

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 28/02/2022.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
- FACULDADE DE MEDICINA -

Karen Bergoce Nonato

**Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em
Ginecologia e Obstetrícia com publicação de protocolo de
pesquisa**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Associado Joelcio Francisco Abbade

Botucatu

2020

Karen Bergoce Nonato

Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em Ginecologia e
Obstetrícia com publicação de protocolo de pesquisa

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina, Universidade Estadual Paulista
“Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Associado Joelcio Francisco Abbade

Botucatu
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Nonato, Karen Bergoce.

Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em ginecologia e obstetrícia com publicação de protocolo de pesquisa / Karen Bergoce Nonato. - Botucatu, 2020

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Joelcio Francisco Abbade

Capes: 40101150

1. Ginecologia. 2. Obstetrícia. 3. Ensaio clínico.
4. Protocolos.

Palavras-chave: Ensaio clínico randomizado; Ginecologia; Obstetrícia; Protocolo de pesquisa.

Karen Bergoce Nonato

Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em Ginecologia e Obstetrícia com publicação de protocolo de pesquisa.

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Pesquisa Clínica.

Orientador: Prof. Associado Joelcio Francisco Abbade

Comissão Examinadora

Prof. Titular José Carlos Peraçoli

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP

Prof. Dr. Bruno Tirotti Saragiotto

Universidade Cidade de São Paulo - UNICID

Profa. Associada Vera Therezinha Medeiros Borges

Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” – UNESP

Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Claretiano Centro Universitário / Rio Claro

Dedicatória

*Dedico este estudo
aos meus pais, Milton e Cleyde e em especial,
ao meu amor Rubens Antonio Sacramento Jr.*

Agradecimentos

Nesses anos de mestrado, de muito estudo, esforço e empenho, gostaria de agradecer algumas pessoas que me acompanharam e foram fundamentais para a realização de mais este sonho. Por isso, expresso aqui, através destas palavras, apenas um pouco do quanto elas foram importantes, e sempre o serão, nesta e em todas as minhas conquistas e deixo registrada minha eterna gratidão à elas.

Primeiramente, gostaria de agradecer aos meus pais, **Milton e Cleyde**, que sempre se dedicaram e abdicaram de diversas coisas na vida para que eu alcançasse meus objetivos; que durante toda a minha vida, deram exemplos de honestidade, dignidade e amor. Que me ensinaram o valor das pessoas e a importância de se manter digno, haja o que houver. Ao meu companheiro eterno, meu maior incentivador, que acredita em mim até quando eu mesma não consigo, **Rubens**, você é um presente na minha vida.

Ao **Pedro**, que me auxiliou tanto, mesmo que à distância e com toda a sua vida corrida, muito obrigada, mesmo.

Minha gratidão especial ao meu orientador, **Professor Joelcio Francisco Abbade**, pela orientação, competência, profissionalismo e dedicação tão importantes. Tantas vezes que nos reunimos e, embora em algumas eu chegasse desestimulada, bastavam alguns minutos de conversa e umas poucas palavras de incentivo e lá estava eu, com o mesmo ânimo do primeiro dia de aula. Obrigada por acreditar em mim e por todo o suporte e incentivos. Tenho certeza que não chegaria neste ponto sem o seu apoio. Você foi e está sendo muito mais que orientador: para mim será sempre mestre e amigo. Sempre irei dizer: “Alguém lá em cima deve gostar muito de mim, pois me deu um anjo como orientador!”

Aos membros da banca examinadora, que tão gentilmente aceitaram participar e colaborar com esta dissertação. A experiência e contribuição de vocês é inestimável.

Aos Professores do Programa de Pesquisa Clínica, pela dedicação, competência, apoio e todo conhecimento compartilhado.

Aos funcionários da secretaria que além de sempre amáveis, estão sempre disponíveis para ajudar.

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento. Pois, sonho que se sonha só é só um sonho que se sonha só, mas sonho que se sonha junto é realidade.

Nonato KB. **Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em Ginecologia e Obstetrícia com publicação de protocolo de pesquisa.** [Dissertação]. Botucatu: Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” - UNESP, Botucatu; 2020.

RESUMO

INTRODUÇÃO: A publicação dos resultados de ensaios clínicos randomizados (ECR) é fundamental para que se possa tomar decisões com base nas melhores evidências sobre cuidados de saúde. Alterações nos desfechos, no tamanho da amostra e nos critérios de inclusão e exclusão podem causar alterações dos resultados, levando a vieses e que levam a interpretações equivocadas sobre essas pesquisas.

OBJETIVOS: Verificar a frequência de protocolos de pesquisa (PP) entre os ECR publicados e analisar as discrepâncias das informações dos estudos com as contidas em seus respectivos PP e no registro de ensaios.

MÉTODO: Pesquisa metodológica de ECR em Ginecologia e Obstetrícia publicados na base de dados PubMed, no período de janeiro de 2013 a maio de 2019, com restrição aos dez periódicos com maior fator de impacto e categorizados como “Gynecology and Obstetrics” no Journal Citation Report 2018. Foram incluídos ECR, podendo ser estudos de eficácia/efetividade, de segurança ou estudos pilotos. Foram selecionados aleatoriamente ECR sem PP publicado na proporção de 1:1 em relação ao ECR com PP identificados. Calculamos um tamanho amostral de 380 ECRs para verificar a frequência PP. Os ECR para o estudo foram selecionados aleatoriamente. Os dados foram extraídos por dois autores de forma independente, com um terceiro autor para solucionar os conflitos sobre a extração. Foram verificadas as proporções de (i) ECR com PP publicado em relação ao total de ECR incluídos no estudo e (ii) discrepâncias (desfecho, declaração de financiamento e conflito de interesse, tamanho da amostra, critérios de inclusão e exclusão e finalização antecipada do estudo). Comparamos a proporção de discrepâncias entre o registro dos ECR e suas publicações de acordo com a publicação ou não do PP. Os resultados são apresentados em porcentagens e intervalos de confiança de 95%. Foi utilizado o teste de qui-quadrado para comparação das proporções, com correção de Pearson quando necessário e correção de Bonferroni para comparações múltiplas. Significância de 5%.

RESULTADOS PRINCIPAIS: Dentre os 2546 estudos identificados pela estratégia de busca, selecionamos 384 ECR. A frequência de PP publicados foi de 6,3% (IC95% 4,2 – 9,1). Independentemente da publicação do PP, 8,3% (IC95% 6,0%-11,5%) dos artigos não relataram o número e base de registros de ECR. Estudos com PP publicado foram realizados mais frequentemente na Europa (87,4% vs 33,3%) e financiados em maior proporção por agências não associadas a indústria (79,2% vs 49,4%) quando comparados aos ECR sem publicação do PP. Com exceção da declaração sobre o financiamento da pesquisa e conflito de interesse, houve discrepância em todos os itens estudados nos ECR em relação a seus PP. Na avaliação das discrepâncias entre registro e ECR, alterações nos desfechos e nos critérios de inclusão e exclusão foram mais frequentes nos estudos sem PP (8,3% vs 33,3% e 16,7% vs 54,2%, respectivamente)

CONCLUSÕES:

A frequência de publicação de PP de ECR em Ginecologia e Obstetrícia é muito baixa. Há discrepância entre registro e ECR, independentemente da publicação do PP. Entretanto, algumas discrepâncias são mais frequentes entre os estudos sem PP. Melhor transparência pode ser alcançada quando os protocolos forem disponibilizados ao público.

Descritores: Ginecologia, Obstetrícia, Ensaio clínico controlado aleatório, ensaio clínico randomizado, protocolo de pesquisa, projeto de pesquisa.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The report of randomized clinical trials (RCTs) is essential for making good decisions based on the best evidence on health care. Changes in outcomes, sample size and inclusion and exclusion criteria can cause bias, leading to research misinterpretations.

OBJECTIVES: To verify the frequency of studies protocols (SP) between reported RCTs and to analyze the discrepancies between RCTs and SP and RCTs and trial register.

METHOD: Systematic survey in RCT about Gynecology and Obstetrics published in the PubMed database, from January 2013 to May 2019, with restriction to the ten journals with the highest impact factor and categorized as “Gynecology and Obstetrics” in the Journal Citation Report 2018. RCTs, that were included, could be effectivity or efficacy, safety or pilot and feasibility studies. RCTs without published PP were randomly selected in the proportion of 1: 1 in relation to the RCT with published SP. 380 RCTs were needed to estimate the SP frequency. The RCTs were selected randomly between the RCTs identified in the PubMed database. The data were extracted by two authors independently, with a third author to resolve conflicts about selection of RCT and data extraction. The proportions of (i) RCTs with published PP were verified in relation to the total RCTs included in the study and (ii) discrepancies (outcome, financial sponsor and conflict of interest, sample size, inclusion and exclusion criteria and early completion of the study). We compared the proportion of discrepancies between the registration of RCTs and their publications according to published SP. The results are presented in percentages and 95% confidence intervals. We used chi-square test to compare proportions, with Pearson correction when necessary and Bonferroni correction for multiple comparisons. Significance of 5%.

MAIN RESULTS: Among the 2546 studies identified by the search strategy, we selected randomly 384 ECR. The frequency of published SP was 6.3% (95% CI 4.2 - 9.1). Regardless of the published SP, we identified 8.3% (95% CI 6.0% -11.5%) with no report of the number and basis of RCT data register. Studies with published SP were carried out more frequently in Europe (87.4% vs 33.3%) and financed by sponsor agencies not associated with the industry (79.2% vs 49.4%) when compared to RCTs without published SP. Except the statement on research funding and conflict of interest, there was a discrepancy in all items studied in the RCTs in relation to their SP. In assessing discrepancies between registration and RCT, Discrepancies in outcomes and inclusion

and exclusion criteria were more frequent in studies without PP (8.3% vs 33.3% and 16.7% vs 54.2%, respectively) when evaluated the RCT register.

CONCLUSIONS:

The frequency of published SP in Gynecology and Obstetrics is very low. There is a discrepancy between registration and RCT, regardless of the publication of the PP. However, some discrepancies are more frequent among studies without PP. Better transparency can be achieved when the protocols are made available to the public.

Key words: Gynecology, Obstetrics, Randomized Controlled Trials, Clinical Trial Protocol, Clinical Protocols.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	iii
Agradecimentos.....	iv
RESUMO	v
ABSTRACT	vii
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. Justificativa.....	3
3. Questões do estudo	4
4. Hipóteses	5
5. OBJETIVOS.....	7
5.1. Objetivo primário.....	7
5.2. Objetivos secundários	7
6. MÉTODO.....	8
6.1. Desenho do Estudo	8
6.2. Tamanho da Amostra.....	8
6.3. Seleção dos Artigos	9
6.3.1. Estratégia de Busca.....	9
6.3.2. Critérios de inclusão	9
6.3.3. Critérios de exclusão.....	10
6.3.4. Seleção dos artigos	10
6.4. Extração dos Dados	11
6.4.1. Características dos ECRs em GO	11
6.4.2. Discrepâncias em ECRs em GO	11
6.5. Variáveis estudadas	12
6.5.1. Características gerais dos ECR incluídos	12
6.5.2. Discrepâncias.....	13
6.6. Análise Estatística.....	14
6.7. Aspectos Éticos.....	15
7. RESULTADOS	16
8. DISCUSSÃO.....	23
9. CONCLUSÕES.....	27
10. REFERÊNCIAS	28

1. INTRODUÇÃO

Toda pesquisa clínica deve ser realizada de acordo com um plano de ação estabelecido antes do início do estudo ou protocolo de pesquisa (PP). É um documento que apresenta a justificativa para sua realização, detalha os métodos que serão utilizados, explicando como cada parte essencial será executada e se compromete as normas éticas vigentes.¹ Não há dúvidas sobre a importância de estabelecer um protocolo no início de todo ensaio clínico,²⁻⁶ porém há pouca disponibilidade e integridade dos protocolos.⁷⁻⁹

A disponibilização pública de protocolos contribui para melhorar a transparência da pesquisa e pode permitir que pesquisadores e participantes em potencial entendam melhor os ECR em andamento, além de facilitar o acompanhamento das pesquisas por agências de financiamento e comitês de ética em pesquisa. Além disso, faz com que esses estudos sejam consistentes nas definições de desfecho, na execução e análise ou possam ser identificados possíveis desvios ou discrepâncias.^{1,2} De maneira geral, disponibilização pública de protocolos, juntamente com os resultados publicados, traz benefícios claros, incluindo o fornecimento de mais informações do que as disponíveis nos registros dos ensaios.

A disponibilidade do protocolo e da publicação completa dos resultados dos estudos é essencial para aqueles que prestam assistência à saúde, pacientes, pesquisadores, formuladores de políticas de saúde entendam o rigor científico do desenho do estudo e seus resultados, bem como possam comparar o que foi planejado com o que foi descrito ECR⁷⁻⁹ e tomem decisões bem informadas sobre cuidados de saúde.

O fenômeno pelo qual as publicações de estudos não são submetidas ou publicadas devido à força e direção dos resultados do estudo é denominado "viés de publicação".^{10,11} Uma ameaça adicional e potencialmente mais grave à validade dos cuidados de saúde baseados em evidências é a notificação seletiva dos resultados. Se as decisões sobre quais resultados publicar forem baseadas na força ou na direção desses resultados, isso resultará em viés.

Viés de publicação foi definido como a seleção para a publicação de um subconjunto das variáveis registradas originalmente de um estudo com base nos resultados.^{12,13} Portanto, os dados disponíveis em ECRs publicados podem estar sujeitos a vieses.¹⁴⁻¹⁶ Esse tipo de viés afetará não apenas a interpretação do ensaio clínico randomizado (ECR), mas também os resultados de qualquer revisão sistemática para a qual o estudo é elegível.

Detalhes de como um ECR será conduzido, incluindo os resultados a serem medidos e relatados devem ser incluídos no PP e, devido à qualidade variável dos protocolos e à necessidade de transparência, a iniciativa SPIRIT (Standard Protocol Items for Clinical Trials) foi estabelecida para produzir um conjunto de diretrizes para a preparação de protocolos.¹ Isso deve levar a melhorias na qualidade dos protocolos, o que facilitará a realização de uma avaliação crítica dos resultados de um teste e a comparação do que foi feito com o que foi originalmente planejado.

O registro de estudos clínicos tem sido defendido há várias décadas e, em 2004, o Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) anunciou que seus periódicos membros não considerariam um estudo para publicação, a menos que tenha sido registrado em uma base de dados de registro experimental.¹⁷

O ICMJE aceita registro de ensaios clínicos em qualquer um dos registros primários que participam da Plataforma Internacional de Registros de Ensaios Clínicos (ICTRP; www.who.int/ictrp/en/) da Organização Mundial da Saúde (OMS), que inclui o Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC).¹⁸ Para aumentar a transparência da pesquisa, a ICPRT, produziu um conjunto mínimo de informações com 24 itens sobre o ECR para determinar que o estudo esteja totalmente registrado. (ver <http://www.who.int/ictrp/network/trds/en/>).

A publicação do PP é outra forma de garantir que os desfechos não sejam modificados, incluídos ou omitidos na publicação do estudo; que não haja perda de tempo com duplicidade de ECR, perda ou distorção das evidências, atrasos entre o final do ECR e sua publicação, vieses de relato de desfecho ou de publicação, não publicação de desfechos prejudiciais aos pacientes.

Com isso, entendemos que a publicação do PP poderia melhorar a qualidade dessas pesquisas por ser avaliado por pares antes de se iniciar o estudo, evitando, assim, inconsistência entre o PP e a publicação do resultado da pesquisa.

9. CONCLUSÕES

É muito baixa a publicação de protocolos de pesquisa de ECR em Ginecologia e Obstetrícia. Além disso, apesar da publicação dos protocolos, discrepâncias entre o que foi proposto e o que foi apresentado na publicação final continua existindo, aparentemente em menor proporção que os estudos sem acesso público aos protocolos.

A publicação dos protocolos de pesquisa deve ser incentivada, com o objetivo de reduzir os riscos de vieses ou facilitar sua identificação, melhorando, dessa forma, a qualidade dos ECRs e das evidências para tomadas de decisão.

10. REFERÊNCIAS

1. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 Statement: Defining Standard Protocol Items for Clinical Trials. *Ann Intern Med.* 2013;158(3):200. doi:10.7326/0003-4819-158-3-201302050-00583
2. Summerskill W, Collingridge D, Frankish H. Protocols, probity, and publication. *Lancet.* 2009;373(9668):992. doi:10.1016/S0140-6736(09)60590-0
3. Lassere M, Johnson K. The power of the protocol. *Lancet.* 2002;360(9346):1620-1622. doi:10.1016/S0140-6736(02)11652-7
4. Jones G, Abbasi K. Trial protocols at the BMJ. *BMJ.* 2004;329(7479):1360. doi:10.1136/bmj.329.7479.1360
5. Altman DG, Furberg CD, Grimshaw JM, Rothwell PM. Lead editorial: Trials – using the opportunities of electronic publishing to improve the reporting of randomised trials. *Trials.* 2006;7(1):6. doi:10.1186/1745-6215-7-6
6. Hudson KL, Lauer MS, Collins FS. Toward a New Era of Trust and Transparency in Clinical Trials. *JAMA.* 2016;316(13):1353. doi:10.1001/jama.2016.14668
7. Chan AW, Hróbjartsson A, Haahr MT, Gøtzsche PC, Altman DG. Empirical Evidence for Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials. *J Am Med Assoc.* 2004. doi:10.1001/jama.291.20.2457
8. Al-Marzouki S, Roberts I, Evans S, Marshall T. Selective reporting in clinical trials: analysis of trial protocols accepted by The Lancet. *Lancet.* 2008. doi:10.1016/S0140-6736(08)61060-0
9. Pildal J, Chan AW, Hróbjartsson A, Forfang E, Altman DG, Gøtzsche PC. Comparison of descriptions of allocation concealment in trial protocols and the published reports: Cohort study. *Br Med J.* 2005. doi:10.1136/bmj.38414.422650.8F
10. Dickersin K, Chan S, Chalmers TC, Sacks HS, Smith H. Publication bias and clinical trials. *Control Clin Trials.* 1987. doi:10.1016/0197-2456(87)90155-3
11. Hopewell S, Loudon K, Clarke MJ, Oxman AD, Dickersin K. Publication bias in clinical trials due to statistical significance or direction of trial results. *Cochrane database Syst Rev.* 2009. doi:10.1002/14651858.MR000006.pub3
12. Hutton JL, Williamson PR. Bias in meta-analysis due to outcome variable selection within studies. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat.* 2000. doi:10.1111/1467-

- 9876.00197
13. Williamson PR, Gamble C. Identification and impact of outcome selection bias in meta-analysis. *Stat Med*. 2005;24(10):1547-1561. doi:10.1002/sim.2025
 14. Tannock IF. False-positive results in clinical trials: Multiple significance tests and the problem of unreported comparisons. *J Natl Cancer Inst*. 1996. doi:10.1093/jnci/88.3-4.206
 15. Hahn S, Williamson PR, Hutton JL, Garner P, Victor Flynn E. Assessing the potential for bias in meta-analysis due to selective reporting of subgroup analyses within studies. In: *Statistics in Medicine*. ; 2000. doi:10.1002/1097-0258(20001230)19:24<3325::AID-SIM827>3.0.CO;2-D
 16. Chan AW. Bias, spin, and misreporting: time for full access to trial protocols and results. *PLoS Med*. 2008. doi:10.1371/journal.pmed.0050230
 17. De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, et al. Clinical Trial Registration: A Statement from the International Committee of Medical Journal Editors. *N Engl J Med*. 2004. doi:10.1056/NEJMe048225
 18. Ghersi D, Pang T. From Mexico to Mali: Four years in the history of clinical trial registration. *J Evid Based Med*. 2009. doi:10.1111/j.1756-5391.2009.01014.x
 19. Riehm KE, Azar M, Thombs BD. Transparency of outcome reporting and trial registration of randomized controlled trials in top psychosomatic and behavioral health journals: A 5-year follow-up. *J Psychosom Res*. 2015;79(1):1-12. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.04.010
 20. 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;132(12):2727-2734. doi:10.1038/jid.2012.231
 21. Vera-badillo FE, Shapiro R, Ocana A, Amir E, Tannock IF. Bias in reporting of end points of efficacy and toxicity in randomized, clinical trials for women with breast cancer. *Ann Oncol*. 2013;24(5):1238-1244. doi:10.1093/annonc/mds636
 22. Su CX, Han M, Ren J, et al. Empirical evidence for outcome reporting bias in randomized clinical trials of acupuncture: Comparison of registered records and subsequent publications. *Trials*. 2015;16(1):1-9. doi:10.1186/s13063-014-0545-5
 23. Milette K, Roseman M, Thombs BD. Transparency of outcome reporting and trial registration of randomized controlled trials in top psychosomatic and behavioral health journals: A systematic review. *J Psychosom Res*.

- 2011;70(3):205-217. doi:10.1016/j.jpsychores.2015.04.010
24. Rongen J, Hannink G. Comparison of Registered and Published Primary. 2016;403-409.
 25. Killeen S, Sourallous P, Hunter IA, Hartley JE, Grady HLO. Registration rates, adequacy of registration, and a comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials published in surgery journals. *Ann Surg.* 2014;259(1):193-196. doi:10.1097/SLA.0b013e318299d00b
 26. 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):977-1532. doi:10.1001/jama.2009.1242
 27. Dekkers OM, Cevallos M, Bührer J, et al. Comparison of noninferiority margins reported in protocols and publications showed incomplete and inconsistent reporting. *J Clin Epidemiol.* 2015;68(5):510-517. doi:10.1016/j.jclinepi.2014.09.015
 28. Hannink G, Gooszen HG, Rovers MM. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized clinical trials of surgical interventions. *Ann Surg.* 2013;257(5):818-823. doi:10.1097/SLA.0b013e3182864fa3
 29. Li XQ, Yang GL, Tao KM, Zhang HQ, Zhou QH, Ling CQ. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials of gastroenterology and hepatology. *Scand J Gastroenterol.* 2013;48(12):1474-1483. doi:10.3109/00365521.2013.845909
 30. Korevaar DA, Ochodo EA, Bossuyt PMM, Hooft L. Publication and reporting of test accuracy studies registered in clinicaltrials.gov. *Clin Chem.* 2014;60(4):651-659. doi:10.1373/clinchem.2013.218149
 31. Mathieu S, Boutron I, Moher D, Altman DG, Ravaud P. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials.[Erratum appears in JAMA. 2009 Oct 14;302(14):1532]. *JAMA.* 2009;302(9):977-984. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=medl&AN=19724045>.
 32. Rosati P, Porzsolt F, Ricciotti G, et al. Major discrepancies between what clinical trial registries record and paediatric randomised controlled trials publish. *Trials.* 2016;17(1). doi:10.1186/s13063-016-1551-6
 33. Saquib N, Saquib J, Ioannidis JPA. Practices and impact of primary outcome

- adjustment in randomized controlled trials: Meta-epidemiologic study. *BMJ*. 2013;347(7918):1-12. doi:10.1136/bmj.f4313
34. Hartung DM, Zarin DA, Guise JM, McDonagh M, Paynter R, Helfand M. Reporting discrepancies between the ClinicalTrials.gov results database and peer-reviewed publications. *Ann Intern Med*. 2014;160(7):477-483. doi:10.7326/L14-5022
 35. Hernández A V, Steyerberg EW, Taylor GS, Marmarou A, Habbema JDF, Maas AIR. Subgroup Analysis and Covariate Adjustment in Randomized Clinical Trials of Traumatic Brain Injury: A Systematic Review. *Neurosurgery*. 2005;57(6):1244–1253. doi:10.1227/01.NEU.0000186039.57548.96
 36. Smith ME, Tippetts TS, Brassfield ES, et al. Mitochondrial fission mediates ceramide-induced metabolic disruption in skeletal muscle. *Biochem J*. 2013;456(3):427-439. doi:10.1042/BJ20130807
 37. Gethin G, Killeen F, Devane D. Heterogeneity of wound outcome measures in RCTs of treatments for VLU: a systematic review. *J Wound Care*. 2015;24(5):211-226. doi:10.12968/jowc.2015.24.5.211
 38. *Guidance for Industry E 10 Choice of Control Group and Related Issues in Clinical Trials Guidance for Industry.*; 2001.
doi:“<http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm073139.pdf>”
 39. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Obstet Gynecol*. 2010;115(5):1063-1070. doi:10.1097/AOG.0b013e3181d9d421
 40. Chan AW, Pello A, Kitchen J, et al. Association of trial registration with reporting of primary outcomes in protocols and publications. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;318(17):1709-1711. doi:10.1001/jama.2017.13001
 41. Raghav KPS, Mahajan S, Yao JC, et al. From Protocols to Publications: A Study in Selective Reporting of Outcomes in Randomized Trials in Oncology. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3583-3590. doi:10.1200/JCO.2015.62.4148
 42. Berendt L, Callréus T, Petersen LG, Bach KF, Poulsen HE, Dalhoff K. From protocol to published report: a study of consistency in the reporting of academic drug trials. *Trials*. 2016;17(1):100. doi:10.1186/s13063-016-1189-4
 43. Blumle A, Meerpohl JJ, Rucker G, Antes G, Schumacher M, von Elm E. Reporting of eligibility criteria of randomised trials: cohort study comparing trial

- protocols with subsequent articles. *BMJ*. 2011;342(apr05 2):d1828-d1828.
doi:10.1136/bmj.d1828
44. Hróbjartsson A, Pildal J, Chan A-W, Haahr MT, Altman DG, Gøtzsche PC. Reporting on blinding in trial protocols and corresponding publications was often inadequate but rarely contradictory. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(9):967-973.
doi:10.1016/j.jclinepi.2009.04.003
 45. Chan A-W, Hrobjartsson A, Jorgensen KJ, Gotzsche PC, Altman DG. Discrepancies in sample size calculations and data analyses reported in randomised trials: comparison of publications with protocols. *BMJ*. 2008;337(dec04 1):a2299-a2299. doi:10.1136/bmj.a2299
 46. Al-Marzouki S, Roberts I, Marshall T, Evans S. The effect of scientific misconduct on the results of clinical trials: A Delphi survey. *Contemp Clin Trials*. 2005;26(3):331-337. doi:10.1016/j.cct.2005.01.011
 47. Mathieu S, Chan AW, Ravaud P. Use of Trial Register Information during the Peer Review Process. *PLoS One*. 2013;8(4):2-5.
doi:10.1371/journal.pone.0059910
 48. Djulbegovic B, Lacey M, Cantor A, et al. The uncertainty principle and industry-sponsored research. *Lancet*. 2000;356(9230):635-638.
doi:10.1016/S0140-6736(00)02605-2
 49. Lexchin J. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ*. 2003;326(7400):1167-1170.
doi:10.1136/bmj.326.7400.1167
 50. Dickersin K, Min YI. NIH clinical trials and publication bias. *Online J Curr Clin Trials*. 1993;Doc No 50:[4967 words; 53 paragraphs].
<http://europepmc.org/abstract/MED/8306005>.
 51. Stanley K. Design of randomized controlled trials. *Circulation*. 2007;115(9):1164-1169. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.594945
 52. Olson CM, Rennie D, Cook D, et al. Publication bias in editorial decision making. *J Am Med Assoc*. 2002;287(21):2825-2828.
doi:10.1001/jama.287.21.2825
 53. Bero L, Oostvogel F, Bacchetti P, Lee K. Factors associated with findings of published trials of drug-drug comparisons: Why some statins appear more efficacious than others. *PLoS Med*. 2007;4(6):1001-1010.
doi:10.1371/journal.pmed.0040184