



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. Ensaaios clínicos.
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.

2. Justificativa

Atualmente, não temos informações sobre qual a proporção de protocolos de ECR em Ginecologia e Obstetrícia são publicados antes do início da pesquisa e nem se, realmente, há redução de possíveis discrepâncias entre o protocolo de pesquisa previamente o relato do projeto finalizado.

3. *Questões do estudo*

Em relação aos ECR em GO:

- Qual a frequência de PP publicados previamente à realização do ECR?
- Qual a frequência de discrepâncias entre o PP e o ECR?
- A frequência de discrepâncias entre o ECR e seu respectivo registro é maior quando não há publicação do PP?

4. Hipóteses

(1) De acordo com nosso conhecimento, até esta data não há estudos que tenham mostrado a proporção de ECR em GO finalizados e publicados que tiveram seus protocolos de estudo (PE) publicados previamente. Com relação à frequência de ECRs registrados em Ginecologia e Obstetrícia (GO), existem estudos mostrando que está em torno de 44,4% (IC 95% 42,3% - 46,6%) (Tabela 1). Como não há dados relacionados à frequência de protocolos publicados em GO e baixa frequência de registro de ECRs, supomos que menos de 45% dos ECRs em GO têm seus PE publicados.

Tabela 1 - Pesquisas que identificaram a proporção de ECR publicados e registrados

	ECRs publicados e registrados	ECRs publicados e incluídos no estudo	% dos ECRs publicados e registrados
Riehm, 2015 ¹⁹	3	40	7,5%
Nankervis, 2012 ²⁰	18	109	16,5%
Vera-Badillo 2013 ²¹	30	164	18,3%
Su, 2015 ²²	17	88	19,3%
Milette, 2011 ²³	13	63	20,6%
Rongen, 2016 ²⁴	90	362	24,9%
Killeen, 2014 ²⁵	108	246	43,9%
Mathieu, 2009 ²⁶	147	323	45,5%
Dekkers, 2015 ²⁷	29	54	53,7%
Hannink, 2013 ²⁸	218	327	66,7%
Li, 2013 ²⁹	252	305	82,6%
TOTAL	925	2081	44,4%

(2) Nossa segunda hipótese é que a proporção de discrepâncias entre relatos de ECRs em GO e seu PE publicado é alta (cerca de 45%), considerando-se a proporção de discrepâncias principalmente em desfechos primários em comparação com registro do projeto ou protocolos de pesquisa submetidos ao

comitê de ética, o qual varia de 14,2% a 100%, cuja média é de 45,1% (IC95% 42,2% - 48,0%) (Tabela 2)

Tabela 2 - Pesquisas que identificaram a proporção de discrepâncias nos ECRs completos relatados em comparação com seus registros

	Número de ECRs completos publicados com discrepâncias em comparação com seu registro	Número de ECRs publicados analisados	% de ECRs completos publicados com discrepâncias
Li, 2013 ²⁹	22	155	14,2%
Korevaar, 2014 ³⁰	43	195	22,1%
Killeen, 2014 ²⁵	32	108	29,6%
Mathieu, 2009 ³¹	46	147	31,3%
Rosati, 2016 ³²	9	20	45,0%
Saquib, 2013 ³³	28	60	46,7%
Hartung, 2013 ³⁴	75	152	49,3%
Rongen, 2016 ²⁴	14	26	53,8%
Su, 2015 ²²	15	21	71,4%
Hannink, 2013 ²⁸	88	110	80,0%
Hernández, 2005 ³⁵	6	6	100,0%
Milette, 2011 ²³	63	63	100,0%
Smith, 2013 ³⁶	69	69	100,0%
TOTAL	510	1132	45,1%

5. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é identificar a frequência de protocolos de ECRs publicados antes de iniciar os estudos e a possível associação entre discrepâncias em ECRs em GO com a não publicação do PP.

5.1. Objetivo primário

- (i) identificar a proporção de protocolos de estudo de ECRs em GO que foram publicados

5.2. Objetivos secundários

- (i) determinar a frequência de discrepâncias entre relatórios completos de ECRs e seus respectivos protocolos de estudo publicados;
- (ii) comparar a frequência de discrepâncias entre os ECR e registros nos estudos com e sem PP publicados

6. MÉTODO

6.1. Desenho do Estudo

Para alcançar nossos objetivos, este estudo foi planejado para ser uma pesquisa metodológica (*systematic survey ou methodological survey*) de artigos do tipo ECR em Ginecologia e Obstetrícia.

6.2. Tamanho da Amostra

O tamanho da amostra foi calculado para identificação da proporção de PP publicado antes do ECR ter sido realizado. Com base nos resultados apresentados na tabela 1, estimamos que menos de 45% (P) dos ECRs relatados tiveram seus PPs publicados, consideramos um IC de 95% e uma margem de erro (E) de 0,05. Diante disso, calculamos que seriam necessários pelo menos 380 ECRs (Tabela 3). A estimativa dessa proporção (45%) foi utilizada com base na porcentagem média dos estudos que identificaram a proporção de ECR completos registrados.

Tabela 3 - Estimativa do tamanho da amostra (N)

E	P				
	0,30	0,35	0,40	0,45	0,50
0,05	323	350	369	380	384
0,10	81	87	92	95	96
0,15	36	39	41	42	43
0,20	20	22	23	24	24

P, estimativa prévia; E, margem de erro.

$$N = \frac{1,96^2 * P (1 - P)}{E^2}$$

6.3. Seleção dos Artigos

6.3.1. Estratégia de Busca

A estratégia de busca incluiu os termos “Ginecologia” e/ou “Obstetrícia” e “ensaios clínicos randomizados”. Foram selecionados artigos publicados no banco de dados do National Institute of Health, PubMed, entre janeiro de 2013 e maio de 2019.

Considerando o grande número de periódicos categorizados como “OBSTETRICS & GINECOLOGY”, 80 periódicos identificados no Journal Citation Report 2018 publicado pela Thomson Reuters (JCR2018), nós limitamos o número de periódicos incluídos pelo fator de impacto. Incluímos os 10 periódicos com maior fator de impacto e categorizados como “OBSTETRICS & GYNECOLOGY” (JCR2018). (Apêndice I)

6.3.2. Critérios de inclusão

Foi definido como um ECR quando um estudo era descrito como prospectivo para avaliar viabilidade do ECR (*Pilot and feasibility study*), eficácia/efetividade ou segurança de uma intervenção. A designação da intervenção foi descrita por frases tais como "alocados aleatoriamente ou randomicamente", "atribuídos aleatoriamente ou randomicamente" ou “alocado por aleatorização ou randomização”, e havia um grupo comparativo ³⁷. O grupo comparativo poderia ser placebo, outro tratamento, uma dose

diferente do mesmo tratamento, cuidado habitual, controle histórico ou apenas ausência de tratamento ³⁸.

6.3.3. Critérios de exclusão

Excluimos os artigos sem texto completo, revisão sistemática, ensaios clínicos não randomizados, coorte, caso-controle, diretrizes, série de casos, estudos secundários, comentários e editoriais.

6.3.4. Seleção dos artigos

Após a identificação dos ECR em GO na base de dados PubMed, de acordo com a estratégia de busca descrita anteriormente, foi realizado o *download* do arquivo contendo informações sobre título, autores, DOI e resumo dos artigos, que estavam ordenados por melhor correspondência com a estratégia de busca utilizada (*Format: Abstract(text); Sort by: Best Match*) e numerados sequencialmente. Os artigos foram selecionados a partir de tabela com número randômicos entre 1 e o número total de artigos identificados (2546) pelo software Microsoft EXCEL[®]. Foram criadas seis colunas iniciais com 128 linhas e 14 colunas com 127 linhas, até completar o número de total de artigos identificados. A sequência de verificação dos artigos foi feita por coluna, observando a ordem pré-estabelecida dos números randômicos até completar o número de artigos necessários de acordo com o tamanho amostral calculado. (Apêndice II)

O processo de seleção dos estudos foi feito em duas fases de triagem: (i) título e resumo e (ii) revisão de texto completo, sempre por dois pesquisadores de forma independente (EM x KBN; PO x KBN; PFA x KBN). Os pesquisadores resolveram quaisquer discrepâncias por consenso ou por consulta de um terceiro autor (JFA).

Após a identificação dos ECRs que tiveram seus PP publicados, selecionamos aleatoriamente ECRs sem PP publicado e com registro do estudo declarado na publicação na proporção de 1:1. (Figura 1)

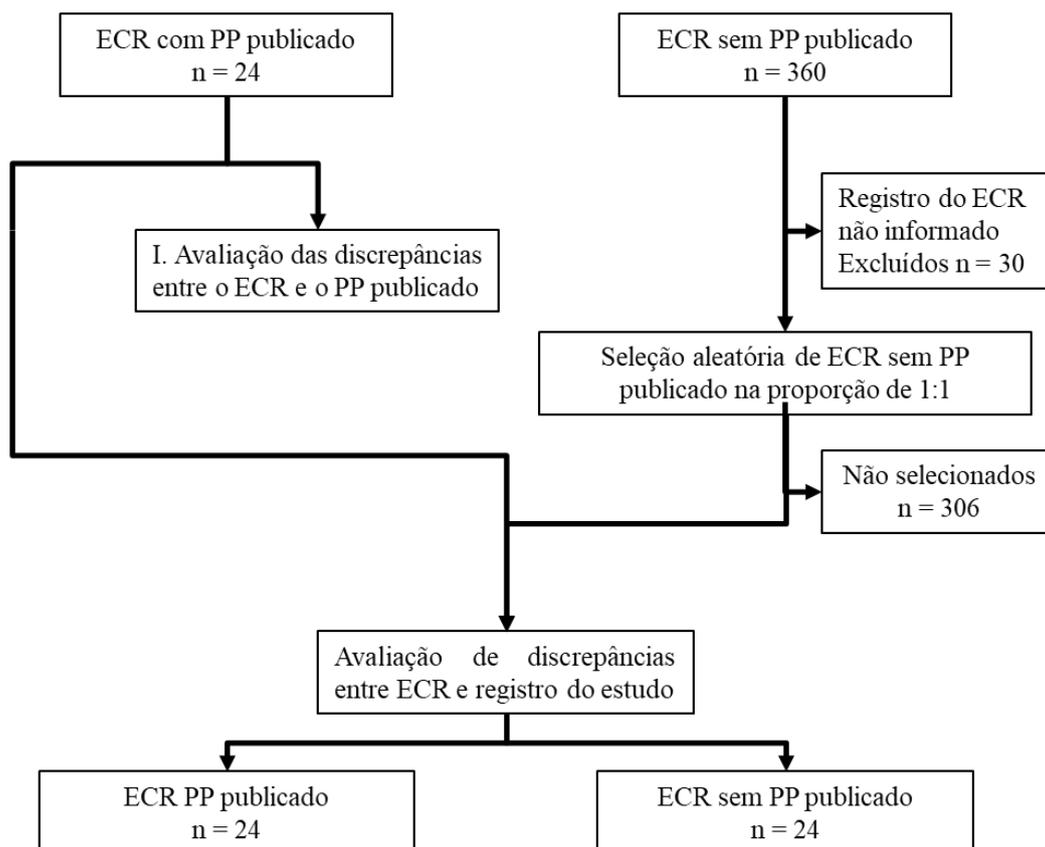


Figura 1 – Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos randomizados para avaliação das discrepâncias

6.4. Extração dos Dados

6.4.1. Características dos ECRs em GO

A extração de dados de cada artigo para caracterizar os ECRs foi realizada por dois revisores (EM x KBN; PO x KBN; PFA x KBN) e inseridos em planilha padronizada do Microsoft Excel®. Após a extração das informações, as dúvidas foram resolvidas por consenso ou um terceiro pesquisador (JFA).

6.4.2. Discrepâncias em ECRs em GO

Realizamos duas verificações de discrepâncias nos ECRs em GO incluídos no estudo. Na primeira verificação, as discrepâncias foram descritas a partir da comparação entre os ECRs e seus respectivos PP publicados. Na segunda, realizamos a

comparação da proporção de discrepâncias dos ECRs com ou sem PP publicado, em relação a seus respectivos registros declarados no estudo.

Tanto para coleta das informações sobre as características dos ECR quanto para identificação das discrepâncias, realizamos uma pré-extração de dados em dez estudos selecionados aleatoriamente antes de progredir para a extração completa, para garantir que a compreensão pelos pesquisadores sobre os itens fosse homogênea.

6.5. Variáveis estudadas

6.5.1. Características gerais dos ECR incluídos

Utilizamos as seguintes informações, extraídas de cada ECR para sua caracterização:

- Nome: nome do primeiro autor.
- Periódico: nome do periódico.
- Ano: ano de publicação impressa do artigo.
- Registro ECR: registro do PP (base de registro de ECR e número do registro),
- Adoção do CONSORT: se a revista solicitava a utilização das diretrizes do CONSORT Statement.³⁹
- Centros do estudo: se o estudo foi realizado em centro único ou multicêntrico.
- Local do estudo: em qual país/países o estudo foi realizado, sendo categorizados por continente:
 - África
 - América
 - Ásia
 - Europa
 - Oceania
 - Intercontinental
- Tipo de intervenção do ECR, categorizado em:
 - farmacológica:

- comparação entre medicações (diferente medicações, doses ou vias de utilização);
- medicação versus placebo;
- procedimentos
 - procedimento cirúrgico;
 - procedimentos não cirúrgicos;
- teste diagnóstico;
- tratamento clínico versus tratamento cirúrgico.
- suporte clínico ou emocional *;
- ferramenta de informação (web based, telefone) *;
- técnica de reprodução humana *.

* foram identificados e incluídos após o início da avaliação dos artigos sobre ECR em GO.

- Financiamento:
 - indústria: se recebeu o apoio financeiro para o projeto proveniente da indústria (farmacêutica ou outra);
 - não indústria: de fontes de financiamento diferentes da indústria, como Fundações, Órgãos Governamentais, Universidades e outras;
 - de ambos;
 - não houve financiamento; ou
 - não foi declarado no estudo.
- Conflito de interesse:
 - se havia conflito de interesse declarado adequadamente;
 - se foi declarado que não havia conflito de interesse; ou
 - se não havia informações sobre conflito de interesse no estudo publicado.
- Amostra: número total de pacientes recrutados no estudo, categorizados em:
 - “igual ou menor que 100 participantes”,
 - “maior que 100 e igual ou menor que 1000 participantes” e
 - “maior que 1000 participantes”.
- Identificação do PP nos ECR incluídos: através da leitura dos artigos, foi identificado o protocolo do respectivo estudo por citação no texto do artigo e sua presença na referência bibliográfica.

6.5.2. Discrepâncias

As discrepâncias avaliadas foram definidas de acordo com uma classificação modificada de Chan et al ⁷ utilizada por Mathieu et al ²⁶ e de acordo com Rosati et al ³²:

A. Desfecho

- desfecho primário registrado relatado como desfecho secundário no artigo; ²⁶
- desfecho primário registrado omitido no artigo; ²⁶
- novo desfecho primário introduzido no artigo; ²⁶
- desfecho primário publicado descrito como desfecho secundário no registro; ²⁶
- diferente momento de avaliação do desfecho primário; ²⁶

B. Financiamento e conflito de interesse

- financiamento reportado e conflito de interesses declarado de forma incompleta; ³²

C. Amostra

- tamanho da amostra discrepante ou pouco claro ³²: para considerar discrepante o tamanho da amostra utilizamos uma diferença igual ou maior que 10% entre o que foi registrado e o que foi publicado;

D. Critérios de inclusão e exclusão

- critérios de inclusão e exclusão não respeitados ou crossover seletivo; ³²

E. Finalização antecipada

- conclusão precoce do estudo injustificada. ³²

6.6. Análise Estatística

A estatística descritiva de dados categóricos foi apresentada como números, com respectivas porcentagens. Na comparação entre as discrepâncias também foram apresentados os intervalos de confiança de 95%. Para as comparações das variáveis categóricas entre os grupos foram utilizados os testes do qui-quadrado, com correção de Pearson quando necessário. Para ajustar valores de “*p*” para comparações múltiplas foi utilizada a correção de Bonferroni.

Foi considerado nível de significância de 5%.

Os dados foram analisados com o programa IBM SPSS Statistics, versão 26 (IBM Corp. Released 2019. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp.).

6.7. Aspectos Éticos

Considerando-se que essa pesquisa envolve apenas dados de domínio público que não identificam os participantes da pesquisa, sem envolvimento de seres humanos e foi realizada exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica, não haveria necessidade de encaminhamento do projeto para análise por parte do Sistema CEP-CONEP (Resolução CNS N° 510, de 07 de abril de 2016). Entretanto, encaminhamos o projeto ao CEP da Faculdade de Medicina de Botucatu/UNESP para avaliação que confirmou não ser necessário tal submissão. (Apêndice II)

7. RESULTADOS

Foram identificados 2546 artigos após a aplicação da estratégia de busca na base de dados PubMed. Foi necessário avaliar 1149 (1149/2546; 45,1%) artigos para identificar pelo menos 380 artigos que preenchiam os critérios estabelecidos para ECRs (Figura 2). Ao final foram selecionados para análise do texto completo 384 (384/1149; 33,4%) artigos.

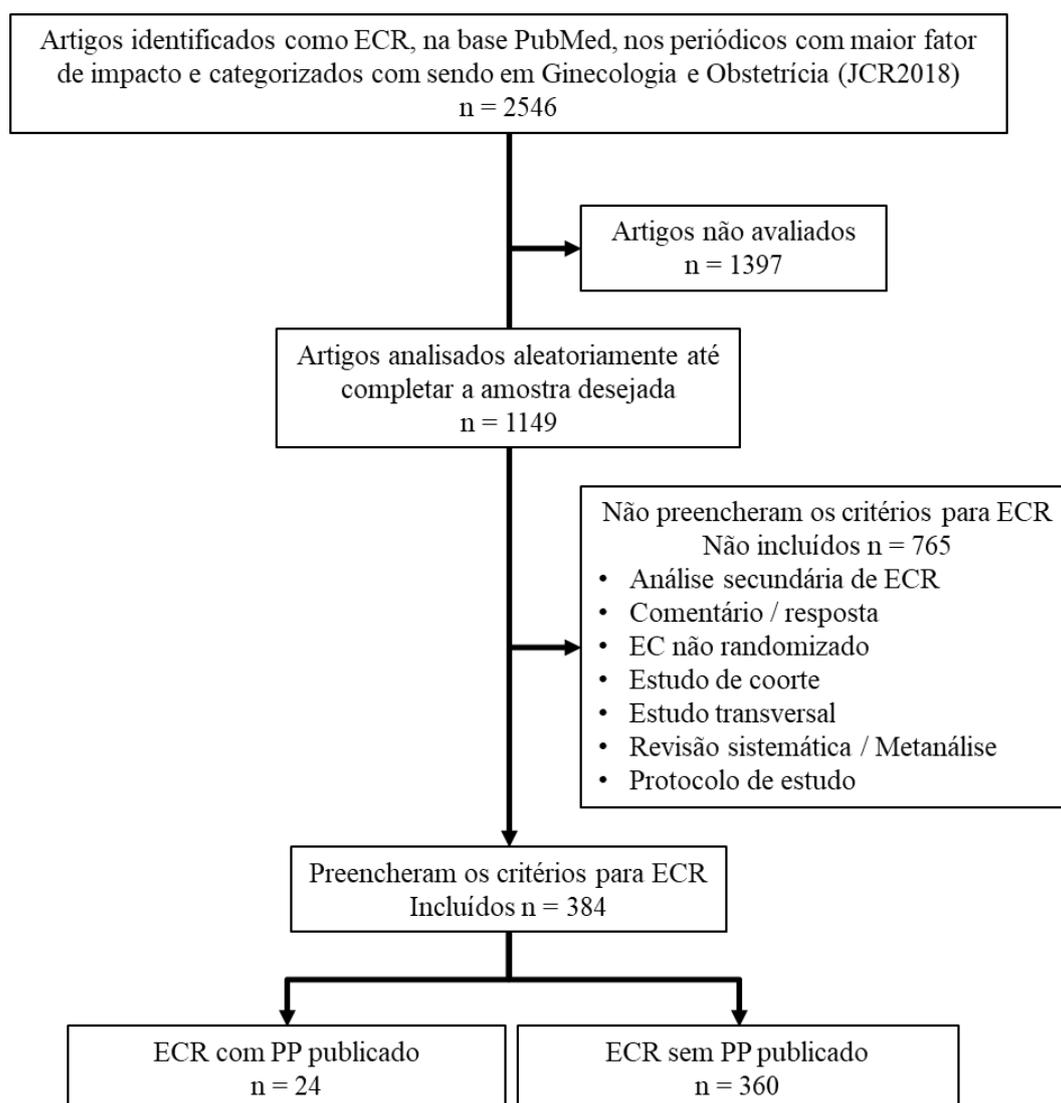


Figura 2 – Fluxograma da seleção dos ensaios clínicos randomizados e identificação daqueles com e sem PP publicado

Entre os 384 artigos, foram identificados 24 ECR com PP publicado, que representa 6,3% dos artigos incluídos e avaliados no estudo (IC95% 4,2 – 9,1). (Tabela 4)

Tabela 4 – Frequência e porcentagem dos ECR com PP publicado

<i>Citação de protocolo de pesquisa no artigo</i>	<i>Frequência</i>	<i>%</i>	<i>(IC 95%)</i>
Sim	24	6,3	(4,2 – 9,1)
Não	360	93,7	(90,9 – 95,8)

Na tabela 5 estão apresentados os fatores de impacto dos periódicos e, dentre os artigos identificados como ECR em GO (2546), após realizar a estratégia de busca (Anexo I), estão apresentadas as proporções por periódico. Os periódicos *Human reproduction update* e *Molecular human reproduction* foram os que tiveram menor quantidade de artigos identificados como ECR em GO pela estratégia de busca.

Tabela 5 – Fator de impacto definido pelo Journal Citation Reports (2018) e proporção de ECR identificados pela estratégia de busca como ECR em GO, de acordo com o periódico

Periódicos	Fator de impacto (JCR2018)	Artigos – ECR-GO (2013 - Maio/2019) n = 2546	
		n	% (IC95%)
Human reproduction update	12,878	44	1,7 (1.3 – 2.3)
AJOG	6,120	414	16,3 (14.9 – 17.7)
Ultrasound in Ob & Gyn	5,595	144	5,7 (4.8 – 6.6)
Human Reproduction	5,506	282	11,1 (9.9 – 12.3)
Obstetrics & Gynecology	5,193	381	15,0 (13.6 – 16.4)
BJOG *	4,965	442	17,4 (15.9 – 18.9)
Fertility and Sterility	5,411	320	12,6 (11.34 – 13.9)
Gynecologic Oncology	4,393	352	13,8 (12.5 – 15,2)
Maturiras *	3,654	160	14 (5,4 – 7,3))
Molecular human reproduction	3,396	6	0,2 (0,1 – 0,5)

* $p < 0,05$; AJOG: American Journal of Obstetrics & Gynecology; BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology

Após processo de seleção não foram identificados ECR nos periódicos *Human Reproduction Update* e *Molecular Human Reproduction*. Todos os outros

periódicos tiveram ECR selecionados para avaliação, com destaque para o *Obstetrics & Gynecology* que contribuiu com 26,3% do total de artigos avaliados. Os periódicos *BJOG* e o *Maturitas* tiveram proporção significativamente maior de artigos entre os ECR-GO com PP publicado (41,7% e 12,5%, respectivamente) quando comparados aos ECR sem PP publicado (14,4% e 3,1%, respectivamente) (Tabela 6). Todos os periódicos adotam o CONSORT Statement.³⁹

Tabela 6 – Distribuição dos ECRs nos periódicos de acordo com a publicação do PP

Periódico	Protocolo de Pesquisa publicado				Total	
	Sim (n=24)		Não (n=360)		n	%
	n	%	n	%		
AJOG	2	8,3	70	19,4	72	18,8
Obstetrics & Gynecology	0	0,0	9	2,5	9	2,3
Human Reproduction	4	16,7	52	14,5	56	14,6
Obstetrics & Gynecology	4	16,7	97	27,0	101	26,3
BJOG *	10	41,7	52	14,4	62	16,1
Fertility and Sterility	0	0,0	51	14,2	51	13,3
Gynecologic Oncology	1	4,2	18	5,0	19	4,9
Maturitas *	3	12,5	11	3,1	14	3,6

* $p < 0,05$

Na tabela 7 estão as características gerais dos artigos incluídos no estudo, comparando os ECR-GO com PP publicado com aqueles sem a publicação do PP.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao ano de publicação, se o estudo era multicêntrico, se o registro do ECR foi realizado e tamanho da amostra. Quanto a proporção do total de artigos por ano, pode-se observar que houve uma distribuição homogênea (entre 13,0% e 19,8%), com exceção do ano de 2019 (7,0%), que houve limitação até o mês de maio.

Quanto ao local onde foi realizado o estudo, podemos observar que houve maior frequência de ECR-GO com PP publicado realizados na Europa (87,4%) quando comparado aos estudos sem PP publicado (33,3%). Além disso, os estudos com publicação do PP foram financiados com mais frequência por agências não vinculadas à indústria em relação ao outro grupo (79,2 vs 49,4) (Tabela 7).

Tabela 7 – Características gerais dos ECRs de acordo com a publicação do protocolo de pesquisa.

	Protocolo de pesquisa publicado				Total	
	Sim (n=24)		Não (n=360)		n	%
	n	%	n	%		
<i>Ano de publicação</i>						
2013	3	12,5	48	13,3	51	13,3
2014	4	16,7	54	15,0	58	15,1
2015	2	8,3	64	17,8	66	17,2
2016	4	16,7	72	20,0	76	19,8
2017	2	8,3	54	15,0	56	14,6
2018	6	25,0	44	12,2	50	13,0
2019	3	12,5	24	6,7	27	7,0
<i>Multicêntrico</i>	15	62,5	152	42,2	167	43,5
<i>Registro do ECR</i>	22	91,7	330	91,7	351	91,4
<i>Tamanho da Amostra</i>						
<100	7	29,2	100	27,8	107	27,9
≥100 e < 1000	16	66,7	224	62,2	240	62,5
≥1000	1	4,2	36	10,0	37	9,6
<i>Local de publicação</i>						
África	1	4,2	12	3,3	13	3,4
América	0	0,0	155	43,1	155	40,4
Ásia	0	0,0	46	12,8	46	12,0
Europa*	21	87,4	120	33,3	141	36,7
Oceania	1	4,2	6	1,7	7	1,8
Intercontinental	1	4,2	21	5,8	22	5,7
<i>Tipo de financiamento</i>						
Industria	1	4,2	52	14,4	53	13,8
Não Industria *	20	79,2	178	49,4	198	51,6
Ambos	2	8,3	42	11,7	44	11,5
Sem financiamento	2	8,3	38	10,6	40	10,4
Não declarado	0	0,0	50	13,9	50	13,0

* $p < 0,05$

Em ambos os grupos, 91,7% dos artigos reportaram adequadamente o registro de ECR no relato final da pesquisa (Tabela 7), com a base de registro e seu respectivo número. Entretanto, em dois ECRs que não declararam o número e base de registro de ECR, pudemos identificá-los no PP publicado.

Na tabela 8 são apresentados os tipos de intervenção observados nos ECR-GO. De modo geral, as intervenções categorizadas como farmacológica (52,3%) e procedimentos (24,0%) foram as mais frequentes. Quando comparadas entre os grupos, observa-se frequência significativamente maior de intervenções farmacológicas entre os estudos sem PP publicado (29,2% vs 53,9%) e o tratamento clínico versus cirúrgico no grupo de estudos com publicação do PP (8,3% vs 1,1%).

Tabela 8 – Tipo de intervenção dos ECRs de acordo com a publicação do protocolo de pesquisa.

Tipo de intervenção	Protocolo de pesquisa publicado				Total	
	Sim (n=24)		Não (n=360)		n	%
	n	%	n	%		
Farmacológica *	7	29,2	194	53,9	201	52,3
– Comparação entre medicações	4	16,7	152	42,2	156	40,6
– Medicação versus placebo	3	12,5	42	11,7	45	11,7
Educação em saúde	0	0,0	14	3,9	14	3,6
Ferramenta de informação	0	0,0	7	1,9	7	1,8
Procedimentos	9	37,5	83	23,1	92	24,0
– Procedimento cirúrgico	3	12,5	33	9,2	36	9,4
– Procedimento não cirúrgico	6	25,0	50	13,9	56	14,6
Suporte clínico e emocional	4	16,7	33	9,2	37	9,6
Técnica de reprodução humana	1	4,2	17	4,7	18	4,7
Teste diagnóstico	1	4,2	8	2,2	9	2,3
Tratamento clínico vs cirúrgico *	2	8,3	4	1,1	6	1,6

* $p < 0,05$

A tabela 9 mostra a frequência de discrepâncias entre o PP publicado e o artigo final do ECR-GO. O financiamento e os conflitos de interesse foram declarados adequadamente em todos os estudos avaliados. Entretanto, foram observadas discrepâncias nos outros itens que foram avaliados, com destaque para a mudança do momento da avaliação do desfecho primário (20,8%), alterações nos critérios de inclusão e de exclusão (29,2%) e alteração do tamanho amostral (33,3%). Somente um artigo justificou a inclusão de dois critérios de exclusão (LE23). Não identificamos em nenhum estudo a justificativa para alteração do tamanho amostral.

Tabela 9 – Frequência de discrepâncias entre relatórios completos de ECRs em GO e seus respectivos protocolos de pesquisa publicados

	ECRs com Protocolo de pesquisa publicado (n=24)		
	n	%	IC 95%
Houve alguma mudança no desfecho primário?	2	8,3	2,3 – 25,8
– O desfecho primário publicado foi omitido no artigo?	2	8,3	2,3 – 25,8
– Novo desfecho primário foi introduzido no artigo?	1	4,2	0,7 – 20,2
– O desfecho primário publicado foi descrito como desfecho secundário no registro?	1	4,2	0,7 – 20,2
O momento de avaliação do desfecho primário foi diferente?	5	20,8	9,2 – 40,5
Os critérios de inclusão e exclusão foram respeitados?	16	66,7	46,7 – 83,6
Financiamento e conflito de interesses declarados de forma adequada?	24	100,0	86,2 – 100,0
Tamanho amostral diferente do que foi publicado no protocolo? (>=10% de diferença)	11	45,8	27,9 – 64,9
– menor do que foi publicado no protocolo	6	25,0	12,0 – 44,9
– maior do que foi registrado no protocolo	5	20,8	9,2 – 40,5

Na comparação das frequências das discrepâncias entre o ECR e seu respectivo registro (tabela 10), observamos que foi significativamente mais frequente a mudança no desfecho primário entre os artigos sem PP publicado. Outra diferença significativa foi o respeito aos critérios de inclusão e exclusão que foi mais frequente entre os artigos com PP publicado (83,3%) em relação aos estudos que não tinham PP publicado (45,8%). Os estudos com ou sem PP publicado não apresentaram justificativa plausível para redução ou aumento do tamanho amostral.

Tabela 10 - Frequência de discrepâncias entre os relatos completos de ECR e seus respectivos registros, de acordo com a publicação ou não do protocolo de pesquisa.

	Protocolo de pesquisa publicado				Total	
	Sim (n=24)		Não (n=24)		n	%
	n	%	n	%		
Houve alguma mudança no desfecho primário? *	2	8,3	8	33,3	10	20,8
– O desfecho primário publicado foi omitido no artigo?	1	4,2	3	12,5	4	8,3
– Novo desfecho primário foi introduzido no artigo?	2	8,3	6	25,0	8	16,7
– O desfecho primário publicado foi descrito como desfecho secundário no registro?	1	4,2	1	4,2	2	4,2
O momento de avaliação do desfecho primário foi diferente?	1	4,3	5	20,8	6	12,8
Os critérios de inclusão e exclusão foram respeitados? *	20	83,3	11	45,8	31	64,6
Financiamento e conflito de interesses declarados de forma adequada?	23	95,8	20	83,3	43	89,6
Tamanho amostral diferente do que foi registrado? ($\geq 10\%$ de diferença)	9	37,5	6	25,0	15	31,3
– menor do que foi registrado	7	29,2	6	25,0	13	27,1
– maior do que foi registrado	2	8,3	0	0,0	2	4,2

* $p < 0,05$

8. DISCUSSÃO

Nos propusemos a realizar uma pesquisa metodológica para identificar a frequência de PP de ECR em Ginecologia e Obstetrícia publicado previamente a realização da pesquisa nos artigos publicados entre os 10 periódicos sobre Ginecologia e Obstetrícia com maior fator de impacto (JCR2018), identificados na base de dados PubMed, no período de 2013 a maio de 2019.

Além disso, nós também verificamos a frequência de discrepâncias entre o ECR publicado e seu respectivo PP e comparar a frequência de discrepância entre artigos de ECR e seus registros de acordo com a publicação do protocolo de pesquisa ou não.

Até este momento não identificamos outro estudo semelhante na área de Ginecologia e Obstetrícia. Outros artigos avaliaram os ECRs e os respectivos PPs provenientes de Comitês de Ética em Pesquisa, bases de registro de estudos ou mesmo publicados^{22-25,28-36,40-45} sobre discrepâncias e inconsistências de publicação, critérios de elegibilidade, discrepância sobre o cegamento e tamanho amostral.

Para interpretação adequada dos resultados dos ECR e sua utilização em possíveis revisões sistemáticas, os leitores dessas publicações precisam estar cientes sobre resultados foram planejados, não planejados ou não relatados.⁴⁶ Por esse motivo, acreditamos que, comparado com pesquisa disponível, este estudo pode representar melhor a frequência de protocolos de ECR publicados e mostrar seu possível benefício na redução de discrepâncias.

A pesquisa metodológica se caracteriza descrever aspectos específicos de estudos primários, especificamente no nosso estudo foi a publicação prévia de protocolos de estudo de ECR-GO, e testar hipóteses sobre esse determinado aspecto e os relacionamentos com características metodológicas dos estudos (p.ex. relação entre publicação prévia de protocolos de estudo e discrepâncias nos desfechos primários).

Esse tipo de pesquisa possui algumas vantagens como poder ser mais rápida e barata em comparação a outros métodos estudos primários, como estudos observacionais ou experimentais, além de que os dados primários coletados podem ser relativamente fáceis de analisar. Entretanto, a forma de relatar as informações nos estudos primários ou registros de ECR podem gerar diferenças de entendimento e nem sempre os dados que são objeto da pesquisa são fáceis de serem obtidos.

Apesar do aumento das publicações de PP sobre ECR, nosso estudo mostra que não é comum a publicação de PP previamente ao estudo clínico experimental (6,3%;

IC95% 4,2% – 9,1%), e, muito provavelmente, o mesmo deve acontecer em relação aos estudos observacionais.

Como todos os periódicos incluídos no estudo reportam nas “*informações aos autores*” que adotam o CONSORT Statement, onde se solicita o número do registro e o nome da base de registros, esperávamos que a divulgação do registro do ECR estivesse presente em todos os artigos analisados. Entretanto, não foi isso o que encontramos.

Na publicação final dos ECRs, 8,3% (IC95% 6,0%-11,5%) dos artigos não relataram o número e base de registros de ECR, independentemente da publicação prévia do PP.

Em estudo que entrevistou revisores de periódicos, um dos motivos para não examinarem as informações do registro durante a revisão foi a falta de número de registro no manuscrito (132/386; 34,2%; 29,6% - 39,1%). Além disso, outros motivos foram falta de tempo, de informações úteis registradas e de conhecimento da disponibilidade das informações registradas, pela complexidade excessiva do processo, por não haver registro do ECR e por não se lembra de verificar o registro do registro ou por supor que isso seria feito pelo periódico antes de enviar o manuscrito para revisão.⁴⁷

A publicação do PP e a citação do registro do ECR e do protocolo tornam pública a pesquisa que se pretende realizar, podem garantir melhor qualidade dos ECR ao facilitar a detecção de artigos com alterações de desfecho primário e resultados seletivos (viés de publicação) e evitam que mudanças que comprometem a interpretação dos resultados do estudo não ocorram.

O papel dos editores dos periódicos é fundamental para que haja uma política de obrigatoriedade em registrar os ensaios clínicos e sua divulgação no artigo final, atendendo ao CONSORT Statement.³⁹ A publicação do PP de ECRs deveria ser reconhecida como essencial e, talvez, também obrigatória. Os revisores e editores de periódicos deveriam rejeitar os artigos não registrados ou declarados adequadamente. Dessa forma se garantiria maior transparência nas publicações, evitando vieses ou facilitando sua identificação.

Ainda em relação aos artigos incluídos no estudo, comparando-se os ECR com e sem a publicação do protocolo de pesquisa, merecem destaque o periódico em que foi publicado o artigo, o local de origem e a fonte de financiamento dos ECRs. Identificamos que houve maior frequência de artigos no *BJOG* (41,7% vs 14,4%), que foram desenvolvidos na Europa (87,4% vs 33,3%) e com financiamento de instituições

governamentais, fundações, universidades que não tinham relação com a indústria farmacêutica ou de equipamentos (79,2% vs 49,4%).

Não realizamos uma análise *post hoc* para entender melhor esses resultados e, por isso, qualquer afirmação sobre as possíveis causas dessas associações pode ser interpretada como especulação. Entretanto, algumas questões podem ser levantadas: (i) os estudos realizados no continente europeu encaminham seus resultados mais frequentemente para um periódico europeu? (ii) o periódico *BJOG* possui corpo editorial e de revisores mais atentos e exigentes ao não cumprimento do CONSORT Statement³⁹ e possíveis vieses e discrepâncias entre registro/protocolo do ECR? (iii) os pesquisadores que são financiados por agências sem fins lucrativos estão mais preocupados com a qualidade e redução de vieses de seus estudos?

Pode ser que, como alguns estudos anteriores, uma análise mais detalhada do nosso estudo poderia reforçar a ideia de um viés maior nas pesquisas financiadas pelo setor industrial em relação a publicação de resultados seletivos.^{48,49}

Com exceção da declaração adequado do financiamento e conflito de interesses nos ECR que foram declarados adequadamente em todos os ECRs com PP publicado, identificamos discrepâncias em todos os outros itens que estudamos, independentemente da publicação prévia do PP. Porém, as alterações que identificamos no desfecho primário (8,3% vs 33,3%) e nos critérios de inclusão e exclusão (16,7% vs 54,2%) foram significativamente mais frequentes nos estudos sem o protocolo de pesquisa.

Mathieu et al (2009) identificaram que 31,3% (46/147; IC95% 24,3% – 39,2%) dos ECR estudados mostraram alguma evidência de discrepância entre os desfechos registrados e os desfechos publicados.²⁶ Esses resultados são semelhantes aos resultados do nosso estudo, onde a frequência de qualquer discrepância de desfecho identificada de maneira geral 20,8% (10/48; IC95% 11,7% – 34,3%) e entre os artigos de ECR sem PP publicado (8/24; 33,3%; IC95% 18,0 – 53,3%).

A principal intenção ao definir os desfechos primários previamente a execução do estudo é definir quais são os que são clinicamente relevantes, impedir as análises *post hoc* e evitar relatórios seletivos.^{7,50} Além disso, a partir da definição do desfecho primário, e com base nele, é que se define o tamanho amostral do estudo.

Para a determinação do tamanho amostral é necessário ter claro o objetivo e o desfecho primário do estudo, a diferença clinicamente relevante entre as intervenções que foi estipulada para ser detectada no estudo, o erro tipo I (significância) e erro tipo II

(poder estatístico). Portanto, as modificações intencionais dos desfechos primários e do tamanho da amostra aumentam a probabilidade de concluir que os tratamentos são diferentes quando na verdade são equivalentes (erro tipo I) e de concluir que os tratamentos não são diferentes quando elas existem (tipo II erro).⁵¹

A maior probabilidade de estudos com resultados estatisticamente significativos serem publicados comparados àqueles com resultados negativos e a possível influência dos financiadores da pesquisa, especialmente as empresas com fins lucrativos, são fatores que podem contribuir para as mudanças tanto no desfecho quanto no tamanho da amostra.^{49,52,53}

Mais esforços são necessários para melhorar a qualidade dos artigos publicados sobre ensaios clínicos randomizados não somente em Ginecologia e Obstetrícia, mas de maneira geral. Essa preocupação deve ser dos envolvidos no processo de planejamento dos ECR, agências que financiam os projetos e responsáveis pela publicação dos ECR, que envolve editores de periódicos e seus revisores.

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

APÊNDICE I

Estratégia de busca

- Ensaio Clínico Randomizado *

#1	randomized controlled trial [pt]
#2	controlled clinical trial [pt]
#3	randomized [tiab]
#4	placebo [tiab]
#5	clinical trials as topic [mesh: noexp]
#6	randomly [tiab]
#7	trial [ti]
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9	animals [mh] NOT humans [mh]
#10	#8 NOT #9

* Carol Lefebvre, Eric Manheimer and Julie Glanville. Chapter 6: Searching for studies. In: Higgins JPT, Churchill R, Chandler J, Cumpston MS (editors), Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0 (updated June 2017), Cochrane, 2017. Available from www.training.cochrane.org/handbook

6.4.11.1 - The Cochrane Highly Sensitive Search strategies for identifying randomized trials in MEDLINE

Box 6.4.b: Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format

<i>Estratégia de busca</i>	
<i>Ensaio Clínico Randomizado / (01/Janeiro/2013 a 31/05/2019)</i>	<i>N artigos</i>
(((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh])) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))	401589
<i>Periódicos</i>	<i>N artigos</i>
"Human reproduction update"[Journal]	1386
("American journal of obstetrics and gynecology"[Journal])	40629
("Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology"[Journal])	7211
"Human reproduction (Oxford, England)"[Journal]	14762
("Obstetrics and gynecology"[Journal])	27506
("BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology"[Journal])	7176
("Fertility and sterility"[Journal])	24759
"Gynecologic oncology"[Journal]	14032
"Molecular human reproduction"[Journal]	2663
"Maturitas"[Journal]	4519

<i>Estratégia de busca</i>	
<i>Ensaio Clínico Randomizado / (01/Janeiro/2013 a 31/05/2019) x Periódicos</i>	<i>N artigos</i>
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND "Human reproduction update"[Journal]	44
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((("American journal of obstetrics and gynecology"[Journal])))	414
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((("Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology"[Journal])))	144
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND "Human reproduction (Oxford, England)"[Journal]	282
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((("Obstetrics and gynecology"[Journal])))	381
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((("BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology"[Journal])))	442
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((("Fertility and sterility"[Journal])))	320
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND "Gynecologic oncology"[Journal]	352
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND "Molecular human reproduction"[Journal]	6
((((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type]) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract]) OR clinical trials as topic [mesh: noexp]) OR randomly[Title/Abstract]) OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND "Maturitas"[Journal]	161

<i>Estratégia de busca</i>	
<i>Ensaio Clínico Randomizado / (01/Janeiro/2013 a 31/05/2019) / Periódicos</i>	<i>N artigos</i>
<pre> ((((((((((((randomized controlled trial[Publication Type] OR controlled clinical trial[Publication Type] OR placebo[Title/Abstract] OR clinical trials as topic [mesh: noexp] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title])) NOT ((animals [mh] NOT humans [mh]))) AND ("2013/01/01"[Date - Publication] : "2019/05/31"[Date - Publication]))) AND (((((((("Human reproduction update"[Journal] OR (("American journal of obstetrics and gynecology"[Journal]))) OR (((("Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology"[Journal]))) OR "Human reproduction (Oxford, England)"[Journal] OR (((("Obstetrics and gynecology"[Journal]))) OR (((("BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology"[Journal]))) OR (((("Fertility and sterility"[Journal]))) OR "Gynecologic oncology"[Journal] OR "Molecular human reproduction"[Journal] OR "Maturitas"[Journal]) Sort by: Best Match </pre>	2546

APÊNDICE II

Tabela de números aleatórios entre 1 e 2546

	ERIKA		PATRICIA		ERIKA		PATRICIA		PEDRO		PATRICIA		PEDRO							
	Coluna 1	Coluna 2	Coluna 3	Coluna 4	Coluna 5	Coluna 6	Coluna 7	Coluna 8	Coluna 9	Coluna 10	Coluna 11	Coluna 12	Coluna 13	Coluna 14	Coluna 15	Coluna 16	Coluna 17	Coluna 18	Coluna 19	Coluna 20
1	1359	621	2061	1797	909	1747	1757	2394	1194	1920	1429	375	1929	1485	2047	2186	977	52	2056	1365
2	1733	1986	2462	1158	1314	64	1097	38	1443	1869	39	1424	1401	354	1472	44	1369	2490	857	680
3	1143	2086	924	1550	986	2216	495	1303	128	189	518	2524	2298	2143	138	2371	2011	1500	1366	404
4	565	1571	2074	1410	2122	632	2332	1880	1885	614	1686	1823	794	318	117	678	1647	678	1647	1862
5	536	1750	57	1194	837	2250	845	1649	1188	2665	122	632	1188	625	119	1375	82	533	2150	1250
6	671	2045	446	1306	276	690	2248	2408	2289	1956	1597	2411	859	1796	2002	1990	1119	794	1079	1503
7	285	646	1992	1349	226	2403	1712	329	1880	346	1310	2028	1042	822	727	793	2360	904	1491	2516
8	474	2340	766	627	854	2485	390	1806	1937	2176	2241	1785	1499	478	374	2432	1355	1043	1546	1236
9	2491	2433	1348	118	1303	2533	13	411	1098	1110	50	933	2058	1120	2113	566	1484	2107	2339	951
10	439	1025	2005	340	756	1349	2103	609	295	2045	2215	846	1344	2259	2444	35	903	1591	1707	1092
11	2344	459	176	2498	1272	775	38	914	783	1608	355	138	1463	312	1410	695	514	2260	1943	979
12	362	514	474	1575	904	1699	1464	303	461	515	351	74	311	804	458	610	1681	174	124	214
13	1905	578	110	1447	2525	1485	2182	336	2478	328	1344	1571	1186	1278	836	1649	1502	1290	750	1070
14	118	311	1527	2065	783	451	455	1492	228	2352	598	2450	1351	1474	2372	276	700	2024	2389	720
15	2502	1283	2100	1483	655	696	1768	1355	2074	1557	455	1427	1608	40	2502	1636	770	2263	1230	139
16	1066	2023	441	586	1337	1294	871	709	922	1167	1086	1641	2007	2172	2438	2081	167	2323	1141	870
17	2510	2377	723	2020	1326	1728	1203	850	2161	1093	1356	2251	992	1681	1345	24	170	1547	174	2493
18	2153	1456	1045	2515	796	1058	1058	2126	2177	1741	1487	1980	274	1153	1631	237	3032	1536	1521	1329
19	1202	281	1018	2223	749	2487	949	950	1406	2162	2293	58	411	1876	2522	401	1290	2192	1179	990
20	1224	2320	1170	1789	2348	2104	1351	1480	1712	2070	2102	5	1947	169	2251	914	524	2319	1329	1099
21	1254	2186	1028	1187	247	1282	1133	1258	857	602	2207	2129	1019	2495	2025	1161	1601	1381	2350	368
22	521	1297	1087	670	944	1570	868	2230	507	2147	2040	1416	633	1710	687	2208	2326	2316	2075	1666
23	1535	2436	2243	121	61	786	1545	1098	532	699	909	2140	1490	561	2246	499	147	492	423	912
24	633	2476	1574	2386	1153	11	319	2199	429	1098	2074	459	2004	1569	1724	462	2158	1286	1215	1468
25	2419	1443	481	1914	940	1745	2041	478	712	89	1759	786	1495	2245	1614	1458	467	779	1564	959
26	1953	1018	1282	2071	1546	1841	291	1287	1410	1185	888	2152	1999	321	453	1192	1875	1457	294	1174
27	923	1553	1022	1879	1430	2566	1949	124	2317	428	851	2284	1941	464	1769	86	1237	1964	2294	947
28	941	276	1611	2307	352	2223	1236	1580	138	2409	919	465	100	423	1425	544	1193	1273	1476	446
29	1878	580	1325	335	527	1883	1237	2281	754	1354	116	2158	538	994	745	918	879	926	1281	1510
30	1866	1361	289	2233	2264	1859	24	251	682	724	1784	1166	2443	636	379	2327	526	348	551	1370
31	2328	1607	1378	1654	885	2079	109	1140	940	1733	1960	1307	1911	2345	1160	861	1742	2449	307	152
32	1057	921	2328	2470	2509	489	1796	1959	421	1553	1959	421	1553	883	358	2110	1390	931	486	2777
33	1530	1230	2505	44	44	2306	2236	415	291	1410	1185	888	2152	1999	321	453	1192	1875	1457	294
34	647	2339	1749	340	1295	1629	1944	2384	586	348	1263	1954	414	1003	1352	2493	1350	1342	2385	2329
35	1393	1249	1958	2265	2334	2385	1011	978	941	2273	891	827	2038	505	1134	1778	898	2269	450	2091
36	1161	2418	2486	2314	1728	508	2305	992	2373	1263	2292	1946	1216	923	1739	1987	300	557	1421	985
37	1900	1416	1705	199	1817	631	812	1349	329	347	2070	1977	1433	84	1959	585	383	2057	1272	691
38	1732	1892	2354	1273	1853	1561	1867	2236	2359	1952	2397	2135	550	146	1852	167	1350	1797	916	1646
39	1497	662	192	653	805	2041	2457	1758	587	552	255	2432	1626	998	1674	2068	487	24	1486	1967
40	175	1769	1769	1546	235	1546	235	1546	235	1546	235	1546	235	1546	235	1546	235	1546	235	1546
41	2469	1099	1165	122	122	1353	996	921	1062	2099	691	1665	299	666	442	2004	1485	2244	1193	1323
42	1773	265	295	2119	183	634	1686	1406	2051	2028	1615	1885	267	2378	1700	1362	22	577	478	2177
43	1128	1172	388	1489	1558	971	1268	2027	503	161	1739	1507	122	1582	1260	1233	1238	2195	236	829
44	696	1269	555	2269	1125	1714	2436	1262	1678	230	750	258	1608	1388	339	2334	768	2446	1638	1090
45	945	186	815	2014	1429	1966	2376	344	1248	175	287	2392	1700	228	136	1304	1973	2110	443	643
46	1325	1197	1867	906	1785	262	1403	203	2271	25	1212	1474	1338	1052	1830	1411	2147	2345	2143	1839
47	951	1604	160	1817	1362	1925	45	2007	1918	1906	1959	1349	1986	1444	2219	1986	1444	2219	1986	1444
48	2402	1384	1120	1668	515	2083	142	1346	1651	141	2375	2056	871	2529	2030	195	2050	2448	2055	845
49	786	399	203	1741	807	804	968	787	752	1343	2029	1415	1779	900	760	627	2337	281	1413	1070
50	672	1192	976	1038	2049	73	1613	1029	2217	1589	2457	1660	475	749	877	1385	560	2539	2536	1134
51	633	2134	319	914	2431	2293	898	397	1602	1112	544	1546	1455	766	2341	592	2449	2167	1015	1968
52	305	2016	2129	1236	1824	1915	1316	228	497	1616	237	1960	2390	2104	2504	228	262	660	1836	1428
53	1720	439	1286	938	720	1236	1303	1015	2325	1229	1034	1718	351	1429	2540	111	1852	1083	704	2431
54	2478	1754	1828	1435	843	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540	1540
55	21	169	1782	513	573	1877	1139	2259	73	1664	688	1612	526	1789	945	154	1076	1489	1418	696
56	121	383	744	54	2171	2402	1943	1779	264	1419	2112	346	1580	390	889	20	250	277	2123	1760
57	2202	2064	31	340	271	613	292	2464	2075	1112	63	1562	2057	1928	1132	1590	763	2173	186	310
58	2446	2071	2216	1384	1134	1960	938	1190	113	1693	2395	2332	1970	234	2419	6	519	2505	464	1922
59	2297	2294	635	1463	2393	6	1415	1035	451	149	1624	1376	2174	226	1355	994	132	584	1670	361
60	647	2434	2316	592	2216	1335	80	57	251	1647	132	2296	2016	655	2244	1152	705	1904	2039	1983
61	659	754	1058	2051	2051	1732	622	1132	2012	4123	183	1083	1083	1083	1083	1083	1083	1083	1083	1083
62	1225	387	271	2149	2542	1683	169	2380	945	2540	735	1378	952	1932	361	947	1558	1789	1209	992
63	2262	1996	2352	564	603	1074	1996	84	765	2216	2512	981	1693	974	2137	925	4	1954	1603	1493
64	42	2257	2232	1220	20	869	1357	335	2391	268	2472	991	791	2140	1745	1516	1779	1543	1113	1632
65	2490	1726	2179	1304	480	1657	1655	784	78	762	1030	1736	2186	2488</						

APÊNDICE III



unesp

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

Telefone: (14) 3880.1608/3880.1609

E-mail secretaria: cep@fmb.unesp.br/graziela.nogueira@unesp.br

Endereço: Chácara Buttignolli s/n – Rubião Júnior – Botucatu – SP

CEP: 18618-970



Registrado na CONEP em 30/04/1997

Ofício nº 031/2019 – CEP-FMB-UNESP

Botucatu, 25 de junho de 2019.

Prezado Senhor,

Conforme apresentado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, o Projeto de Pesquisa intitulado: "**Avaliação dos ensaios clínicos randomizados em ginecologia e obstetrícia com publicação de protocolo de pesquisa.**", que será conduzido pelo pesquisador KAREN BERGOCE NONATO, sob sua orientação, informo que não há necessidade de parecer ético pelo sistema CEP/CONEP, por tratar-se de revisão de literatura, em conformidade ao artigo 1º da Resolução nº 510, emitido pela CONEP, em 07 de abril de 2016.

Para pesquisas futuras que envolvam seres humanos, será necessário submeter o projeto de pesquisa no sistema CEP/CONEP para análise ética.

Situação: projeto de pesquisa dispensado de análise ética.

Atenciosamente,

Profa. Assoc. Silvana Andréa Molina Lima
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP

Ilustríssimo Senhor

Prof. Associado Joelcio Francisco Abbade

Orientador – Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP