



Por que realizar ensaios clínicos pragmáticos é tão importante?

Ignacio Esteban^{1,2}, Juliana Carvalho Ferreira^{1,3}, Cecilia Maria Patino^{1,4}

CENÁRIO PRÁTICO

Pesquisadores na Finlândia delinearão um ensaio clínico randomizado (ECR) no qual adultos com mais de 65 anos de idade serão randomizados (1:1) para receber uma dose alta ou uma dose padrão de uma vacina quadrivalente contra influenza. O principal desfecho são internações cardiorrespiratórias até 6 meses pós-vacinação. Eles propõem usar um design pragmático e realizar seguimento por até 11 meses após a vacinação usando os registros nacionais de saúde finlandeses. Aqui, analisamos o desenho deste ensaio clínico pragmático (ECP) para discutir sua importância na tomada de decisão baseada em evidências.⁽¹⁾

ECP: VANTAGENS E DIFERENÇAS EM RELAÇÃO AOS ENSAIOS CLÍNICOS EXPLICATIVOS

Os ECR são o desenho de estudo padrão ouro para determinar a segurança e a eficácia de novas intervenções. No entanto, o “cenário ideal” no qual os ensaios clínicos

são realizados pode estar muito distante das reais necessidades e do processo decisório dos profissionais de saúde e da população. Os ECR podem ser classificados como ensaios explicativos (também chamados de fase III de desenvolvimento de medicamentos), cujo objetivo principal é confirmar uma hipótese clínica ou fisiológica em um ambiente muito controlado, ou como ensaios pragmáticos, como parte da fase de pós-comercialização ou a chamada fase IV, com o objetivo de testar a nova intervenção em cenários do mundo real, auxiliando assim a se compreender o verdadeiro impacto da introdução do medicamento ou da tecnologia em estudo.⁽²⁾

A escolha de um ECP ao invés de um ensaio clínico explicativo (ECE) depende do estágio de desenvolvimento da intervenção e do nível de pragmatismo desejado para aumentar a generalização dos resultados. Essa decisão implica em modificações nos aspectos típicos dos ECR para melhorar a viabilidade do estudo.

Os ECE geralmente são realizados em centros de pesquisa com profissionais treinados, enquanto os ECP podem ser realizados em vários tipos de centros de

Tabela 1. Diferenças entre ensaios clínicos explicativos e ensaios clínicos pragmáticos.

	Ensaio clínico explicativo	Ensaio clínico pragmático
Geral		
Objetivo	Eficácia e segurança de uma nova intervenção.	Eficácia e segurança de longo prazo. Otimização da generalização dos resultados dos estudos.
Recrutamento	Recrutamento ativo é necessário.	Menos rigoroso. Pode utilizar registros de doenças.
Participantes	Altamente selecionados (muitos critérios de exclusão)	Semelhante aos pacientes que receberiam a intervenção se ela se tornasse padrão de atendimento.
Desenho do estudo		
Aplicação da intervenção	Requer visitas frequentes ao local de estudo para a administração da intervenção e avaliações de segurança.	Os procedimentos do estudo e os requisitos de coleta de dados estão minimizados. A intervenção é administrada como na prática normal.
Desfechos de segurança	Coleta e descrição precisas de eventos adversos.	Dados de segurança de longo prazo em alguns casos, geralmente menos complexos e semelhantes ao padrão de atendimento.
Randomização	Presente. Elimina diferenças significativas entre grupos.	Pode ser mais complexa. Pode ser realizada no nível do paciente, de cluster ou do profissional de saúde.
Risco de viés	Mínimo.	Maior devido ao menor controle sobre outras variáveis. Pode ser manejado.
Outros		
Considerações éticas	É necessário o consentimento livre e esclarecido dos participantes e a aprovação do Comitê de Ética institucional e de entidades reguladoras.	Menos complicado. Os requisitos podem ser dispensados em alguns casos
Financiamento	Geralmente pela indústria.	Variável. Co-financiado pela indústria e pelo governo.

1. Methods in Epidemiologic, Clinical, and Operations Research-MECOR-program, American Thoracic Society/Asociación Latinoamericana del Tórax, Montevideo, Uruguay.

2. INFANT Foundation, Buenos Aires, Argentina.

3. Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo (SP) Brasil.

4. Department of Preventive Medicine, Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles (CA) USA.

saúde (hospitais, clínicas e consultórios particulares) e por diferentes profissionais de saúde, muitos dos quais sem treinamento prévio em pesquisa; em nosso exemplo, o estudo ocorre em mais de 40 postos de saúde.⁽¹⁾ Isso aumenta a generalização dos resultados.

Os participantes dos ECP, como os do nosso exemplo, tendem a ser uma população heterogênea com critérios mínimos para sua seleção e com uma faixa etária mais ampla, enquanto os participantes dos ECE são frequentemente mais homogêneos e altamente selecionados ou compartilham uma patologia comum.⁽²⁾

Os dois tipos de ensaios clínicos utilizam um grupo controle; no entanto, os ECP geralmente utilizam outro grupo de braço ativo, muitas vezes um grupo de tratamento padrão ao invés de um grupo placebo. Em nosso exemplo, o grupo "alta dose" está sendo comparado ao grupo "dose padrão". Os desfechos em ECP geralmente são centrados no paciente, como óbitos, hospitalizações, sintomas, incapacidade e qualidade de vida, o que facilita a coleta de dados com um sistema de vigilância mais flexível.⁽²⁾ O seguimento dos participantes de ECE normalmente requer várias visitas ao local do estudo, enquanto o acompanhamento nos ECP é menos rigoroso; em nosso exemplo, os pesquisadores coletam periodicamente dados fornecidos

pelos prontuários eletrônicos do sistema público de saúde. Outras características principais dos dois tipos de estudos estão resumidas na Tabela 1.

Devido a preocupações sobre adesão e seguimento menos rigorosos nos ECP, a coleta de dados de alta qualidade, o design estatístico robusto e o cegamento ao definir e determinar o desfecho do estudo são essenciais para a obtenção de resultados confiáveis.⁽²⁾ A ferramenta *Pragmatic Explanatory Continuum Indicator Summary* (PRECIS-2)⁽³⁾ é útil para conduzir e aumentar a robustez dos ECP.

PONTOS-CHAVE

1. Os ECP são cada vez mais utilizados na pesquisa clínica, pois oferecem evidências sobre intervenções em circunstâncias da vida real.
2. Os ECP fornecem informações de suma importância para novas intervenções, processos de desenvolvimento e tomadas de decisões em saúde pública, informando a prática clínica.
3. A correta implementação dos ECP com delineamento estatístico robusto, coleta de dados de alta qualidade e seguimento são essenciais para aumentar sua validade.

REFERÊNCIAS

1. Hollingsworth R, Palmu A, Pepin S, Dupuy M, Shrestha A, Jokinen J, et al. Effectiveness of the quadrivalent high-dose influenza vaccine for prevention of cardiovascular and respiratory events in people aged 65 years and above: Rationale and design of a real-world pragmatic randomized clinical trial. *Am Heart J*. 2021;237:54-61. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2021.03.007>
2. Ford I, Norrie J. Pragmatic Trials. *N Engl J Med*. 2016;375(5):454-463. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1510059>
3. PRECIS-2 [homepage on the Internet]. Aberdeen: University of Aberdeen; c2016 [cited 2022 Oct 1]. Available from: <http://www.precis-2.org/>