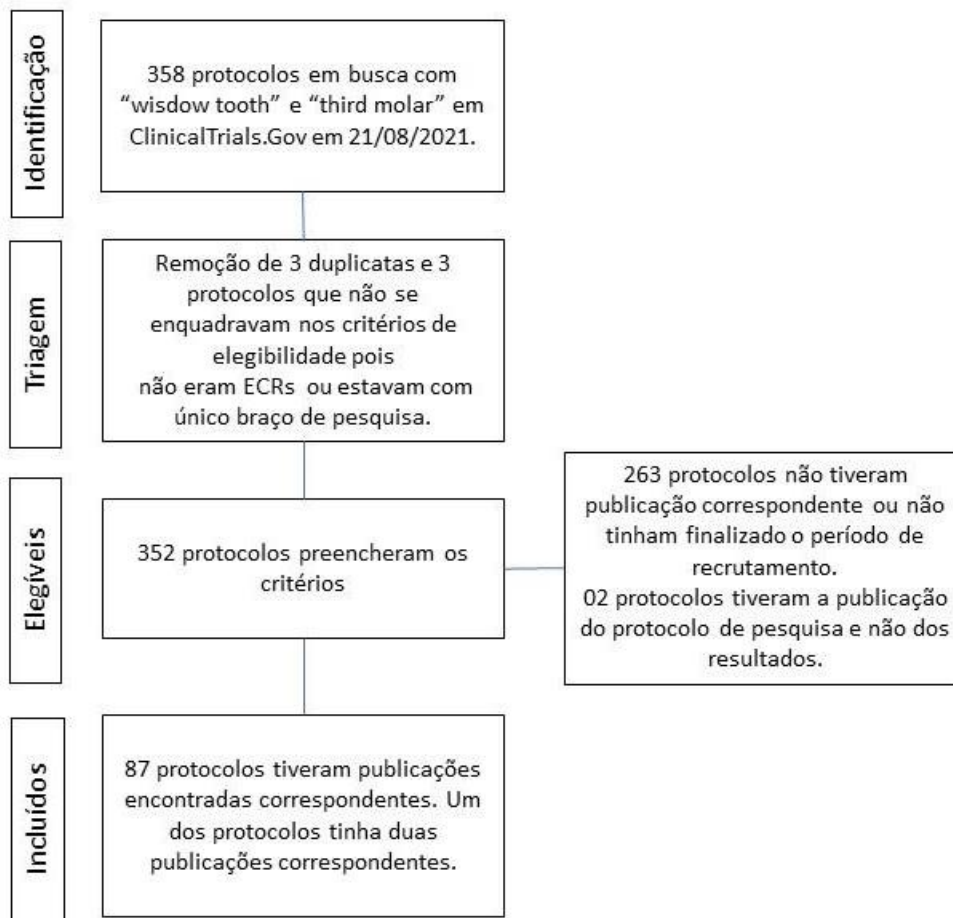
O teste de Qui-quadrado foi usado para testar associações entre as variáveis independentes e RSD. O erro alfa foi fixado em 5% para todos os testes. O programa de acesso aberto JAMOVÍ foi utilizado (<https://www.jamovi.org>) para as análises estatísticas



## 5 RESULTADOS

Foram encontrados inicialmente 358 protocolos na plataforma ClinicalTrials.gov até 12 de agosto de 2022. Na primeira fase de triagem, os protocolos foram analisados em relação ao título, intervenções realizadas, grupo de participantes e desfecho primário. Após análise foram excluídos 3 por não serem ECRs, ou não preencherem os critérios de elegibilidade e 3 por estarem em duplicatas. Dos 352 protocolos elegíveis, 263 protocolos foram excluídos por não terem publicação de artigo correspondente na busca ativa pelas publicações. 90 artigos foram encontrados, sendo 03 artigos publicações dos protocolos de pesquisa e não do resultado. Foram excluídos 02 dos artigos encontrados que estavam relacionados a um mesmo número de protocolo, 87 protocolos foram incluídos na análise. A busca foi atualizada em 12/08/2022. (Figura 5.1).

Figura 5.1 – Fluxograma dos estudos incluídos



Fonte: o autor.

## 5.1 Características dos protocolos e das publicações

O Quadro 5.1 apresenta as características dos protocolos em uma coluna e das publicações em outra coluna. A maior parte foi realizada na Europa (36,8%). O Brasil foi responsável por 20,7%. 27,59% dos protocolos relataram alterações na plataforma ClinicalTrials.gov, mas apenas 6,9% das publicações especificaram que houve mudança no protocolo da pesquisa. Quase metade dos registros dos protocolos (47,13%) foram realizados de maneira retrospectiva. 71,26% das publicações explicitaram o número de registro do protocolo de pesquisa. 26,44% dos protocolos indicaram patrocínio da indústria e 27,58% indicaram financiamento de órgãos públicos ou institucionais, e essa informação se manteve nas publicações.

A maior parte dos protocolos (60,92%) estavam descritos com 2 braços de pesquisa, já nas publicações esse número de braços estava relatado em 54,02%. Uma publicação apresentava a descrição de apenas um braço de pesquisa, e só foi mantido na análise porque o protocolo correspondente preenchia os critérios de inclusão, ou seja, tinha dois braços. Dois protocolos tinham como desenho na plataforma o tipo “single”, mas tinham dois braços descritos, por isso também se enquadravam nos critérios de inclusão. 64,37% dos protocolos especificaram apenas um desfecho primário, enquanto dois protocolos (2,3%) identificaram 11 desfechos como primários. Nas publicações a maioria descreveu como um a quantidade de desfechos primários (68,97%) e houve a publicação com 11 desfechos primários correspondente ao seu registro.

Nas publicações, 70,11% dos desfechos primários foram estatisticamente significativos.



Quadro 5.1- Características dos registros de protocolo e publicações correspondentes

Característica no protocolo	(n)	Característica Publicação	(n)
Continente da pesquisa		Desfecho primário estatisticamente significativo	
Europa	32 36,8%	SIM	61 70,11%
Ásia	10 11,5%	NÃO	26 29,89%
América do Sul *	21 24,1%	Desfecho primário identificado na publicação	
Brasil *	18 20,7%	SIM	38 43,68%
África	2 2,3%	NÃO	49 56,32%
Multi-cêntrico	3 3,4%	Cálculo do número da amostra	
América do Norte	19 21,8%	SIM	53 60,92%
		NÃO	34 39,08%
Alteração no histórico do ClinicalTrials.Gov		Mudança protocolo relatado na Publicação	
SIM	24 27,59%	SIM	6 6,90%
NÃO	63 72,41%	NÃO	81 93,10%
Tipo de registro - tempo		Número de Registros especificados na Publicação	
Prospectivo	46 52,87%	SIM	62 71,26%
Retrospectivo	41 47,13%	NÃO	25 28,74%
Financiamento da Indústria no ClinicalTrials.Gov		Financiamento da Indústria na publicação	
SIM	23 26,44%	SIM	23 0,2644
NÃO	62 71,26%	NÃO	62 0,7126
Desenho do estudo descrito no Protocolo		Desenho do estudo conforme publicado	
cruzado	25 28,74%	paralelo	57 65,52%
paralelo	58 66,67%	crossover	20 22,99%
"single"	2 2,30%	boca cruzada	6 6,90%
NI	2 2,30%	fatorial	1 1,15%
		NI	1 1,15%
		coorte	1 1,15%
		single	1 1,15%

continua

conclusão

Característica no protocolo	(n)	Característica Publicação	(n)
Número de braços no protocolo		Número de Braços na publicação	
2	53 60,92%	1	1 1,15%
3	17 19,54%	2	47 54,02%
4	11 12,64%	3	25 28,74%
5	2 2,30%	4	10 11,49%
7	1 1,15%	5	3 3,45%
10	1 1,15%	10	1 1,15%
Número de desfechos primários no protocolo		Número de desfechos primários na publicação	
1	56 64,37%	1	60 68,97%
2	9 10,34%	2	6 6,90%
3	6 6,90%	3	6 6,90%
4	3 3,45%	4	1 1,15%
5	4 4,60%	5	0 0,00%
6	1 1,15%	6	2 2,30%
7	3 3,45%	7	1 1,15%
11	2 2,30%	11	1 1,15%
NI	3 3,45%	NI	10 11,49%
Financiamento de órgão público ou institucional		Financiamento de órgão público ou institucional	
SIM	24 27,59%	SIM	24 27,59%
NÃO	63 72,41%	NÃO	63 72,41%

Fonte: o autor.

## 5.2 Análise da identificação do desfecho nos protocolos e nas publicações

O desfecho mais indicado nos protocolos foi níveis ou alívio de dor aguda pós-operatória (63,22%). Em seguida são apontados desfechos decorrentes da resposta inflamatória pós-operatória e outros conforme mostra o quadro 5.2

Quadro 5.2 - distribuição dos desfechos nas publicações que foram analisadas

Desfechos	n	%
Dor	55	63,22%
Abertura bucal	14	16,09%
Edema	22	25,29%
Qualidade de vida	1	1,15%
Alveolite	6	6,90%
Hemorragia	1	1,15%
Ansiedade	5	5,75%
Alteração Hemodinâmica	5	5,75%
Infecção	2	2,30%
Neuropraxia	1	1,15%
Cicatrização	5	5,75%
Perda de inserção periodontal	1	1,15%
Inflamação	4	4,60%
Microbiota	2	2,30%
Tolerabilidade medicamentosa (enjoo)	3	3,45%
Eficácia anestesia	1	1,15%
Expressão gênica de PED4D	1	1,15%

Fonte: o autor.

### 5.3 Análise do risco de viés (RoB2)

A maioria das publicações (60,92%). foi considerada com todos domínios do RoB2 com baixo Risco Apenas 3 publicações tiveram 04 domínios “algumas considerações” e/ou “alto risco” (3,54%). O quadro 5.3 mostra a quantidade de domínios com “algumas considerações” ou “alto risco” a ferramenta Rob2.

Quadro 5.3 - Distribuição do risco de viés nos cinco domínios do RoB2

Definição do desfecho primário	n	%
Completo (5 domínios com baixo risco)	53	60,92%
1 domínio “algumas considerações” e/ou “alto risco”	17	19,54%
2 domínios “algumas considerações” e/ou “alto risco”	9	10,34%
3 domínios “algumas considerações” e/ou “alto risco”	5	5,75%
4 domínios “algumas considerações” e/ou “alto risco”	3	3,45%
5 domínios “algumas considerações” e/ou “alto risco”	0	0,00%

Fonte: o autor.

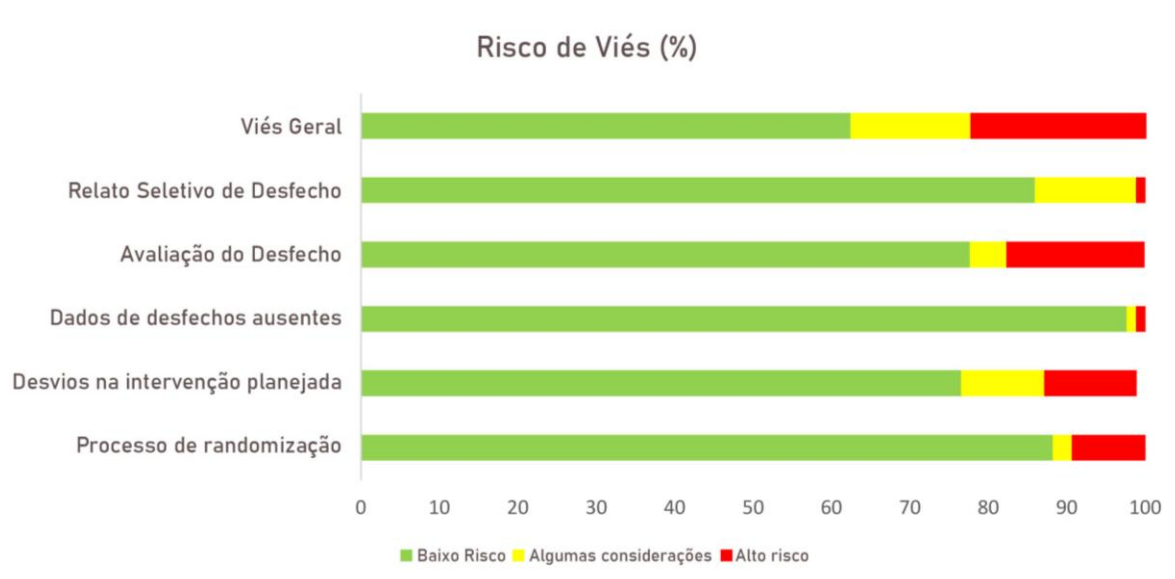
No que diz respeito ao risco de viés geral, a grande maioria dos estudos analisados ( $n= 77$ ; 62,07%) apresentou baixo risco de viés. 20 estudos (22,99%) foram classificados com risco de viés alto, e em 14,94% dos casos ( $n= 13$ ) os estudos apresentaram algumas preocupações. Informações sobre o risco de viés em cada domínio e suas respectivas frequências estão apresentadas na No quadro 5.4. O risco de viés em porcentagem está na figura 5.2, e de cada estudo individualmente está disponível na figura 5.3.

Quadro 5.4 - Distribuição do risco de viés dos estudos incluídos, de acordo com os cinco domínios preconizados pela ferramenta RoB2

	Processo de randomização e alocação	Desvios na intervenção planejada	Dados de desfechos ausentes	Avaliação ou mensuração do desfecho	Relato seletivo de desfecho	Viés Geral	
Baixo Risco	77	68	85	67	75	54	62,07%
Algumas considerações	2	9	1	4	11	13	14,94%
Alto Risco	8	10	1	16	1	20	22,99%

Fonte: o autor.

Figura 5.2 – Risco de viés em porcentagem



Fonte: o autor.

Figura 5.3 - Risco de viés dos 87 estudos incluídos de acordo com os cinco domínios da ferramenta RoB2

Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral	Estudo	Desfecho	D1	D2	D3	D4	D5	Geral
NCT00118820	inflamação	+	+	+	-	+	-	NCT00385216	dor	+	+	!	+	+	!
NCT02177955	Pressão diastólica	+	+	+	!	+	+	NCT00752284	infecção, alveolite, parestesia	+	+	+	!	+	!
NCT02133326	dor e consumo anlgésico	+	+	+	+	+	+	NCT01541059	dor	+	+	+	+	+	+
NCT00390312	dor	+	!	+	+	+	!	NCT02071030	neuropraxia	+	+	+	+	+	+
NCT00444769	dor aguda	+	+	+	+	+	+	NCT01780428	emese / enjoo	+	+	+	+	+	+
NCT00659490	dor	+	-	+	+	!	-	NCT02380001	dor	+	+	+	+	+	+
NCT00672646	dor	!	-	+	+	+	-	NCT02483741	inflamação	-	!	+	-	!	-
NCT00805298	dor e edema	+	!	+	+	+	!	NCT04200885	edema	+	!	+	+	+	!
NCT00895843	dor	+	!	+	+	+	!	NCT04192864	edema, dor, deiscencia ferida	+	+	+	-	+	-
NCT00971178	dor	+	+	+	+	+	+	NCT04151147	Alveolite	+	+	+	+	+	+
NCT00985439	alívio de dor	+	+	+	+	!	!	NCT04108559	dor, edema e trismo	-	-	+	-	+	-
NCT01098747	dor	+	+	+	+	+	+	NCT03913884	cicatrização, dor, edema e trismo	+	+	+	-	+	-
NCT01145820	qualidade de vida	+	+	+	+	+	+	NCT03838081	ansiedade	+	+	+	+	+	+
NCT01216163	tolerabilidade	+	+	+	+	!	!	NCT0006299	dor, níveis de prostaglandinas	+	+	+	+	+	+
NCT01229228	dor	+	+	+	+	+	+	NCT00121563	expressão de PDE4D	+	+	-	+	+	-
NCT01429935	abertura bucal	+	+	+	-	!	-	NCT00488787	dor	+	+	+	+	+	+
NCT01603498	dor	+	+	+	+	!	!	NCT00631111	dor	+	+	+	+	+	+
NCT01612130	ansiedade	+	+	+	-	+	-	NCT00707486	Hemostasia, dor, cicatrização	+	-	+	-	+	-
NCT01706588	dor	+	+	+	+	+	+	NCT00841841	dor	+	-	+	-	+	-
NCT01719978	PA, FC	+	+	+	+	+	+	NCT00946049	numero de bacterias	+	+	+	+	+	+
NCT01784250	ansiedade	+	-	+	-	!	-	NCT01266161	dor e segurança	+	+	+	+	+	+
NCT01948622	ansiedade	+	+	+	+	+	+	NCT01307020	dor	+	+	+	+	+	+
NCT02273999	dor	-	-	+	+	+	-	NCT01420094	dor	+	+	+	+	+	+
NCT02493179	dor, trismo e edema	+	+	+	+	+	+	NCT03992144	alveolite seca	+	+	+	+	+	+
NCT02777970	dor	+	+	+	+	+	+	NCT04033744	perda de inserção periodontal	+	+	+	+	+	+
NCT01896427	dor, edema	-	-	+	-	+	-	NCT02602431	dor, edema e trismo	+	+	+	+	+	+
NCT03876613	PA, o2, FC e Ansiedade	!	!	+	+	+	!	NCT02657174a	dor, abertura de boca e edema	+	+	+	+	+	+
NCT03058341	DOR	+	+	+	+	+	+	NCT02696369	PA, FC, dor	+	+	+	+	+	+
NCT03335683	DOR	+	+	+	+	+	+	NCT02698306	dor, edema e trismo	+	+	+	+	+	+
NCT03384160	ANESTESIA	+	+	+	+	!	!	NCT02890680	densidade óssea	+	+	+	+	+	+
NCT03443726	DOR	+	+	+	-	+	!	NCT03049878	dor	+	+	+	+	+	+
NCT03494972	alveolite e dor	-	-	+	-	!	-	NCT03164252	cicatrização, dor, edema	+	+	+	+	+	+
NCT03703479	DOR E EDEMA	-	!	+	!	!	-	NCT03165500	Ansiedade, FC, PA	+	+	+	+	+	+
NCT02912650	dor	+	+	+	+	+	+	NCT03170713	edema e trismo	+	+	+	+	+	+
NCT02837952	dor	+	+	+	+	+	+	NCT03170726	dor	+	+	+	+	+	+
NCT02730026	dor, aberura bucal, medida facial	+	+	+	+	+	+	NCT03357484	Cicatrização, dor e edema	+	+	+	+	+	+
NCT03447067	dor, neuropraxia	-	-	+	-	-	-	NCT03398382	trismo e dor	+	+	+	+	+	+
NCT02457325	PA, FC, dor	+	+	+	+	+	+	NCT03428698	cicatrização, dor	+	+	+	+	+	+
NCT02547896	dor	+	+	+	+	+	+	NCT03501225	dor	+	+	+	+	+	+
NCT03857035	dor, edema, abertura bucal	+	!	+	-	!	-	NCT03641482	cicatrização, dor, trismo e edema	+	+	+	+	+	+
NCT03179813	edema, trismo, dor	+	+	+	+	+	+	NCT03672669	dor, edema, trismo	+	!	+	!	+	!
NCT03894722	trismo e edema	+	+	+	+	+	+	NCT03690167	edema, trismo e dor	+	+	+	+	+	+
NCT02572531	inflamação e microbiota	+	+	+	+	+	+	NCT03714672	dor	+	+	+	+	+	+
								NCT03784638	dor, edema e trismo	-	!	+	-	+	-

	Baixo risco	D1	Processo Randomização
	Algumas considerações	D2	Desvio na intenção planejada
	Alto Risco	D3	Dados de desfechos ausentes
		D4	Avaliação ou mensuração do desfecho
		D5	Relato seletivo de desfecho

Fonte: o autor.

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

O relato seletivo de desfecho foi identificado em 28,74% das publicações (n = 25; Quadro 5.5).

As discrepâncias que levaram a RSD foram: desfecho primário do protocolo descrito como secundário na publicação (n= 9; 10,34%); desfecho secundário no protocolo relatado como primário na publicação (n= 6; 6,9%); omissão do desfecho primário do protocolo na publicação (n= 6; 6,9%); um novo desfecho primário que não foi relatado no protocolo identificado na publicação (n= 10; 11,49%).

Quadro 5.5 - Discrepâncias identificadas entre o protocolo de pesquisa e a publicação correspondente

<b>Estudos com RSD</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Sim	25	28,74%
Não	62	71,26%
<b>Desfecho primário no protocolo descrito como secundário na publicação</b>		
Sim	10	11,49%
Não	76	87,36%
Incerto	1	1,15%
<b>Desfecho secundário no protocolo descrito como primário na Publicação</b>		
Sim	7	8,05%
Não	79	90,80%
Incerto	1	1,15%
<b>Desfecho primário do protocolo não relatado na publicação</b>		
Sim	7	8,05%
Não	79	90,80%
Incerto	1	1,15%
<b>Novo desfecho primário introduzido na publicação</b>		
Sim	11	12,64%
Não	76	87,36%
<b>Novo Desfecho secundário</b>		
Sim	28	32,18%
Não	59	67,82%
<b>Novo desfecho</b>		
Sim	31	35,63%
Não	56	64,37%
<b>Novo desfecho significativo na publicação</b>		
Sim	23	26,44%
Não	64	73,56%

Fonte: o autor.

Percebemos que a frequência de RSD, quando presente, é alta em pesquisas com intervenção do tipo “Técnica Cirúrgica” (71,43%) e “terapias não convencionais” (50%), essas últimas as que englobam fitoterapia e utilização de mel em ferida por exemplo, como ilustrado na tabela 5.1.

Tabela 5.1 – Frequência de Relato seletivo de desfecho de acordo com o tipo de intervenção dos estudos

Tipos de adjunto e/ou intervenção	n	RSD favoreceu significância estatística			
		Sim	%	Não	%
Medicamento	58	13	22,41%	45	77,59%
Técnica Cirúrgica	7	5	71,43%	2	28,57%
Anestesia	6	2	33,33%	4	66,67%
Terapias não convencionais	4	2	50,00%	2	50,00%
Plasma Rico em fibrina	8	2	25,00%	6	75,00%
Manejo pré-operatório	1	0	0,00%	1	100,00%
Uso de laser terapia em baixa potência (low level laser therapy)	3	1	33,33%	2	66,67%

Fonte: o autor.

Os tipos de viés que mostraram associações significativas com o RSD estão descritos no quadro 5.6. O tipo de viés “com alteração no protocolo” apresentou o valor de  $p=0.054$ , e embora não seja estatisticamente significativo, está ilustrado na tabela para ser discutido.

Não houve correlação significativa entre o RSD com o período do registro (prospectivo e retrospectivo), financiamento da indústria, diferença significativa do desfecho primário; número de publicações resultantes de um mesmo protocolo, fator de impacto da revista (fator de impacto mediano dos periódicos incluídos como ponto de corte); desfecho primário significativo;

Quadro 5.6 - Frequência de RSD que favoreceu significância estatística de acordo com o tipo de viés encontrado no estudo

Tipo de viés	Estudos (n)	RSD		p
		sim	não	
Com alteração no protocolo	6	4	2	0.054
Novo desfecho primário	10	8	2	<0.001
Desfecho significativo não evidente	6	5	1	0.002
Discrepância tipo de estudo	23	11	12	0.018

Fonte: o autor.

Não houve correlação entre o RSD e os resultados da análise pela ferramenta RoB2 ( $p=0.287$ ). O quadro 5.7 apresenta a frequência destes dados.

Quadro 5.7 - Frequência de RSD relacionada ao risco de viés, resultado da ferramenta Rob2

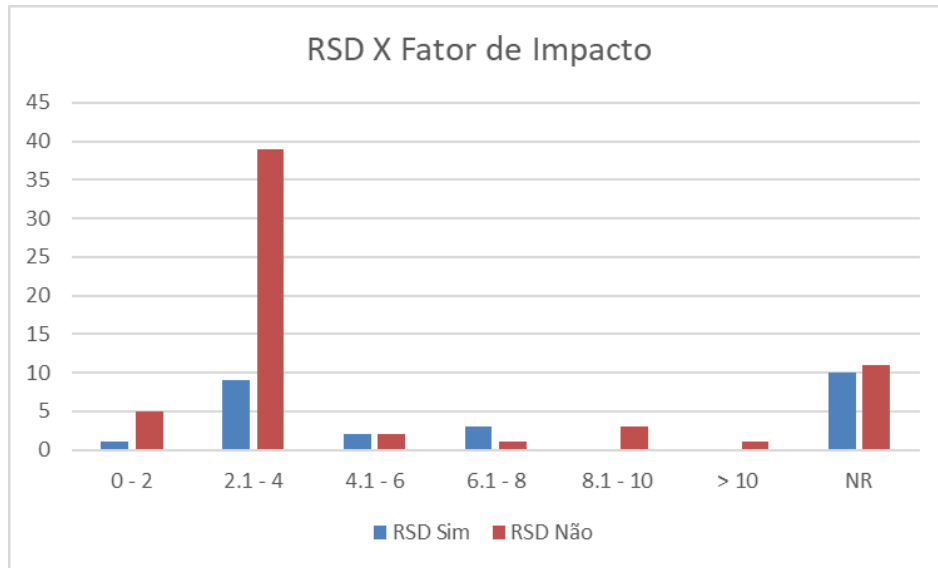
Risco de Viés	RSD		
	Não	Sim	Total
Baixo	57	20	77
Algumas considerações	1	1	2
Alto	4	4	8
Total	62	25	87

Fonte: o autor.

A análise da correlação entre RSD e o fator de Impacto do periódico da publicação, ilustrado na figura 5.4, mostra que não houve correlação significativa entre não existir RSD e a chance de publicar os resultados em revistas com maior impacto ( $p>0.05$ ).



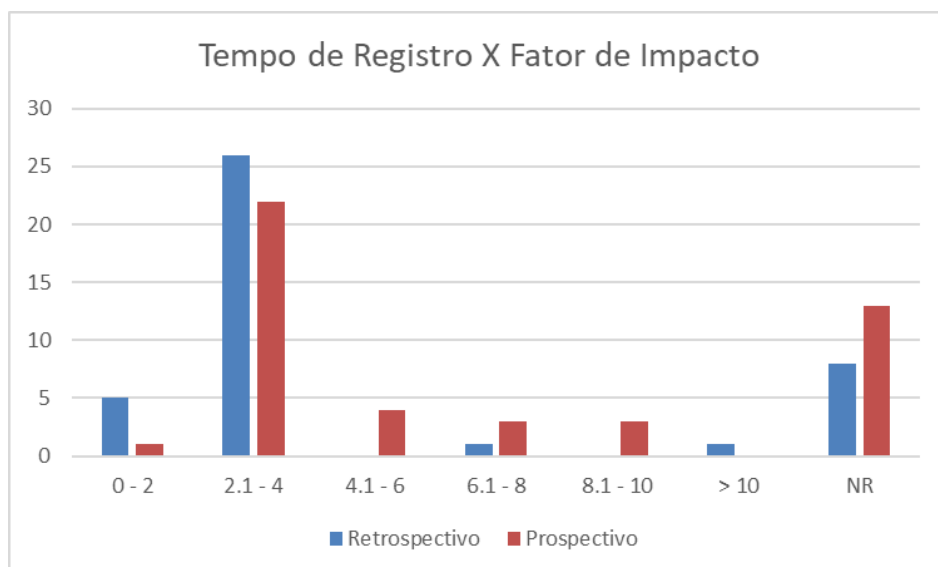
Figura 5.4 – Gráfico de correlação entre RSD e Fator de impacto na publicação. As publicações foram categorizadas de 2 a 2 nos números de impacto



Fonte: o autor.

A correlação entre o período de registro e o fator de impacto mostrou não ser significativa ( $p > 0.05$ ). Foi observado maior número de publicações com impacto entre 2.1 e 4.0 que foram registradas nas plataformas de forma retrospectiva, como ilustrado na figura 5.5..

Figura 5.5 – Gráfico de correlação entre Tempo de Registro e Fator de impacto na publicação. As publicações foram categorizadas de 2 a 2 nos números de impacto



Fonte: o autor.



## 5 DISCUSSÃO

A prática clínica, em qualquer área, deve ser baseada na evidência científica mais atualizada. Os ensaios clínicos randomizados metodologicamente qualificados são aqueles que mostram maior nível de evidência. Quando combinados em uma revisão sistemática são capazes de mostrar os níveis de evidência para determinadas intervenções. A análise crítica dos ensaios clínicos randomizados é necessária para mostrar à comunidade científica a qualidade da maneira com que estas pesquisas são feitas. É importante equacionar os vieses que possam ter ocorrido de modo a fortalecer o peso dos resultados destas pesquisas, e por fim fazer um julgamento crítico da própria revisão sistemática.

Analisar o relato seletivo de desfechos de um ensaio clínico pode apontar a existência de erros metodológicos no estudo clínico e apontar pontos a serem melhorados em estudos futuros (19). Além disso, pode revelar a fragilidade que algumas vezes pode existir do nível de evidência apresentado nas revisões sistemáticas. A pesquisa clínica algumas vezes pode se apresentar tendenciosa e influenciada por fatores como o patrocínio ou a pressão em produzir resultados inovadores e sempre favoráveis a intervenção testada. Alguns estudos podem até forçar resultados significativos que de alguma forma poderia facilitar a publicação.

Nossos resultados mostraram que os ensaios clínicos que utilizam a cirurgia de terceiros molares como modelo experimental apresentaram por volta de 30% de relato seletivo de desfecho. Essa porcentagem pode ser considerada moderada, porém a importância que esses desvios possam ser relevantes clinicamente deve-se avaliar o impacto de cada intervenção testada e suas implicações com os resultados terapêuticos esperados, riscos e benefícios aos pacientes.

Tendo em vista a quantidade de registros e artigos publicados que utilizaram o modelo de cirurgia de terceiros molares inferiores, confirmamos que esse é um modelo cirúrgico consagrado em pesquisas clínicas para o estudo de intervenções e/ou terapias medicamentosas, especialmente analgésicos e anti-inflamatório para controle da dor e inflamação aguda, por ser um modelo, que permite reprodutibilidade, o que é ideal para estudos clínicos multicêntricos com grandes equipes e com muitos indivíduos de pesquisa. dor e outros desfechos,

Pesquisas anteriores (32) relatam que estudos patrocinados pela indústria farmacêutica tendem a favorecer os medicamentos dos patrocinadores mais do que

estudos com quaisquer outras fontes de patrocínio. Isso sugere que os estudos patrocinados pela indústria são tendenciosos a favor dos produtos do patrocinador, por exemplo.

Os resultados aqui mostraram que mesmo a maioria dos estudos envolver o uso de medicações com financiamento da indústria farmacêutica, não ocorreu associação desse fator com o RSD. Entretanto, a frequência de reporte seletivo acima de 20 % não pode ser considerada baixa, ainda que se comparada com as demais intervenções. Em menor número ficaram os ensaios clínicos de estudos de técnicas cirúrgicas e terapias não convencionais, mas com alto índice de RSD.

Não constatamos associação da identificação do desfecho primário com o RSD. Entretanto, pouco mais da metade das publicações não identificou o desfecho primário ou não explicitou o desfecho primário na publicação. Reconhecida pelos componentes do acrônimo em português: PICD, onde P=População; I=intervenção; C= comparador/controle e, D= desfecho principal a pergunta clínica deve se fundamentar no que se quer saber, ou seja, na resposta clínica primária ou desfecho primário. É esse último componente será utilizado para se calcular uma amostra significativa da população que tenha poder estatístico para comprovar ou refutar sua hipótese de pesquisa. Nossa interpretação é que os pesquisadores não entendam o o que seja desfecho primário e sua importância na pergunta de pesquisa clínica. Mais da metade dos estudos levantados ou procuram buscar várias respostas clínicas para aumentar a possibilidade de uma delas apresentar resultados positivos o que erroneamente poderia facilitar a publicação.

A não identificação do desfecho primário aconteceu em quase metade dos estudos e esse dado vai de encontro com o alto índice de estudos que não apresentaram cálculo da amostra. Quando o ensaio clínico mostra que há diferença significativa no desfecho primário os leitores devem tomar cuidado na interpretação desse resultado uma vez que ele pode ser passível de exagero, pois a amostra que não foi calculada por ter pouco poder para mostrar a efetividade da intervenção.

A inserção de novo desfecho primário, conforme encontrados em outros estudos na área da odontologia e em outras áreas da saúde é o tipo de viés que conduz a maiores chances RSD (17, 28). Esse tipo de inserção de um desfecho novo, não descrito no protocolo, foi muito frequente nos nossos resultados. Esse fato pode revelar a tendência de se mostrar um resultado que confirmando a hipótese levantada no estudo sem que esse resultado tenha sido previsto. Por outro lado,

poderíamos interpretar esse fato como um conhecimento muito frágil com necessidade de capacitação em desenvolvimento de ensaios clínicos randomizados pelos pesquisadores da área.

A discrepância quanto ao tipo de estudo, entre publicação e protocolo, mostrou uma associação negativa, ou seja, o pesquisador que se preocupa em descrever de forma adequada o desenho de estudo no protocolo terá uma menor frequência de RSD.

O Brasil se apresenta como o país de maior amostra no desenvolvimento de ensaios clínicos que mais utiliza o modelo de terceiros molares na América do Sul. Em outros levantamentos do número de desenvolvimento de ensaios clínicos empregando qualquer modelo experimental apontam uma visão diferente, em que a liderança é dos Estados Unidos da América, na América do norte, seguido da América do Sul e então Europa. Já em ensaios clínicos com modelos da odontologia, observamos em outros estudos que os continentes com maior produção são Europa, seguido da Ásia e então a América do Sul. (28, 33)

O que tem sido observado, é que nem todos os registros de ensaios clínicos são feitos ao mesmo tempo em que o protocolo é concebido. O registro retrospectivo na plataforma ClinicalTrials.gov atingiram quase metade da amostra de protocolos. Poderíamos nos perguntar o que leva o pesquisador a não registrar seu protocolo antes de seu início. Provavelmente, se a pesquisa é acadêmica não patrocinada os pesquisadores são pouco cuidadosos com os registros pois, levam em conta outros aspectos importantes para a pesquisa como a busca de fomento, o estudo de estratégias de recrutamento de participantes e outros afazeres paralelos para além das atividades de pesquisa. O aprendizado em pesquisa clínica, o conhecimento e difusão das recomendações do Guia de Boas práticas clínicas na elaboração de protocolos de ECRs com maior transparência têm diminuído essa falha ao longo dos anos.

Quando a pesquisa é patrocinada os registros retrospectivos tendem diminuir pois a indústria, para ter maior reconhecimento no mercado e comercializar melhor seus produtos, deve aderir as práticas de “*compliance*”, ou seja, devem proporcionar segurança e minimizar riscos, garantindo o cumprimento dos atos, regimentos, normas e leis estabelecidos interna e externamente.

A observação em nossos achados de que a maioria dos estudos publicados com fator de impacto de 2.1 a 4.0 foram registrados de forma retrospectiva, é preocupante. O registro, se feito *a priori* diminui duplicidade de pesquisas; otimiza a distribuição de recursos públicos ou privados; soma esforços com outros grupos de pesquisa que vão reconhecer grupos de pesquisas na mesma temática; mostra à sociedade como e quais ensaios estão planejados, revela a abertura de recrutamento de participantes interessados e elegíveis e podem otimizar a análise ética da pesquisa. Quando o registro é feito *a posteriori* nenhum desses objetivos será alcançado e a pesquisa poderá ser considerada questionável quanto a sua transparência.

Quanto ao desenho do estudo a maioria dos estudos foi paralelo ou cruzado. No modelo paralelo consegue generalizar os efeitos e as possibilidades desse efeito numa população maior. Tem uma variabilidade maior e maior facilidade no recrutamento. Ao mesmo tempo estudos paralelos precisam de um número de amostra maior para ser válido (34). Apesar de não termos encontrado associação quanto ao tipo de estudo e RSD, o modelo tem de ser pensado no intuito de responder uma questão, que em resumo é o desfecho primário. (35)

Praticamente um terço dos estudos analisados teve financiamento de órgão público ou institucional e quase o mesmo número de estudos teve financiamento pela indústria. Não houve correlação de financiamento com RSD, e explicitar o financiador não foi um problema. Não é fácil demonstrar viés nos estudos financiados de forma privada. Alguns autores chegaram à conclusão de que pesquisas financiadas pelas indústrias farmacêuticas estão relacionadas a desfechos mais favoráveis e significativos a terapia proposta do que estudos que não tem financiamento e que as ferramentas de risco de viés disponíveis não conseguem captar exatamente a razão disso (36). De encontro com essas conclusões de outros autores, observamos que os ECRs financiados pela indústria incluídos nessa análise foram os que menos tiveram RSD. Observamos que nos estudos financiados, o método de escrita, com palavras chaves, que facilitavam a identificação das informações a serem preenchidas nos domínios da ferramenta do RoB2. Os estudos sem financiamento nem sempre usavam esse padrão ou palavras chaves que facilitavam na identificação dessas informações necessárias nas ferramentas. É como se todo o pensamento e descritivo das publicações financiadas

estivesse muito preparado para passar por avaliações. Isso pode ser sinal da preocupação que financiadores tem com a transparência dos estudos

Os estudos com maior viés foram aqueles que avaliaram técnicas cirúrgicas variadas, como diversificação do desenho de retalho, métodos de ostectomia, e terapias não convencionais. É preciso atenção por parte das revistas que publicam esse tipo de estudo, melhores delineamentos e maior exigência na transparência, tendo em vista que foram as duas terapias com maior índice de RSD relacionado a dados significativos.

Entre os cinco domínios da ferramenta RoB2, o que avaliou a medida do desfecho foi o que teve maior classificação “alto risco”. Ela aconteceu quando não eram usados métodos de medida validados, e que na grande maioria, já estão disponíveis na literatura. Esse dado pode mostrar uma possível falta de preparo dos pesquisadores responsáveis, ou o esforço em usar métricas não ideais para mostrar uma evidência estatisticamente

Quanto ao domínio de Relato seletivo de desfecho e o domínio de desvios na intervenção planejada, observamos a grande maioria com baixo risco. Existe uma discrepância com a frequência de RSD na ferramenta RoB2 e no que encontramos na tabela para RSD. Isso porque a ferramenta RoB2 tem perguntas com respostas “sim”, “não”, “provavelmente sim” ou “provavelmente não”, relacionadas a maneira com que os dados são apresentados nos artigos. Enquanto a tabela de RSD compara o protocolo do estudo na plataforma com o que foi publicado. A ferramenta Rob2 mostra-se então limitada para avaliação de RSD, conforme apontou outro estudo. (32, 37-39)

Alguns autores já mostraram que RSD tem um impacto substancial nas revisões sistemáticas (40). Os indivíduos que conduzem revisões sistemáticas precisam abordar explicitamente a questão da falta de dados de resultados para que sua revisão seja considerada uma fonte confiável de evidências. É necessário cuidado durante a extração de dados, os revisores devem identificar quando um estudo relata que um resultado foi medido, mas nenhum resultado foi relatado ou eventos observados. Por isso a disponibilidade de material suplementar, maior espaço de armazenamento de dados deve ser uma preocupação das revistas. Assim os dados estão mais claramente disponíveis.

Os resultados mostraram não haver correlação com o RSD e o fator de impacto da publicação. A correlação entre o tempo de registro e o fator de impacto também não foram significativos. Esses resultados podem mostrar a falta de atenção que os periódicos dão à transparência do protocolo de pesquisa, e que consideram o registro retrospectivo uma prática que não afeta a qualidade em pesquisa. O gráfico na Figura 5.4 mostra que um número elevado de publicações com fator de impacto entre 2.1 a 4.0 foram registrados de forma retrospectiva. Isso pode sinalizar que os autores só se preocupam em realizar o registro no momento da publicação, e é mais um item que deve se ter para chegar à publicação, não necessariamente um ato de transparência e responsabilidade.

Nesse estudo, a escolha pela análise da plataforma ClinicalTrials.Gov ocorreu por permitir o acesso do histórico de modificação dos protocolos no decorrer do estudo, diferente de outras plataformas como o ReBEC (Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos) que não tem essa ferramenta, além de ser uma plataforma ativa desde 2008, e permitir o registro internacional quando inaugurada. Após 2012 o registro na plataforma ReBEC passou a ser necessário em pesquisas clínicas de fase I, II, III e IV, desenvolvidas no Brasil, porém sua base de protocolos limita-se aos ensaios clínicos brasileiros dos últimos anos. A partir dessa data a plataforma ClinicalTrials.gov não permitiu o registro de pesquisadores internacionais, portanto o ReBEC tem papel fundamental na transparência dos ECRs atualmente (41). Pela metodologia desse trabalho, uma provável limitação é a não análise de estudos clínicos Brasileiros atuais, e portanto, talvez não tenhamos conseguido revelar o RSD de estudos brasileiros de uma forma ainda mais fiel já que, mesmo assim, grande porcentagem de estudos foram registrados como brasileiros em nossa amostra.

A possibilidade da verificação do histórico de mudanças no ClinicalTrials.gov permitiu observar a associação positiva significativa na alteração do protocolo no registro com o RSD. Isso é um importante dado, porque mostra que mais do que registrar, ser transparente com o histórico de alterações do registro é fundamental.

Uma limitação do ClinicalTrials.gov, é a ausência do contato fácil do responsável pela pesquisa, a disponibilização desse contato poderia facilitar acesso a ainda mais dados dos ECRs e a obtenção dos artigos publicados relacionados a esse NCT.



Na análise dos dados na plataforma do CT, observamos que existiu a possibilidade de registrar a pesquisa com dados ausentes. Esse fato limitou algumas análises na comparação com as publicações.

Levando em conta esses dados, uma nova pesquisa poderia ser feita com a mesma metodologia empregada nesse estudo, mas usando a plataforma ReBEC, conseguindo analisar os ensaios clínicos Brasileiros atuais ou ainda comparar com outros centros internacionais.

Esse estudo mostrou RSD em alto índice em um tema da área da Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial (CTBMF). Muito teria benefício a especialidade se a mesma metodologia aplicada nesse trabalho for usada com outros ECRs em CTBMF com outros modelos de intervenção, como cirurgia ortognática, cirurgias da articulação temporomandibular, entre outros.

Finalmente, os achados permitem recomendar que para que não ocorra prejuízo a certeza de evidência na prática de intervenções clínicas os pesquisadores da área devem especialmente: perseguir o registro prospectivo com mínimo de alterações metodológicas em seus protocolos clínicos; ser transparentes e fiéis no desenvolvimento do ensaio e na redação do artigo final em concordância com o protocolo original e identificar de forma objetiva o desfecho primário na pergunta de pesquisa e evitar inconsistências no relato do desfecho primário na publicação.



## **7 CONCLUSÕES**

A prevalência de RSD nos ensaios clínicos que utilizam o modelo de exodontia de terceiros molares pode ser considerada moderada.

Apesar do risco de viés global encontrado ser baixo, a associação entre o RSD e as discrepâncias quanto ao tipo de estudo, escolha de novo desfecho e alterações na redação dos registros do protocolo, durante e após a publicação dos resultados, afetam a qualidade do reporte científico dos resultados e conseqüentemente a certeza de evidência da intervenção testada.



## REFERÊNCIAS<sup>1</sup>

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Needleman I, Moles DR, Worthington H. Evidence-based periodontology, systematic reviews and research quality. *Periodontol 2000*. 2005;37:12-28.
6. 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.
7. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA*. 2009;302(9):977-84.
8. 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;291(20):2457-65.
9. 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..

---

<sup>1</sup> De acordo com estilo Vancouver.

10. 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.
11. 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.
12. Aggarwal R, Oremus M. Selective outcome reporting is present in randomized controlled trials in lung cancer immunotherapies. *J Clin Epidemiol*. 2019 Feb;106:145-6. doi: 10.1016/j.jclinepi.2018.10.010.
13. Pedrazzi V, Figueiredo FAT, Adami LE, Furlaneto F, Palioto DB, Messori MR. Surrogate endpoints: when to use and when not to use? A critical appraisal of current evidences. *Braz Oral Res*. 2020;34 Suppl 2:e074. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0074.
14. 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):225-30. doi: 10.1093/ejo/cjy046.
15. 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):758-765. doi: 10.1111/jcpe.13128.
16. S Silva RC, Riera R, Saconato H. Lumiracoxib for acute postoperative dental pain: a systematic review of randomized clinical trials. *Sao Paulo Med J*. 2011;129(5):335-45. doi: 10.1590/s1516-31802011000500009.
17. Braakhekke M, Scholten I, Mol F, Limpens J, Mol BW, van der Veen F. Selective outcome reporting and sponsorship in randomized controlled trials in IVF and ICSI. *Hum Reprod*. 2017 Oct 1;32(10):2117-2122. doi: 10.1093/humrep/dex273.
18. Schmid CH. Outcome Reporting Bias: A pervasive problem in published meta-analyses. *Am J Kidney Dis*. 2017 Feb;69(2):172-4. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.11.003.
19. Jackson JL, Balk EM, Hyun N, Kuriyama A. Approaches to assessing and adjusting for selective outcome reporting in meta-analysis. *J Gen Intern Med*. 2022 Apr;37(5):1247-1253. doi: 10.1007/s11606-021-07135-3.

20. 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 Engl J Med*. 2004 Sep 16;351(12):1250-1. doi: 10.1056/NEJMe048225.
21. 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.
22. Mayo-Wilson E, Li T, Fusco N, Bertizzolo L, Canner JK, Cowley T, Doshi P, Ehmsen J, Gresham G, Guo N, Haythornthwaite JA, Heyward J, Hong H, Pham D, Payne JL, Rosman L, Stuart EA, Suarez-Cuervo C, Tolbert E, Twose C, Vedula S, Dickersin K. Cherry-picking by trialists and meta-analysts can drive conclusions about intervention efficacy. *J Clin Epidemiol*. 2017 Nov;91:95-110. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.07.014.
23. 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.
24. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ*. 2010 Mar 23;340:c332. doi: 10.1136/bmj.c332.
25. 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.
26. Linares-Espinós E, Hernández V, Domínguez-Escrig JL, Fernández-Pello S, Hevia V, Mayor J, Padilla-Fernández B, Ribal MJ. Methodology of a systematic review. *Actas Urol Esp (Engl Ed)*. 2018 Oct;42(8):499-506. English, Spanish. doi: 10.1016/j.acuro.2018.01.010.
27. 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):867-877. doi: 10.1111/jcpe.13451.
28. Souza NV, Nicolini AC, Dos Reis INR, Sendyk DI, Cavagni J, Pannuti CM. Selective outcome reporting bias is highly prevalent in randomized clinical trials of nonsurgical periodontal therapy. *J Periodontal Res*. 2022 Nov 2. doi: 10.1111/jre.13066..

29. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021 Mar 29;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
30. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA; PRISMA-P Group. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4(1):1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1.
31. 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.
32. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Feb 16;2(2):MR000033. doi: 10.1002/14651858.MR000033.pub3.
33. Hoekman J, Frenken K, de Zeeuw D, Heerspink HL. The geographical distribution of leadership in globalized clinical trials. *PLoS One*. 2012;7(10):e45984. doi: 10.1371/journal.pone.0045984.
34. Du M, Haag D, Song Y, Lynch J, Mittinty M. Examining Bias and Reporting in Oral Health Prediction Modeling Studies. *J Dent Res*. 2020 Apr;99(4):374-387. doi: 10.1177/0022034520903725.
35. Pocock SJ, Rossello X, Owen R, Collier TJ, Stone GW, Rockhold FW. Primary and Secondary Outcome Reporting in Randomized Trials: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2021 Aug 24;78(8):827-839. doi: 10.1016/j.jacc.2021.06.024.



36. Lundh A, Lexchin J, Mintzes B, Schroll JB, Bero L. Industry sponsorship and research outcome: systematic review with meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2018 Oct;44(10):1603-1612. doi: 10.1007/s00134-018-5293-7.
37. Kim SY, Park JE, Lee YJ, Seo HJ, Sheen SS, Hahn S, Jang BH, Son HJ. Testing a tool for assessing the risk of bias for nonrandomized studies showed moderate reliability and promising validity. *J Clin Epidemiol.* 2013 Apr;66(4):408-14. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.09.016.
38. 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.
39. Page MJ, Higgins JP. Rethinking the assessment of risk of bias due to selective reporting: a cross-sectional study. *Syst Rev.* 2016 Jul 8;5(1):108. doi: 10.1186/s13643-016-0289-2.
40. 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.
41. Silva L. About ReBEC. Rio de Janeiro: Fundação Oswaldo Cruz Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde; 2022. [citado 10 dez 2022]. Disponível em: <https://ensaiosclinicos.gov.br/page/about>.