

Resultados negativos en la investigación científica: aspectos éticos

Renan Arthur Bosio Guimarães¹, Guilherme de Menezes Succi², Victor Angelo Martins Montalli³, Ana Júlia Schmidt Niederauer⁴, Regina Célia de Menezes Succi⁵

Resumen

Los resultados nulos, negativos o inesperados son acontecimientos posibles para los investigadores en todo el mundo. No publicar tales resultados representa un desperdicio de recursos (de tiempo, dinero y esfuerzos). El objetivo de este estudio fue evaluar, a través de la aplicación de un cuestionario, qué piensan los estudiantes de medicina y los médicos sobre la publicación de resultados inesperados o negativos en la investigación y discutir los aspectos éticos de la cuestión. 40 alumnos y 30 médicos de una facultad privada de medicina respondieron al cuestionario. Se concluye que aún es poco discutida y aceptada la publicación de resultados negativos o inesperados, persistiendo la creencia de que publicar tales resultados puede perjudicar la reputación de los investigadores. Casi todos los participantes creen que es importante la publicación de este tipo de resultados, pero solo el 60% de ellos los publicaría. Se hace importante y necesario, entonces, ampliar la discusión sobre este tema en las facultades médicas para crear una nueva mentalidad académica.

Palabras clave: Publicaciones. Políticas editoriales. Sesgo de publicación. Reproducibilidad de resultados. Revisión por expertos.

Resumo

Resultados negativos na pesquisa científica: aspectos éticos

Resultados nulos, negativos ou inesperados são ocorrências possíveis para pesquisadores em todo o mundo. Não publicar tais resultados representa desperdício de recursos (de tempo, dinheiro e esforços). O objetivo deste estudo foi avaliar, mediante aplicação de questionário, o que estudantes de medicina e médicos pensam sobre a publicação de resultados inesperados ou negativos em pesquisa e discutir os aspectos éticos da questão. As questões foram respondidas por 40 alunos e 30 médicos de uma faculdade privada de medicina. Conclui-se que ainda é pouco discutida e aceita a publicação de resultados negativos ou inesperados, persistindo a crença que publicar tais resultados pode prejudicar a reputação dos pesquisadores. Quase todos os participantes acreditam ser importante a publicação desse tipo de resultados, mas apenas cerca de 60% publicariam tais resultados. Torna-se, então, importante e necessário ampliar a discussão sobre o assunto nas escolas médicas para se criar nova mentalidade acadêmica.

Palavras-chave: Publicações. Políticas editoriais. Viés de publicação. Reprodutibilidade dos testes. Revisão por pares.

Abstract

Negative results in scientific research: ethical aspects

Null, negative or unexpected results are possible occurrences for researchers around the world. Not publishing such results is a waste of resources (time, money, and effort). The objective of this study was to evaluate, through a questionnaire, what medical students and physicians thought about the publication of unexpected or negative results in research and to discuss the ethical aspects of the matter. The questions were answered by 40 students and 30 physicians from a private medical school. It is concluded that the publication of negative or unexpected results is still insufficiently discussed and accepted, perpetuating the belief that publishing such results may harm the researchers' reputation. Almost all participants believe it is important to publish these kind of results, but only about 60% of them would publish such results. It is therefore important and necessary to broaden the discussion on this subject in medical schools to create a new academic mindset.

Keywords: Publications. Editorial policies. Publications bias. Reproducibility of results. Peer review.

Aprovação CEP-Faculdade São Leopoldo Mandic 1.432.856

1. **Graduando** fussen@europe.com – Faculdade São Leopoldo Mandic (SLMandic) 2. **Doutor** guilherme.succi@slmandic.edu.br – SLMandic 3. **Doutor** victor.montalli@slmandic.edu.br – SLMandic 4. **Graduanda** ana_niederauer@hotmail.com – SLMandic 5. **Livre-Docente** succi@picture.com.br – SLMandic, Campinas/SP, Brasil.

Correspondência

Regina Célia de Menezes Succi – Rua Pedro de Toledo, 928, Vila Clementino CEP 04039-003. São Paulo/SP, Brasil.

Declararam não haver conflito de interesse.

La comunidad académica es constantemente presionada para obtener financiamiento para sus investigaciones y, luego de finalizarlas, para publicar los resultados obtenidos. Tal proceso mejora el conocimiento científico y trae beneficios para los investigadores que, con esto, conquistan mayor credibilidad, mejores posiciones académicas y garantizan la continuidad de los recursos para sus proyectos¹⁻⁵.

La política de “publicar o perecer” (*publish or perish*) induce a la asociación de la productividad científica con el éxito académico y amenaza a los investigadores, pudiendo distorsionar el conocimiento, particularmente cuando los resultados obtenidos no son aquellos esperados. Aun así, es necesario publicar siempre, buscando revistas con alto impacto^{3,4}.

La competición no debe impedir a la comunidad científica publicar cualquier tipo de resultado, pues producir y divulgar el conocimiento es el objetivo final y deseado de la ciencia. El investigador debe rendir cuentas a la sociedad, al servicio académico o de asistencia al cual pertenece, y a los patrocinadores de los estudios. Además de estos aspectos inherentes a la responsabilidad académica, la publicación de resultados negativos puede acelerar los estudios sobre determinado tema evitando que se emprendan esfuerzos cuando ya se sabe que no se obtendrá el resultado esperado.

La publicación de resultados inesperados o negativos acarrea dificultades extra al investigador. Muchos enfatizan, exploran y discuten resultados positivos, dejando de documentar resultados negativos que, de esta forma, pasan a ser considerados insignificantes⁶⁻⁸. No obstante, publicar esos resultados es importante, pues observar los errores ya cometidos trae siempre algún aprendizaje y economiza tiempo y recursos, además de que evaluar solo resultados seleccionados nos puede conducir a conclusiones erradas^{9,10}.

Dejar de publicar resultados inesperados o negativos es preocupante para el conocimiento científico¹¹ y puede responder a diversas razones que incluyen, entre otras, el temor a que esto pueda sugerir un diseño inadecuado del estudio, induciendo a la evaluación desfavorable de la investigación por parte de los editores de las revistas, cuando se compara con otros resultados positivos o incluso desacreditar al investigador. Considerando la necesidad de discutir mejor este asunto y aclarar posibles dudas éticas, el objetivo de este estudio fue evaluar lo que estudiantes de medicina y médicos piensan sobre la publicación de resultados inesperados o negativos y discutir los aspectos éticos implicados en la cuestión.

Método

El proyecto fue aprobado por el comité de ética institucional atendiendo a las normas para investigaciones que involucran a seres humanos, del Consejo Nacional de Salud (CNS): Resolución CNS 466/2012. Todos los participantes de la investigación firmaron el documento de consentimiento libre e informado.

Se trata de un estudio transversal exploratorio realizado mediante cuestionarios con preguntas abiertas y cerradas para evaluar el conocimiento sobre el hábito de lectura de artículos científicos, la participación previa en investigación clínica y la redacción de artículos científicos, la importancia de la publicación de resultados negativos y los aspectos éticos de la divulgación de tales resultados. Una muestra de conveniencia representada por 70 sujetos seleccionados en una facultad privada de medicina (carrera de medicina de la Facultad São Leopoldo Mandic, Campinas, São Paulo) fue dividida en dos grupos: Grupo 1 con 40 estudiantes de medicina (10 en cada serie de la 1ª a la 4ª) y Grupo 2 con 30 médicos (de diferentes especialidades, docentes o no).

Los datos recogidos a partir del cuestionario aplicado en la muestra estudiada fueron tabulados en el programa Excel y analizados estadísticamente en el programa GrapPad Prism (versión 6.0, la Jolla, CA, USA). Las tasas de respuestas en los grupos fueron calculadas en porcentaje usando un intervalo de confianza de 95%, y el test exacto de Fisher se usó para comparar los grupos (docentes y estudiantes), considerando el nivel de significancia del 5%.

Resultados

Los médicos tenían en promedio 20,7 años de egresados, presentaban un promedio de edad (desviación estándar) de 45,8 (9,4) años y 29 de ellos ejercían actividades docentes. Los estudiantes tenían en promedio 23,3 (5,1) años. Todos los entrevistados, excepto un estudiante, afirmaron leer artículos científicos (en el área médica) con frecuencia, siendo que el 76,6% de los médicos y el 46,1% de los estudiantes afirmaron leer más de cinco artículos/mes. Todos los médicos y el 72% de los estudiantes informaron que leen artículos en otros idiomas, además de portugués.

Declararon también que estaban participando de proyectos de investigación, al momento de la entrevista, el 86,7% de los médicos y el 55% de los estudiantes ($p^*=0,084$); el 66,7% de los médicos entrevistados informaron haber participado de proyectos de investigación siendo estudiantes. Entre los

27 (del total de 30) médicos (90%) que informaron haber leído artículos que contuvieran resultados negativos o inesperados, 18 (66,6%) recordaron el tema, pero entre los 17 (42,5%) estudiantes que dijeron haber leído esos artículos, solo 7 (41,2%) recordaban el tema presentado.

28 de los 30 médicos y todos los 40 estudiantes consideran que es importante la publicación de resultados negativos de investigación, pero solo 20 médicos y 26 estudiantes publicarían tales resultados en sus informes. El 90% de los médicos y el 87,5% de los estudiantes creen que los sujetos de

investigación deben ser informados sobre los resultados negativos obtenidos, y el 80% de los médicos y el 25% de los estudiantes afirmaron conocer investigadores que publicaron resultados negativos de investigaciones. Todos los estudiantes y 29 de los 30 médicos creen que es importante publicar este tipo de resultados, pero solo dos médicos y un estudiante conocen revistas con este propósito.

Las respuestas dadas por los estudiantes y médicos a las preguntas sobre publicación de resultados de investigación y su importancia, incluyendo cuestiones éticas, se encuentran en la Tabla 1.

Tabla 1. Respuestas de médicos y estudiantes a las preguntas sobre resultados negativos de investigación

Pregunta	Grupo	Sí	No	Test exacto de Fisher valor de p
Por no ofrecer un resultado positivo, la investigación queda desprovista de valor y, por lo tanto, no hay razón para publicarla	Médicos Estudiantes	0 1	30 39	0,3831
Los resultados de investigación deben ser publicados aunque no sean favorables	Médicos Estudiantes	30 40	0 0	1,0
Las revistas científicas prefieren publicar intentos exitosos y rara vez aceptan trabajos sobre investigaciones con resultados negativos	Médicos Estudiantes	20 34	10 6	0,089
En las investigaciones financiadas, los resultados negativos pueden contrariar intereses económicos dando como resultado la no publicación de los resultados	Médicos Estudiantes	26 39	4 1	0,157
La publicación de resultados negativos en investigaciones viene aumentando en los últimos años	Médicos Estudiantes	17 19	13 21	0,478
Publicar un resultado negativo de investigación puede perjudicar la reputación del investigador, transmitiendo la idea de que el trabajo fue mal planificado	Médicos Estudiantes	4 12	26 28	0,150
Un resultado negativo en una investigación puede indicar que los investigadores no disponían de una base de conocimientos suficientemente sólida para establecer una buena hipótesis sobre el tema estudiado	Médicos Estudiantes	2 7	28 33	0,282
Un resultado negativo obtenido por una investigación no es necesariamente un "mal resultado", sino que puede demostrar que la suposición del objeto de investigación podría estar errada	Médicos Estudiantes	28 36	2 4	0,694
La contribución a la ciencia y a la tecnología es siempre menor si el resultado fuera negativo, en comparación con las investigaciones con resultado positivo	Médicos Estudiantes	1 4	29 36	0,383
Publicar resultados negativos puede economizar recursos, evitando que los mismos estudios sean repetidos, con gastos de recursos y pérdida de tiempo innecesarios	Médicos Estudiantes	22 30	8 10	1,0
Nuevas técnicas o tratamientos con resultados superiores sobre técnicas más antiguas siempre se publican y modifican la práctica clínica	Médicos Estudiantes	20 23	10 7	0,162
En la práctica, casi ninguno de los resultados negativos son citados o publicados	Médicos Estudiantes	17 24	13 16	0,810
Tanto los resultados negativos como los positivos pueden mejorar las investigaciones futuras y la toma de decisiones	Médicos Estudiantes	30 38	0 2	0,503
Los investigadores que realizan ensayos clínicos que involucran a seres humanos deben asumir la responsabilidad de divulgar los resultados (tanto a la comunidad científica como a los participantes de la investigación), ya sean positivos o negativos	Médicos Estudiantes	29 34	1 6	0,225

Discusión

Aunque erróneamente reconocidos como indicadores de investigaciones mal realizadas, los resultados negativos, nulos o inesperados son frecuentes y pueden ser útiles en la programación de nuevas investigaciones, economizando tiempo y recursos^{7,9}. Publicar estos resultados, no obstante, suele requerir un esfuerzo mayor en relación con los resultados positivos. Según Teixeira da Silva¹⁰, entre 13 publicaciones originalmente creadas para divulgar resultados inesperados o negativos, solo cinco permanecían activas en 2015 y continúan activas hasta hoy.

La primera publicación de ese tipo de la que se tenía noticia es de 1997, la *Journal of Negative Observations in Genetic Oncology*, que ya se encuentra interrumpida¹⁰. Otra revista destinada a publicar resultados negativos fue lanzada en 2002 – *Journal of Negative Results in Biomedicine* – con la premisa de que tanto los resultados negativos como los positivos pueden mejorar las investigaciones futuras y la toma de decisiones.

No obstante, en un estudio de 2011, Fanelli¹ evaluó el impacto de lo que supuso era resultado de la competencia por financiamiento y de la búsqueda por establecer citaciones entre autores, observando que de los 4.600 artículos analizados entre 1990 y 2007 hubo un aumento del 22% en los informes de resultados positivos, con un crecimiento más significativo en los países de Asia respecto de Europa y Estados Unidos. Aunque no haya sido posible explicar ese patrón, sugirió una disminución en el pionerismo y/o la objetividad de las investigaciones.

La carrera de medicina de la Facultad São Leopoldo Mandic tenía solo cuatro años de funcionamiento al momento de la realización de este estudio (2016), pero prioriza el estímulo a la participación en proyectos de investigación, lo que puede evidenciarse por la información obtenida de que el 86,7% de los médicos y el 55% de los estudiantes estaban participando de investigaciones en ese momento.

La alta tasa de lectura de artículos científicos por parte de la mayoría de los entrevistados e incluso la lectura de investigaciones publicadas con resultados negativos o inesperados (90% de los médicos y 42,5% de los alumnos entrevistados) tal vez sufran la influencia del carácter voluntario de participar en la investigación, dado que los participantes que respondieron al cuestionario tienden a ser aquellos que ya realizaron investigaciones y desean colaborar con otros investigadores respondiendo al estudio. Sin embargo, incluso leyendo con frecuencia bibliografía médica, más del 90% de los entrevistados desconocían la existencia de revistas específicamente destinadas a tales publicaciones.

La iniciativa norteamericana Clinical Trials¹², creada en 1977 como una acción conjunta de la agencia Food and Drug Administration y del Departamento de Salud y Servicios Humanos (HSS) de Estados Unidos, por medio de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), tiene el propósito de establecer una plataforma para el registro de informaciones sobre ensayos clínicos dirigidos por la iniciativa pública (institutos de investigación y agencias gubernamentales) y privada (compañías farmacéuticas) procurando obtener datos actualizados y fidedignos de investigaciones clínicas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) crearon, en 2004, la “Plataforma para el registro de ensayos clínicos”¹³ con el objetivo de registrar los ensayos clínicos y garantizar la publicación de todos los resultados, negativos o positivos.

No obstante, el acuerdo internacional en que las revistas mundiales pasaron a publicar solo artículos con registro previo en esas plataformas en 2005 no fue suficiente para evitar desvíos en la publicación de los resultados¹³. En la población que estudiamos, todos los entrevistados, excepto un estudiante, reconocen que los resultados negativos no están desprovistos de valor y deben ser publicados incluso siendo desfavorables. Aun así, un tercio de los médicos y el 15% de los estudiantes creen que las revistas científicas prefieren publicar resultados positivos y que eso puede estar influenciado por los intereses económicos en las investigaciones financiadas (13,3% de los médicos y 2,5% de los estudiantes).

La preocupación por la repercusión en el medio académico por la publicación de resultados negativos se hizo evidente cuando verificamos que 4 de los 30 médicos y 12 de los 40 estudiantes afirmaron que la reputación del investigador puede verse perjudicada por eso. Incluso creyendo que la publicación de resultados negativos economiza recursos, y que eso viene creciendo en los últimos años (43,3% de los médicos y 47,5% de los estudiantes), la creencia es que, en la práctica, casi ningún resultado negativo es citado o publicado (43,3% de los médicos y 40% de los estudiantes).

A pesar de la obligación de divulgar resultados, algunos autores mencionan que los resultados de investigaciones publicados luego de la creación del Registro de Investigaciones Clínicas presentan objetivos diferentes de aquellos señalados originalmente en el momento de la elaboración de la investigación en el registro^{13,14}. Por otro lado, Kaplan e Irvin¹⁵, en 2015, identificaron un aumento expresivo de resultados nulos en investigaciones en el área de cardiología con el registro.

En el área de pediatría, un estudio retrospectivo realizado entre 2008 y 2010 para evaluar ensayos clínicos con pacientes pediátricos reveló que la

descontinuación y la no publicación eran frecuentes, con miles de niños expuestos a intervenciones que no resultaron en informaciones útiles: de 559 ensayos analizados, 19% fueron discontinuados precozmente y de los 455 completados, 136 no fueron publicados, representando 69.165 pacientes pediátricos¹⁶.

La sumisión de resultados de investigaciones para su publicación en revistas implica una revisión por pares (*peer review*) cuando debe tener lugar un cuidadoso examen del manuscrito por parte de especialistas que colaboran con el editor de la revista en la decisión de aceptar o no el artículo para publicación. Esa revisión puede sufrir sesgos de evaluación, favoreciendo la aceptación de estudios con resultados positivos. Esa mayor probabilidad de publicación de estudios con resultados favorables, positivos o estadísticamente significativos, en comparación con estudios de calidad similar con resultados negativos o que no fueron capaces de mostrar diferencias estadísticamente significativas, ha sido denominada “sesgo de resultado positivo” (*positive-outcome bias*)^{17,18}.

Un interesante y esclarecedor estudio de Emerson y colaboradores¹⁹ investigó la influencia de la presentación de un resultado nulo o positivo en la aceptación para publicación en revistas con revisión por pares: dos manuscritos “intencionalmente fabricados” (uno con el resultado final positivo, confirmando la hipótesis principal y otro con resultado nulo) fueron enviados a dos grupos diferentes de revisores de dos revistas de ortopedia. El manuscrito con resultados positivos tuvo una mayor tasa de aprobación (97,3 *versus* 80%; $p < 0,001$) y menor señalamiento de errores metodológicos (0,41 *versus* 0,85; $p < 0,001$). Otros estudios, no obstante, no observaron influencia de la presentación de resultados negativos en la aceptación para publicación entre 246 resúmenes enviados para análisis por pares en revistas internacionales²⁰.

Los editores de revistas científicas deben considerar la posibilidad de brindar orientación específica para que los revisores evalúen manuscritos que describen resultados negativos o nulos con el fin de minimizar los efectos del “sesgo de resultado positivo”, alentando a los autores a someter sus estudios (siempre que tengan buena calidad) aunque presenten resultados negativos o nulos (19).

Son varios los obstáculos para la publicación de estos estudios: los propios autores no tienen suficiente estímulo para reportar los datos; si hay financiamiento, los financiadores no suelen tener interés en la publicación de los datos y las revistas científicas no suelen aceptar tales manuscritos²¹. Publicar resultados de ensayos clínicos independientemente de su resultado es una forma de contribuir con el conocimiento médico científico, pero es también

una obligación ética y legal del investigador y de los financiadores de la investigación^{21,22}.

La cuestión ética es muy importante: si los individuos dieron su consentimiento para participar de un estudio clínico u observacional, lo hicieron porque creen que los resultados esperados serían beneficiosos y útiles para la ciencia o para otras personas; se expusieron al riesgo y a la inconveniencia de participar del estudio teniendo en cuenta buenas acciones y que los autores debían tornar públicos los datos obtenidos para beneficio de todos²².

Una iniciativa internacional denominada “All Trials” intenta estimular la publicación de todos los ensayos clínicos, independientemente de los resultados y cuenta con el apoyo de revistas científicas para ello, teniendo en cuenta que las informaciones resultantes de los ensayos con resultados negativos pueden perderse, dando como resultado la práctica de una medicina de mala calidad, decisiones erradas en el tratamiento de enfermedades y repeticiones innecesarias de los estudios²³.

Para obtener éxito en la publicación de todos los resultados de investigaciones es necesario un cambio cultural en el medio académico. Discutir y aclarar estas cuestiones con alumnos de medicina puede inspirar una nueva generación de investigadores que valore todos los desenlaces científicos obtenidos, posibilitando mayor transparencia, reducción de esfuerzos y nuevos métodos de investigación científica.

Consideraciones finales

Nuestro estudio exploratorio utilizó una muestra de conveniencia con solo 70 participantes, lo que es una limitación y no permite afirmar que los resultados obtenidos sean válidos para otros grupos de médicos y estudiantes de medicina. En esta muestra, los sujetos entrevistados tienen la percepción de que las revistas prefieren publicar investigaciones que tengan resultados positivos: 66% de los médicos y 85% de los estudiantes creen que es más fácil publicar tales resultados.

A pesar de haber mencionado una lectura científica habitual, aún es poco discutida y aceptada en la población estudiada la publicación de resultados negativos o inesperados en la investigación científica. La falta de publicaciones de este tipo de resultados puede perpetuar conclusiones erróneas obtenidas por la selección de estos. Ampliar la discusión sobre este asunto es importante en todo el medio académico, pero principalmente en las facultades de medicina, para informar, contribuir con el conocimiento científico y reforzar conceptos éticos.

Agradecemos al Consejo Regional de Medicina de São Paulo, cuyo Centro de Bioética brindó a Renan Arthur Bosio Guimarães una beca de estudios durante el año 2016, destinada a proyectos en el área de Ética Médica para alumnos de medicina.

Referências

1. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012;90(3):891-904.
2. Meis L, Velloso A, Lannes D, Carmo MS, Meis C. The growing competition in Brazilian science: rites of passage, stress and burnout. *Braz J Med Biol Res* [Internet]. 2003 [acesso 10 maio 2018]; 36(9):1135-41. Disponível: <http://ref.scielo.org/9mkvgr>
3. Angell M. Publish or perish: a proposal. *Ann Intern Med*. 1986;104(2):261-2.
4. Lawrence PA. The politics of publication: authors, reviewers and editors must act to protect the quality of research. *Nature* [Internet]. 2003 [acesso 10 maio 2018];422(6929):259-61. Disponível: <https://bit.ly/2lucka9>
5. Monteiro R, Jatene FB, Goldenberg S, Población DA, Pellizzon RF. Critérios de autoria em trabalhos científicos: um assunto polêmico e delicado. *Rev Bras Cir Cardiovasc* [Internet]. 2004 [acesso 10 maio 2018];19(4):III-VIII. Disponível: <http://ref.scielo.org/wmwmmm>
6. Parasuraman S. Prospective on publishing negative results. *J Pharm Negat Results* [Internet]. 2015 2015 [acesso 10 maio 2018];6(1):1. Disponível: <https://bit.ly/2lctjni>
7. Prasad V, Vandross A, Toomey C, Cheung M, Rho J, Quinn S *et al*. A decade of reversal: an analysis of 146 contradicted medical practices. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2013 [acesso 10 maio 2018];88(8):790-8. Disponível: <https://mayoclin.in/2jOLpb7>
8. Oberhofer AL, Lennon RP. A call for greater power in an era of publishing negative results. *Acta Med Acad* [Internet]. 2014 [acesso 10 maio 2018];43(2):172-3. Disponível: <https://bit.ly/2rB18xV>
9. Prasad V, Cifu A, Ioannidis JP. Reversals of established medical practices: evidence to abandon ship. *Jama*. 2012;307(1):37-8.
10. Teixeira da Silva JA. Negative results: negative perceptions limit their potential for increasing reproducibility. *J Negat Results Biomed* [Internet]. 2015 [acesso 10 maio 2018];14:12. Disponível: <https://bit.ly/2l6TUwz>
11. Knight J. Negative results: null and void. *Nature*. 2003;422(6932):554-5.
12. U.S. National Institutes of Health. *ClinicalTrials.gov* is a registry and results database of publicly and privately supported clinical studies of human participants conducted around the world [Internet]. c2015 [acesso 10 abr 2017]. Disponível: <https://clinicaltrials.gov/>
13. World Health Organization. *International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)* [Internet]. Geneva: WHO, c2015 [acesso 10 abr 2017]. Disponível: <http://bit.ly/2HDbdY2>
14. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials* [Internet]. 2009 [acesso 10 maio 2018];10:116. Disponível: <https://bit.ly/2rAJMKP>
15. Kaplan RM, Irvin VL. Likelihood of null effects of large NHLBI clinical trials has increased over time. *PLoS One* [Internet]. 2015 [acesso 10 maio 2018];10(8):e0132382. Disponível: <https://bit.ly/1J15XWG>
16. Ross JS, Mulvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in *ClinicalTrials.gov*: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [acesso 10 maio 2018]; 6(9):e1000144. Disponível: <https://bit.ly/2l6qWND>
17. Pica N, Bourgeois F. Discontinuation and nonpublication of randomized clinical trials conducted in children. *Pediatrics* [Internet]. 2016 [acesso 10 maio 2018];138(3):e20160223. Disponível: <https://bit.ly/2rAbEWi>
18. Dickersin K, Min YI, Meinert CL. Factors influencing publication of research results: follow-up of applications submitted to two institutional review boards. *Jama*. 1992;267(3):374-8.
19. Emerson GB, Warme WJ, Wolf FM, Heckman JD, Brand RA, Leopold SS. Testing for the presence of positive-outcome bias in peer review: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* [Internet]. 2010 [acesso 10 maio 2018];170(21):1934-9. Disponível: <https://bit.ly/2rygXGj>
20. Van Lent M, Int'Hout J, Out HJ. Peer review comments on drug trials submitted to medical journals differ depending on sponsorship, results and acceptance: a retrospective cohort study. *BMJ Open* [Internet]. 2015 [acesso 10 maio 2015];5(9):e007961. Disponível: <https://bit.ly/2KSE46P>
21. Anderson ML, Chiswell K, Peterson ED, Tasneem A, Topping J, Califf RM. Compliance with results reporting at *ClinicalTrials.gov*. *N Engl J Med*. 2015;372(11):1031-9.
22. Sandercock P. Negative results: why do they need to be published? *Int J Stroke*. 2012;7(1):32-3.
23. All Trials. All trials registered/all results reported [Internet]. c2017 [acesso 18 jan 2018]. Disponível: <http://bit.ly/1h9PUXL>

Participación de los autores

Renan Arthur Bosio Guimarães recolectó los datos y participó de su análisis e interpretación y revisó el manuscrito. Guilherme de Menezes Succu supervisó la recolección de datos, participó de la interpretación y análisis de los datos y revisó el manuscrito. Ana Júlia Schmidt Niederauer y Victor A Montalli participaron de la interpretación y el análisis de los datos y revisaron el manuscrito. Regina Célia de Menezes Succu diseñó el estudio, supervisó la recolección de datos, participó de la interpretación y el análisis de los datos y escribió el manuscrito.

