

Piloto de ensaios clínicos randômicos: o que precisamos saber?

Randomic clinical trial pilot: what do we need to know?

Luciano Marques dos Santos¹ 

Bianka Sousa Martins Silva² 

Erika Ribeiro de Souza³ 

Isaiane Santos Bittencourt⁴ 

Patrícia Kuerten Rocha⁵ 

Denise Miyuki Kusahara⁶ 

^{1,3}Universidade Estadual de Feira de Santana (Feira de Santana). Bahia, Brasil.

²Autora para correspondência. Universidade Estadual de Feira de Santana (Feira de Santana). Bahia, Brasil. biankabio@outlook.com

⁴Universidade do Estado da Bahia (Salvador). Bahia, Brasil.

⁵Universidade Federal de Santa Catarina (Florianópolis). Santa Catarina, Brasil.

⁶Universidade Federal de São Paulo (São Paulo). São Paulo, Brasil.

Ensaio clínico randômico (ECR) tem sido considerado o tipo de delineamento de pesquisa mais robusto para se testar eficácia, efetividade e segurança de uma intervenção em saúde, sendo essenciais para orientar a tomada de decisão na prática clínica.¹⁻³

Ensaio clínico de eficácia são desenvolvidos para se obter respostas relativas ao efeito da intervenção sob circunstâncias ideais, descritas como aquelas nas quais os participantes aceitam as intervenções que são oferecidas, seguem as instruções rigorosamente, recebem o melhor cuidado para o desfecho investigado e não são tratados para outros desfechos.⁴ Este tipo de ECR é realizado em ambiente altamente controlado.

Por sua vez, os ensaios clínicos de efetividade respondem a perguntas que tratam do efeito da intervenção sob circunstâncias da prática clínica, entendidas como aquelas nas quais os participantes podem não seguir o tratamento designado pela randomização; alguns podem abandonar

o estudo e outros podem encontrar formas de receber o tratamento para o qual não foi alocado. Estes ECR descrevem os resultados da forma como a maioria dos participantes os experimentarão em condições reais.⁴

Para a obtenção de respostas ao objetivo do ECR e visando garantir sua validade interna e externa é primordial a adequada seleção dos participantes, utilização de instrumentos de medida devidamente calibrados, a aplicação uniforme do protocolo de pesquisa nos grupos comparados, adesão às intervenções testadas, mensuração correta dos desfechos investigados e tamanho amostral suficiente.

Uma vez que o desfecho é definido, os investigadores que conduzem ECR buscam estabelecer diferença significativa entre os grupos comparados, estabelecendo-se assim a magnitude do efeito investigado. Para tanto, a amostra deve ser suficiente para que se possa alcançar o poder estatístico adequado da pesquisa e detectar as diferenças estatísticas entre os grupos.⁵

Assim, no intuito de se verificar a viabilidade de um ECR⁶, testar seus critérios de elegibilidade, protocolo e obter dados para poder realizar o cálculo amostral, é indicado a realização de um piloto, caracterizado por ser um teste em pequena escala de métodos e procedimentos a serem utilizados numa escala maior.

Diante deste fato, os pesquisadores devem identificar corretamente o estudo como um piloto de ECR e explicitar claramente o objetivo da viabilidade⁷, tendo a clareza de que este tipo de estudo não mensura a eficácia ou efetividade da intervenção testada.⁷⁻⁹

Estes estudos são considerados estudos meritórios, ou seja, realizados antes do início da investigação clínica.⁷⁻¹³ Este tipo de estudo frequentemente tem objetivos complexos destinados, relativos à viabilidade da realização do ECR futuro, e podem não ser claros para os participantes.⁶ Por isso, os pesquisadores devem apresentar claramente o que pretendem alcançar com os resultados do piloto e apresentá-los para as pessoas recrutadas.

O piloto desempenha papel excepcionalmente importante na preparação para ensaios em maior escala, examinando a viabilidade e aceitabilidade das intervenções e os métodos utilizados para testá-las.¹⁴ Importante destacar também que o piloto oferece excelente oportunidade para avaliar informações vitais para garantir a aceitabilidade de participação das pessoas recrutadas, dos seus cuidadores e da equipe clínica¹⁵ que aplicará as intervenções nos grupos estudados, além de verificar se as variáveis de interesse serão facilmente coletadas, avaliar a inclusão de outras variáveis não pensadas pelo pesquisador, calibrar e uniformizar a aplicação do instrumento de coleta de dados e verificar a adesão dos participantes (pacientes e responsáveis pela aplicação das intervenções).

Contudo, suas possíveis aplicações para o planejamento de um ensaio futuro nem sempre são plenamente concretizadas⁸⁻⁹, ficando limitados à obtenção de dados para a aquisição da estimativa amostral devido ao desconhecimento sobre suas finalidades. Desta forma, em muitos casos, pilotos de ECR são conduzidos apenas para gerar dados para cálculos do tamanho da amostra. Isso parece especialmente sensato em situações onde não há dados de pesquisas anteriores que possam contribuir com esse processo.

O tamanho da amostra de um piloto é uma decisão que tem implicações estatísticas para o ECR futuro em relação ao número de participantes que serão necessários recrutar.⁵ O piloto possui objetivos diferentes do ECR futuro, pois neste tipo de piloto não se recomenda aplicar testes formais de hipóteses para eficácia ou efetividade da intervenção, pois este é o objetivo do ECR principal. Este fato decorre devido ao pequeno tamanho amostral, com pequeno poder para se constatar diferenças estatísticas significativas entre os grupos comparados. Desta forma, não é necessário definir o tamanho da amostra da mesma maneira, usando considerações formais de poder.

Neste contexto, torna-se primordial justificar o tamanho da amostra do piloto, mesmo quando as razões para a escolha de um determinado tamanho são pragmáticas, pois se não realizados com cautela, estudos desta natureza podem potencialmente induzir a erros nos cálculos de tamanho de amostra do ECR futuro.

Do ponto de vista estatístico, quando o desfecho investigado é uma variável contínua, o tamanho de piloto deve considerar o nível de confiança desejado para o desvio padrão, o poder escolhido e o nível de significância estatística da análise no ECR futuro. Com um alto nível de confiança, um piloto com pelo menos 50 a 70 participantes (25 a 35 por grupo) é aconselhável em muitas circunstâncias para estimar o desvio padrão deste tipo de variável.¹⁶⁻¹⁷

Caso o objetivo do piloto seja estimar o percentual de desfechos qualitativos, será necessário um total de 60 a 100 indivíduos. Ainda, em pesquisas cujo desfecho primário é binário, um total de pelo menos 120 indivíduos (60 em cada grupo) pode ser necessário para o piloto. Destaca-se que é mais eficiente utilizar maior número de participantes no intuito de evitar a ocorrência de falta de precisão com amostras inadequadas¹⁷ em relação a estimativa do tamanho amostral do ECR futuro.

A viabilidade precisa ser totalmente testada e demonstrada antes de comprometer recursos humanos e monetários consideráveis no estudo⁸ e, portanto, os pesquisadores devem estabelecer limites predeterminados para resultados de viabilidade e assim decidir se um ensaio maior será viável.^{13,18-19}

Entre estes limites dos pilotos de ECR estão o recrutamento, randomização, não adesão, perda de acompanhamento, retenção/descontinuação e número de participantes analisados.¹³ Outros critérios podem ser acrescentados à avaliação da viabilidade como a elegibilidade, fidelidade do protocolo, dados faltantes e satisfação dos pacientes/participantes com a intervenção testada.¹⁸⁻¹⁹

Os critérios e limites de viabilidade podem ser assim determinados: elegibilidade (>80% dos pacientes triados que atendem a todos os critérios de inclusão e nenhum critério de exclusão); recrutamento (>80% dos pacientes elegíveis fornecendo consentimento informado); fidelidade do protocolo (>90% pacientes randomizados recebendo intervenção alocada); retenção (<5% dos pacientes recrutados perderam o acompanhamento ou retiraram o consentimento); dados faltantes (<5% do total de dados de resultados clínicos que não podem ser coletados); e satisfação dos pacientes com a intervenção testada (>80% continuaram usando a intervenção até o final da coleta de dados).¹⁸⁻¹⁹

Muitos pilotos de ECR não são conduzidos com a intenção de avaliar a viabilidade, muito menos estabelecem critérios de progressão, e poucos relatam a intenção de prosseguir para um ensaio clínico futuro¹¹ o que pode ser decorrente do desconhecimento em relação as suas possíveis finalidades, o que agrega valor a este editorial.

Recomenda-se relatar com clareza os resultados e critérios para determinar o sucesso da viabilidade, justificar o tamanho da amostra, interpretar e relatar adequadamente as implicações dos resultados de viabilidade para o ECR futuro, pois o mau planejamento pode comprometer os esforços de investigação subsequentes.⁷

Desta forma, autores, conselhos editoriais, editores e revisores devem garantir a adequada utilização da extensão do CONSORT 2016 para se relatar pilotos de ECR^{9,20-21}, afim de relatá-los com maior clareza e facilitar a compreensão de sua realização.²²

São frequentes preocupações em relação à qualidade dos ECR e seu potencial de contribuir para a base de evidências coletiva. Embora tenha havido evolução quanto a padronização de orientações para este

tipo de pesquisa, orientações para a realização de pilotos permanecem limitadas, podendo contribuir potencialmente para a falta de estudos exploratórios nessa área e evidências deficitárias para a condução eficaz de ensaios clínicos futuros.²³

Pilotos representam uma boa oportunidade para aumentar a probabilidade de sucesso e de se evitar falhas em ECR futuro, por isso, devem ser bem planejados, com objetivos bem determinados, planos analíticos claros e critérios explícitos para determinar o êxito da viabilidade, configurando-se como um pré-requisito quase essencial.

Assim, ante ao exposto, recomenda-se que os pesquisadores que desejam conduzir ECR realizem piloto quando necessário, haja vista as contribuições que estes tipos de pesquisas oferecem para o ensaio futuro, para além de estimativas amostrais.

Contribuições dos autores

Os autores declararam ter feito contribuições substanciais ao trabalho em termos da concepção ou desenho da pesquisa; da aquisição, análise ou interpretação de dados para o trabalho; e da redação ou revisão crítica de conteúdo intelectual relevante. Todos os autores aprovaram a versão final a ser publicada e concordaram em assumir a responsabilidade pública por todos os aspectos do estudo.

Conflitos de interesses

Nenhum conflito financeiro, legal ou político envolvendo terceiros (governo, empresas e fundações privadas, etc.) foi declarado para nenhum aspecto do trabalho submetido (incluindo, mas não se limitando a subvenções e financiamentos, participação em conselho consultivo, desenho de estudo, preparação de manuscrito, análise estatística, etc.).

Indexadores

A Revista Enfermagem Contemporânea é indexada no [DOAJ](#) e no [EBSCO](#).



Referências

1. Kandi V, Vadakedath S. Clinical Trials and Clinical Research: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2023;15(2):e35077. <https://doi.org/10.7759/cureus.35077>
2. Pronk AJM, Roelofs A, Flum DR, Bonjer HJ, Hilal MA, Dijkgraaf MGW, et al. Two decades of surgical randomized controlled trials: worldwide trends in volume and methodological quality. *Br J Surg*. 2023;110(10):1300-8. <https://doi.org/10.1093/bjs/znad160>
3. Singh AP, Vadakedath S, Kandi V. Clinical Research: A Review of Study Designs, Hypotheses, Errors, Sampling Types, Ethics, and Informed Consent. *Cureus*. 2023;15(1):e33374. <https://doi.org/10.7759/cureus.33374>
4. Fletcher RH, Fletcher SW, Fletcher GS. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. Tradução de Martins RM. 5 ed. Porto alegre: Artmed; 2014.
5. Zabor EC, Kaizer AM, Hobbs BP. Randomized Controlled Trials. *Chest*. 2020;158(1S):S79-S87. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.03.013>
6. Khan MIU, Mbuagbaw L, Holec M, Bdair F, Durrani ZH, Mellor K, et al. Transparency of informed consent in pilot and feasibility studies is inadequate: a single-center quality assurance study. *Pilot Feasibility Stud*. 2021;7(96):1-10. <https://doi.org/10.1186/s40814-021-00828-w>
7. Lawson DO, Mellor K, Saskia E, Lee C, Kim KH, Kim K, et al. Pilot and Feasibility Studies in Rehabilitation Research: A Review and Educational Primer for the Physiatrist Researcher. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022;101(4):372-83. <https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000001797>
8. Kaur N, Figueiredo S, Bouchard V, Moriello C, Mayo N. Where have all the pilot studies gone? A follow-up on 30 years of pilot studies in Clinical Rehabilitation. *Clin Rehabil*. 2017;31(9):1238-48. <https://doi.org/10.1177/0269215517692129>
9. Charlesworth M, Klein AA, White SM. A bibliometric analysis of the conversion and reporting of pilot studies published in six anaesthesia journals. *Anaesthesia*. 2020;75(2):247-53. <https://doi.org/10.1111/anae.14817>
10. Morgan B, Hejdenberg J, Kuleszewicz K, Armstrong D, Ziebland S. Are some feasibility studies more feasible than others? A review of the outcomes of feasibility studies on the ISRCTN registry. *Pilot Feasibility Stud*. 2021;7(195):1-8. <https://doi.org/10.1186/s40814-021-00931-y>
11. Khan MIU, Brar HK, Sun CY, He R, El-Khechen HA, Mellor K, et al. The reporting of pilot and feasibility studies in the top dental specialty journals is suboptimal. *Pilot Feasibility Stud*. 2022;8(224):1-8. <https://doi.org/10.1186/s40814-022-01182-1>
12. Mellor K, Albury C, Dutton SJ, Eldridge S, Hopewell S. Recommendations for progression criteria during external randomised pilot trial design, conduct, analysis and reporting. *Pilot Feasibility Stud*. 2023;9(59):1-10. <https://doi.org/10.1186/s40814-023-01291-5>
13. Mbuagbaw L, Chen LH, Aluko E, Stevens-Uninsky M, Eze-Onuorah ACJ, Garcia MC, et al. Empirical progression criteria thresholds for feasibility outcomes in HIV clinical trials: a methodological study. *Pilot Feasibility Stud*. 2023;9(96):1-9. <https://doi.org/10.1186/s40814-023-01342-x>
14. Aschbrenner KA, Kruse G, Gallo JJ, Clark VLP. Applying mixed methods to pilot feasibility studies to inform intervention trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2022;8(217):1-13. <https://doi.org/10.1186/s40814-022-01178-x>
15. Shah A, Gustafson O, Vollam S. Pilot and feasibility studies - more than just measuring metrics. *Anaesthesia*. 2020;75(5):693. <https://doi.org/10.1111/anae.15019>
16. Sim J, Lewis M. The size of a pilot study for a clinical trial should be calculated in relation to considerations of precision and efficiency. *J Clin Epidemiol*. 2012;65(3):301-8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.07.011>
17. Teare MD, Dimairo M, Shephard N, Hayman A, Whitehead A, Walters SJ. Sample size requirements to estimate key design parameters from external pilot randomised controlled trials: a simulation study. *Trials*. 2014;15(264):1-13. <https://doi.org/10.1186/1745-6215-15-264>

18. Kleidon TM, Schults JA, Wainwright C, Mihala G, Gibson V, Saiyed M, et al. Comparison of midline catheters and peripherally inserted central catheters to reduce the need for general anesthesia in children with respiratory disease: A feasibility randomized controlled trial. *Paediatr Anaesth*. 2021;31(9):985-995. <https://doi.org/10.1111/pan.14229>
19. Pearse I, Marsh N, Rickard CM, Ullman AJ, Larsen E, Pelecanos A, et al. Polyhexamethylene biguanide discs versus unmedicated dressings for prevention of central venous catheter-associated infection in the intensive care unit: A pilot randomised controlled trial to assess protocol safety and feasibility. *Aust Crit Care*. 2022;35(5):512-9. <https://doi.org/10.1016/j.aucc.2021.05.015>
20. Horne E, Lancaster GA, Matson R, Cooper A, Ness A, Leary S. Pilot trials in physical activity journals: a review of reporting and editorial policy. *Pilot Feasibility Stud*. 2018;4(125):1-13. <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0317-1>
21. Shanthanna H, Kaushal A, Mbuagbaw L, Couban R, Busse J, Thabane L. A cross-sectional study of the reporting quality of pilot or feasibility trials in high-impact anesthesia journals. *Can J Anaesth*. 2018;65(11):1180-95. <https://doi.org/10.1007/s12630-018-1194-z>
22. McGrath M, Chen C, Braga LH, Farrokhyar F. Quality of reporting for pilot randomized controlled trials in the pediatric urology literature-A systematic review. *J Pediatr Urol*. 2021;17(6):846-54. <https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2021.09.012>
23. Pearson N, Naylor PJ, Ashe MC, Fernandez M, Yoong SL, Wolfenden L. Guidance for conducting feasibility and pilot studies for implementation trials. *Pilot Feasibility Stud*. 2020;6(167):1-12. <https://doi.org/10.1186/s40814-020-00634-w>