

# Leggere, applicare o progettare trial pragmatici ed esplicativi: breve guida per gli infermieri

*Reading and designing pragmatic and explanatory trials: a short guide for nurses.*

Alvisa Palese, Professore Associato in Scienze Infermieristiche, Università di Udine

Grazia Bevilacqua, Illarj Achil, Giampiera Bulfone, Francesco Coiz, Irene Comisso, Stefano Fabris, Gloria Godeas, Michela Romanin, Sara Scarsini, Cristina Tommasini, docenti, Università degli Studi di Udine

Angelo Dante, docente, Università degli Studi di Trieste

## Riassunto

In letteratura è documentato un ricco dibattito sui Randomized Controlled Trial (RCT) esplorativi e pragmatici, denominati anche efficacy trial ed effectiveness trial che informano rispettivamente sull'efficacia ideale (teorica) e reale di un intervento. I trial esplicativi rispetto a quelli pragmatici si differenziano nei domini della loro struttura, nelle scelte di progettazione e conduzione; tali diversità sono importanti anche per i clinici perché influenzano la trasferibilità e la generalizzabilità dei risultati. Per l'infermieristica, questi concetti sono relativamente recenti: per questo è importante che gli infermieri quando leggono un trial, trasferiscono nella pratica un risultato di un trial e/o progettano un trial, riflettano sulla sua natura pragmatica o esplicativa dello stesso. Una guida operativa è fornita in quest'articolo dallo strumento PRECIS che consente di misurare l'attitudine di un trial.

**Parole chiave:** Studi Controllati Randomizzati, Nursing, Disciplina, Pragmatici; Esplicativi, Strumento PRECIS, Italia

## Abstract

In the current literature, a rich debate on Exploratory and Pragmatic Randomized Controlled Trial (RCT) is documented. These trials are also called "efficacy trials" and "effectiveness trials" and their aim is to inform, respectively, on the ideal (theoretical) intervention's effectiveness and on the actual (in "usual condition") intervention's effectiveness. The explanatory and pragmatic trials differ in their structure, design and management: these differences are also important for clinicians since they affect the results' generalizability. The concepts of "explanatory" and "pragmatic" are relatively recent among nursing discipline. It is therefore important that clinical and researchers nurses reflect on the pragmatic or explanatory nature when they read, design or cooperate in randomized control trial(s). An assessment guideline is provided in this article from the PRECIS tool, an instrument developed to assess the nature of the trial through ten different evaluation domains.

**Key Words:** Randomized Controlled Trials, Nursing, Discipline, Pragmatic, Explanatory, PRECIS Tool, Italy

## Introduzione

I trial randomizzati controllati (RCT) sono esperimenti controllati comparativi e quantitativi, in cui i ricercatori studiano la relazione "causa-effetto" tra uno o più interventi (terapeutici, diagnostici, assistenziali, educativi, organizzativi) ed uno o più esiti. La caratteristica fondamentale dei RCT è la possibilità da parte dei ricercatori di:

- a) manipolare l'intervento,
- b) disporre di un gruppo di controllo su cui non effettuare l'intervento o effettuare un intervento alternativo,
- c) allocare in modo randomizzato i soggetti al gruppo di intervento o al gruppo di controllo<sup>1</sup>.

Tali studi sono utilizzati per valutare gli effetti positivi e negativi degli interventi sanitari<sup>2</sup> minimizzando la possibilità che questi possano essere attribuiti a fattori confondenti e sono utili anche per l'analisi del rapporto tra costi sostenuti

ed efficacia degli interventi<sup>1</sup>. La maggior validità dei risultati prodotti dai RCT è imputabile alla randomizzazione che riduce le differenze tra i gruppi; all'analisi *intention to treat*, in cui anche i *drop-out* sono considerati per l'intera durata dello studio; alla minimizzazione estrema dei bias<sup>3</sup>.

In letteratura, oltre ad essere costantemente incoraggiato il ricorso ai RCT per documentare l'efficacia degli interventi, è documentato un ricco dibattito sulla differenza tra trial esplorativi e pragmatici. Nonostante gli RCT siano considerati lo standard di riferimento per la produzione delle conoscenze, il nursing sembra prediligere altri disegni di studio<sup>4,5</sup>, probabilmente perché:

- a) l'infermieristica è una disciplina pratica,
- b) sviluppa interventi complessi e multidimensionali che rispecchiano il mondo reale e che difficilmente possono essere riprodotti in laboratorio,
- c) ha la finalità prevalente di informare

## EDITORIALE

PERVENUTO IL 29/07/2012

ACCETTATO IL 09/08/2012

GLI AUTORI DICHIARANO DI NON AVER CONFLITTO DI INTERESSI.

CORRISPONDENZA PER RICHIESTE:

ALVISA PALESE, [alvisa.palese@uniud.it](mailto:alvisa.palese@uniud.it)

*la pratica, sostenere le decisioni degli infermieri clinici, e influenzare i risultati dei pazienti nella loro vita reale*<sup>6</sup>.

Tuttavia, come recentemente indicato da Hallberg<sup>7</sup>, l'infermieristica non può rinunciare a disegni di studio esplicativi, in grado cioè di spiegare le basi razionali degli interventi che propone ai pazienti.

La finalità di questo articolo è pertanto descrivere la differenza tra RCT pragmatici ed esplicativi e le implicazioni per il nursing.

## Risultati e discussione

### Trial esplicativi e trial pragmatici: le diverse finalità

Nel 1967, Schwartz e Lellouch<sup>8</sup> hanno per primi introdotto la classificazione dei trial clinici in "explanatory" (esplicativi) e "pragmatic" (pragmatici). Mentre i primi sono anche denominati *efficacy trial*, i secondi sono indicati come *effectiveness trial*. I due termini, tradotti in italiano, hanno entrambi il significato di efficacia, ma l'una è intesa come efficacia ideale (teorica), l'altra come efficacia reale<sup>9</sup>. Il concetto di "explanatory" indica che il trial esplora la razionale spiegazione di un'ipotesi, come e perché un intervento agisce dimostrando pertanto un'ipotesi di causalità teorica (efficacy). Il termine "pragmatic" si riferisce, invece, ai trial che aiutano nella presa di decisioni e si pongono l'obiettivo di dimostrare se e quanto un dato intervento produce l'effetto desiderato (effectiveness)<sup>8,10</sup>.

Il trial esplicativi sono progettati primariamente per determinare gli effetti di un intervento eseguito in condizioni ideali e rispondere al quesito: "Può questo intervento funzionare in condizioni ideali?". L'efficacy, infatti, consiste nella valutazione dell'efficacia attesa nella sperimentazione di laboratorio. Per l'infermieristica, esempio di efficacy è lo studio di Bahar e colleghi<sup>11</sup> pubblicato sul *Journal of Perianesthesia Nursing*, "Effect of preoperative rectal indomethacin on postoperative pain reduction after open cholecystectomy".

I trial pragmatici sono, invece, progettati per determinare l'effetto di un intervento eseguito in condizioni reali, e rispondono al quesito: "Funziona questo intervento in una situazione reale?".

Propriamente l'effectiveness è la capacità di un dato trattamento, sperimentalmente efficace, di realizzare gli scopi terapeutici in un dato contesto. Per l'infermieristica esempi di effectiveness sono lo studio di Henry e colleghi<sup>12</sup> pubblicato su *Oncology Nursing Forum* "The feasibility and effectiveness of expressive writing for rural and urban breast cancer survivors" oppure quello condotto in Italia sull'efficacia di diverse strategie tutoriali<sup>13</sup> o sulle medicazioni nelle lesioni da decubito<sup>14</sup>.

### La struttura dei trial esplicativi e pragmatici

I trial esplicativi rispetto a quelli pragmatici si differenziano nei domini della loro struttura<sup>15</sup>, quindi, nelle scelte di progettazione e conduzione; tali diversità sono importanti anche per i clinici perché influenzano la trasferibilità e la generalizzabilità dei risultati. Quando i trial sono documentati negli articoli seguendo le linee-guida CONSORT Statement specifiche per i trial pragmatici<sup>3,8,17</sup>, è molto più facile differenziarli. Quando invece il protocollo di studio e/o l'articolo non sono precisi, è un po' più difficile comprendere se siamo di fronte ad un trial pragmatico o esplicativo che si differenziano negli aspetti riportati di seguito:

**a) Obiettivi:** innanzitutto, richiamando il quesito cui essi rispondono, ovvero "Può funzionare questo intervento in condizioni ideali?" i trial esplicativi forniscono informazioni utili dal punto di vista biologico sull'effetto della particolare componente studiata, dimostrando una ipotesi di causalità. I trial pragmatici che rispondono alla domanda "Funziona questo intervento in condizioni reali?" offrono, invece, informazioni utili per il decision making<sup>15</sup>. Se ne può dedurre che mentre i primi forniscono informazioni, i secondi suggeriscono decisioni<sup>16</sup>.

**b) Campione e campionamento:** i trial esplicativi prevedono una popolazione rigidamente selezionata, con precisi e restrittivi criteri di inclusione ed esclusione perché la finalità è minimizzare i potenziali nonresponders<sup>18</sup>. I trial pragmatici prevedono anch'essi la scelta di una popolazione di riferimento, ma sono assenti o ridotti al minimo i criteri di selezione: la popolazione è eterogenea, possono essere presenti diverse comorbidità, gradi di

compliance, e altro<sup>18</sup>. Nel trial esplicativo i gruppi di confronto sono omogenei per evitare chi abbandona o non rispetta il protocollo di studio. Nel trial pragmatico i gruppi di confronto sono eterogenei, ed è accettabile la presenza di chi abbandona lo studio: la popolazione rappresenta i pazienti della pratica clinica<sup>19</sup>.

- c) Gestione e condizione di applicazione degli interventi:** i trial esplicativi sono effettuati nella maggior parte dei casi in ambito laboratoristico, con una severa attenzione ai protocolli e all'esecuzione "asettica" e "seriata" dell'intervento. L'intervento di controllo è il placebo, essendo necessario determinare con sicurezza la funzionalità dell'intervento sperimentale. La somministrazione dei due interventi, inoltre, deve essere garantita in condizioni di parità, ovvero da operatori esperti, con una buona esperienza, formati e aderenti a protocolli a loro forniti per l'applicazione dell'intervento. Nei trial pragmatici, le condizioni sono quelle della pratica quotidiana: gli interventi sperimentali sono somministrati nel momento in cui è garantita la massima efficacia ("optimal") da operatori qualificati, ma non necessariamente esperti o addestrati per l'intervento. L'intervento di controllo, invece, è un intervento usuale della pratica, uno standard of care (denominato anche usual care), posto a confronto con uno sperimentale<sup>15</sup>.
- d) Drop-out e analisi statistica:** un altro punto fondamentale dei trial è la gestione dei ritiri, ovvero chi non termina lo studio o escono per un qualunque motivo, devono essere inclusi o meno nell'analisi dei dati. Riferendoci a un trial esplicativo, questi pazienti saranno eliminati dall'analisi poiché non rispecchiano più i criteri di selezione e alterano le condizioni ideali in cui lo studio è stato condotto. In un trial pragmatico si procede invece con il metodo dell'Intention To Treat (ITT): indipendentemente dal motivo per cui alcuni hanno abbandonato o sono usciti dallo studio, saranno inclusi nell'analisi e considerati comunque parte di uno dei due gruppi per rispettare la realtà in cui alcuni pazienti terminano i trattamenti ed altri no<sup>15</sup>.
- e) Validità del trial:** la validità può essere interna o esterna. Uno studio con un buon grado di validità interna

Tabella 1. Strumento PRECIS: criteri e descrittori<sup>15</sup>

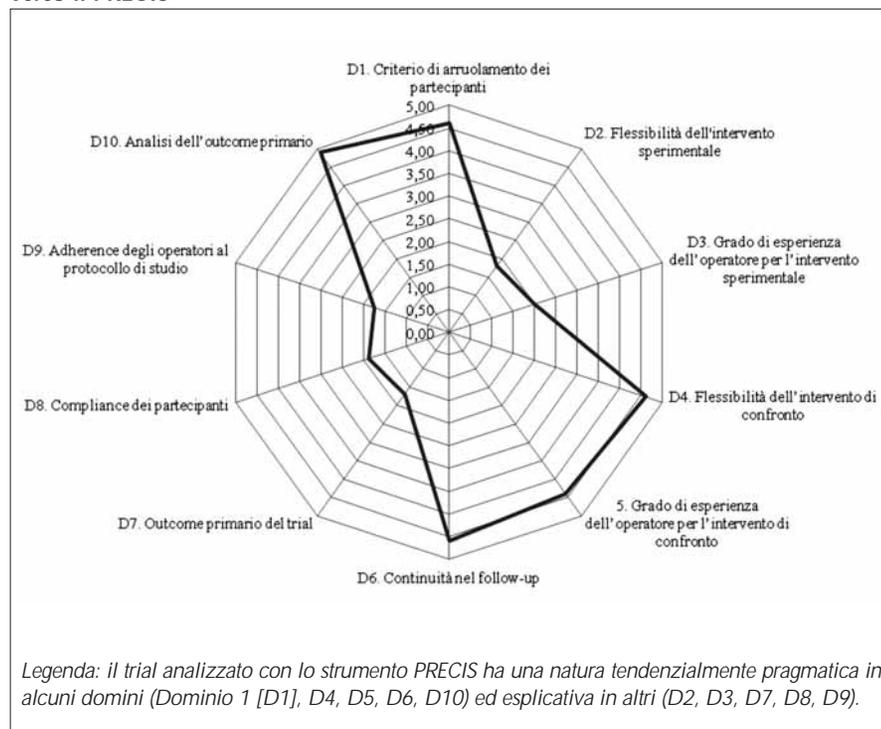
	DOMINIO	EXPLANATORY TRIAL	PRAGMATIC TRIAL	VALUTAZIONE					
1	<b>Partecipanti</b>								
1	Criterio arruolamento partecipanti	Criteri di selezione ben definiti: sono esclusi i partecipanti che non credono o dimostrano di essere altamente complianti all'intervento, che non sono a un alto grado di risposta all'outcome primario, e che probabilmente non saranno altamente responsivi all'intervento sperimentale.	Tutti i partecipanti che hanno una condizione (ad esempio problema di salute), sono arruolati, senza alcuna esclusione per rischio, comorbidità, compliance, e probabilità di risposta all'outcome.	1	2	3	4	5	
2	<b>Intervento ed esperienza</b>								
2	Flessibilità dell'intervento sperimentale	Le istruzioni su come applicare l'intervento sperimentale sono inflessibili, dettagliate e concedono limitatissimi gradi di libertà.	Le istruzioni su come applicare l'intervento sperimentale sono molto limitate: è assicurata massima flessibilità.	1	2	3	4	5	
3	Grado di esperienza dell'operatore per l'intervento sperimentale	Sono coinvolti gli operatori più esperti, coloro che hanno già applicato quell'intervento in passato, con elevato successo e scarse complicanze; anche il setting è selezionato tra quelli che di norma gestiscono quel tipo di pazienti.	È coinvolto il full-range degli operatori e in un full-range di setting assistenziali senza particolare selezione.	1	2	3	4	5	
4	Flessibilità dell'intervento di confronto	Spesso è utilizzato il placebo	È attribuita autonomia nell'applicazione dell'intervento: le indicazioni per la pratica non sono offerte e di norma il confronto è realizzato con la usual care.	1	2	3	4	5	
5	Grado di esperienza dell'operatore per l'intervento di confronto	Sono coinvolti gli operatori più esperti al fine di massimizzare le possibilità di outcome positivi.	È coinvolto il full-range degli operatori e in un full-range di setting assistenziali, senza particolare selezione.	1	2	3	4	5	
3	<b>Follow-up e outcomes</b>								
6	Continuità nel follow-up	È attivato un follow-up rigido, per incrementare la compliance o gli outcome dell'intervento; sono offerte visite di follow-up specificate nel protocollo e registrate in apposite schede dati; le visite sono più frequenti di quello che accade nei normali trial; i partecipanti sono contattati nel caso perdano visite di follow-up.	Non è attivato un formale follow-up: sono raccolti solo dati dai sistemi abituali di registrazione (ad esempio, database di mortalità).	1	2	3	4	5	
7	Outcome primario del trial	È una diretta conseguenza dell'intervento, spesso clinicamente significativo ma talvolta anche rappresentato da un indicatore 'surrogato'. Per la sua valutazione, l'outcome primario richiede training.	È oggettivamente misurabile ed è clinicamente significativo per i pazienti. Non richiede particolare training o strumenti per essere valutato.	1	2	3	4	5	
4	<b>Compliance/Adherence</b>								
8	Compliance dei partecipanti	La compliance è rigidamente monitorata; sono applicate tecniche per uniformarla e per incrementarla in chi ne è carente.	Non avviene la misurazione della compliance: non sono attivate strategie per monitorarla o aumentarla/mantenerla.	1	2	3	4	5	
9	Adherence degli operatori al protocollo di studio	L'aderenza degli operatori al protocollo di studio è rigidamente monitorata; sono attivate strategie per incrementarla e mantenerla.	Non prevede un controllo di come gli operatori variano o personalizzano il protocollo del trial per adattarlo al loro setting reale.	1	2	3	4	5	
5	<b>Analisi</b>								
10	Analisi dell'outcome primario	È adottata un'analisi per ITT ma può essere realizzata anche un'analisi per protocol o altre analisi per sottogruppi. Possono, infatti, essere applicate delle restrizioni ad esempio, escludendo i partecipanti non complianti, post-randomizzazione, o chi non è aderente all'intervento.	È adottata l'ITT: sono inclusi nell'analisi tutti i partecipanti (drop-outs, chi ha violato il protocollo, o chi non si è sottoposto all'intervento nei tempi e modi previsti). La finalità è mantenere, rispetto ai fattori prognostici, l'effetto della randomizzazione sull'omogeneità dei gruppi, e avvicinarsi alla realtà clinica, garantendo maggiore generalizzabilità dei risultati.	1	2	3	4	5	

implica che il disegno sia molto accurato e siano accurati i suoi risultati; uno studio con un'alta validità esterna implica che i risultati siano ampiamente generalizzabili tanto che l'applicazione degli stessi può avvenire alla popolazione generale. La validità interna è caratteristica dei trial esplicativi, quella esterna dei trial pragmatici. L'associazione è intuitiva dal momento in cui le caratteristiche dei due trial sono per il primo l'accuratezza, la selezione, le condizioni ideali, mentre per il secondo la generalizzabilità, la rappresentazione di una popolazione ampia, il setting reale<sup>15</sup>.

- f) **Outcomes:** i trial sono condotti per determinare l'effetto dell'intervento e rispondere così alla domanda che si pongono<sup>15</sup>: il trial esplicativo è alla ricerca di un'informazione che spieghi razionalmente una variazione, un outcome di non immediato utilizzo per la pratica clinica. Il trial pragmatico è, invece, orientato a ottenere un'informazione per il decision making, ovvero a indicare la modalità migliore per l'assistenza al paziente.

#### Come misurare l'attitudine di un trial

Figura 1. PRECIS Wheel<sup>15</sup>: rappresentazione grafica della valutazione di un RCT attraverso il PRECIS



Per aiutare i trialisti nella conduzione e nella presa di decisioni sul disegno di studio o valutare l'attitudine di un RCT, è stato creato nel 2009 da Thorpe e colleghi<sup>15</sup> uno strumento chiamato PRECIS (PRagmatic-EXplanatory Continuum Indicator Summary). Dieci domini compongono il PRECIS che consiste nell'assegnare un punteggio che va da 1 a 5 a ciascuno<sup>10</sup>, dove 1 corrisponde ad una natura totalmente esplicativa e 5 ad una totalmente pragmatica (Tabella 1).

La creazione del grafico a radar o a stella (Wheel PRECIS<sup>15</sup>, Figura 1) rende facilmente visualizzabile la natura complessiva di uno studio e la sua natura in ciascuno specifico dominio: se si visualizza un radar ampio, la natura sarà pragmatica; se un radar disegnato al centro, la natura sarà esplicativa.

#### Trial pragmatici ed esplicativi nell'infermieristica

Il primo articolo d'interesse infermieristico che ha riportato nel suo titolo o nell'abstract la parola "explanatory" risale al 2008 ed è comparso sulla rivista Nursing Research<sup>18</sup>, mentre la parola "pragmatic" è comparsa nel 2001 in un articolo pubblicato sul Journal of

Clinical Nursing<sup>19</sup>. Negli anni successivi, pochi RCT d'interesse infermieristico hanno riportato nel loro titolo o abstract la propria attitudine<sup>20</sup>. Inoltre, nelle Linee Guida agli autori di riviste strettamente infermieristiche (indicizzate con il MesH "Nursing"), solo in 6 casi è riportato il dettaglio di come riferire gli studi RCT pragmatici. Consultando i libri di ricerca infermieristica, è presente un'ampia descrizione delle caratteristiche degli RCT, ma non la loro attitudine in "pragmatic" ed "explanatory" e la loro misurabilità con lo strumento PRECIS<sup>1,21,22,23</sup>. Per queste ragioni, la tematica può essere ritenuta ancora relativamente recente nell'ambito infermieristico.

#### Conclusioni

Gli RCT non sono tutti uguali e la loro natura pragmatica o esplicativa deve essere riconosciuta perché informa e/o supporta scelte diverse. Poiché la scienza infermieristica lavora in campo clinico sembrerebbe avere una attitudine per i *pragmatic trials* che sono utili al *decision making*. Tuttavia, per riuscire a spiegare le basi razionali degli interventi che propone ai pazienti, dovrebbe sviluppare anche trial esplicativi. Il dibattito metodologico sui trial esplicativi e pragmatici è molto ricco<sup>25,26</sup> in letteratura: a un primo livello, i messaggi chiave che possono essere utili per gli infermieri clinici e ricercatori sono riportati di seguito:

- quando leggi un trial ad esempio sugli effetti di un decubito pronosupino in terapia intensiva, interrogati sulla sua prevalente natura (pragmatica o esplicativa) utilizzando il PRECIS per comprendere l'orientamento dei ricercatori e l'applicabilità dei risultati nella pratica quotidiana;
- quando individui un intervento efficace per i pazienti leggendo un trial (ad esempio, sugli effetti di una strategia di continuità assistenziale tra terapie intensive e reparti sull'occorrenza di complicanze o reingressi in TI), rifletti dal punto di vista metodologico se quel trial era progettato per supportare decisioni o per informare sui meccanismi di efficacia di un intervento;
- nel continuare ad alimentare il tuo filone di approfondimento clinico (ad esempio, sull'efficacia della cura del cavo orale nella prevenzione della Ventilator Associated Pneumonia -

VAP-) raccogli i trial di riferimento, siano essi esplicativi sia pragmatici al fine di sviluppare una conoscenza completa del fenomeno di tuo interesse in grado di darti indicazioni se alcuni interventi infermieristici funzionano, ma anche perché funzionano, su quali basi razionali;

- d) quando leggi una revisione sistematica della letteratura, ad esempio sulle estubazioni accidentali, interrogati sull'omogeneità dei trial che i ricercatori hanno incluso: alcune revisioni includono sia trial esplicativi sia pragmatici pur avendo finalità e caratteristiche diverse;
- e) quando pianifichi o conduci nell'ambito di un gruppo di ricerca un trial, utilizza lo strumento PRECIS al fine di rendere coerente il disegno di studio con gli obiettivi prefissati;
- f) infine, quando documenti un trial, affidati alle Linee Guida CONSORT per assicurarti che i lettori comprendano appieno come lo studio è stato condotto e possano valutarne la sua validità interna ed esterna e comprenderne la natura prevalente (pragmatica o esplicativa)<sup>2,3,16</sup>.

## Bibliografia

- LOISELLE CG, PROFETTO-McGRATH J, POLIT DF, BECK CT. *Canadian essentials of nursing research*. 3rd Edition. New York: Wolters Kluwer Health/Lippincott, Williams & Wilkins; 2011
- ZWARENSTEIN M, TREWEEK S, GAGNIER J, et al. *CONSORT and Pragmatic Trials in Healthcare (Practihc) groups. Improving the reporting of pragmatic trials: an extension of the CONSORT statement*. *BMJ* 2008;337:a23
- POMPONIO G, CALOSSO A. *EBM e metodologia della ricerca per le professioni sanitarie*. Torino: C.G.Edizioni Medico Scientifiche, 2005
- FORBES A. *Clinical Intervention research in nursing*. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(4):557-68.
- RICHARDS DA, HAMERS JPH. *RCTs in complex nursing interventions and laboratory experimental studies*. *Int J Nurs Stud*. 2009;46(4):588-92.
- KING K, THOMPSON DR. *Pragmatic trial: is this a useful method in nursing research?* *J Clin Nurs*. 2008;17(11):1401-02.
- HALLBERG IR. *Challenges for future nursing research: Providing evidence for healthcare practice*. *Int J Nurs Stud*. 2006;43(8):923-27.
- SCHWARTZ D, LELLOUCH J. *Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutically trials*. *J Chronic Dis*. 1967;20(8):637-48.
- BALLINI L. *Pragmatic trial: a che punto siamo?* *Politiche sanitarie* 2009;10(2):104-5.
- KOPPENNAAL T, LINMANS J, KNOTTNERUS JA, SPIGT M. *Pragmatic vs. explanatory: An adaptation of the PRECIS tool helps to judge the applicability of systematic reviews for daily practice*. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(10):1095-101.
- BAHAR MM, JANGJOO A, SOLTANI E, ARMAND M, MOZAFARRI S. *Effect of preoperative rectal indomethacin on postoperative pain reduction after open cholecystectomy*. *J PeriAnesth Nurs*. 2010;25(1):7-10.
- HENRY EA, SCHLEGEL RJ, TALLEY AE, MOLIX LA, BETTENCOURT BA. *The feasibility and effectiveness of expressive writing for rural and urban breast cancer survivors*. *Oncol Nurs Forum*. 2010;37(6):749-57.
- PALESE A, SAIANI L, BRUGNOLLI A, REGATTIN L. *The impact of tutorial strategies on student nurses' accuracy in diagnostic reasoning in different educational settings: a double pragmatic trial in Italy*. *Int J Nurs Stud*. 2008;45(9):1285-98.
- DI GIULIO P, SAIANI L, LAQUINTANA D, PALESE A et al. *A double blind randomised clinical trial to assess the efficacy of the treatments of the superficial pressure sores*. *Assist Inferm Ric*. 2004;23(4):201-8.
- THORPE KE, ZWARENSTEIN M, OXMAN AD, TREWEEK S, FURBERG CD, ALTMAN DG, et al. *A pragmatic-explanatory continuum indicator summary (PRECIS): a tool to help trial designers*. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):464-75.
- MOHER D, SCHULTZ KF, ALTMAN L.D.G. *The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials*. *Ann Intern Med*. 2001;134(8):657-66.
- GARTLEHNER G, HANSEN RA, NISSMAN D, LOHR KN, CAREY TS. *A simple and valid tool distinguished efficacy from effectiveness studies*. *J Clin Epidemiol*. 2006;59(10):1040-8.
- McMAHON A.D. *Study control, violators, inclusion criteria and defining explanatory and pragmatic trials*. *Stat Med*. 2002;21(10):1365-76.
- MELNYK BM, CREAN HF, FEINSTEIN NF, FAIRBANKS E. *Maternal anxiety and depression after a premature infant's discharge from the neonatal intensive care unit: explanatory effects of the creating opportunities for parent empowerment program*. *Nurs Res*. 2008;57(6):383-94.
- MARSHALL JL, MEAD P, JONES K, KABA E, ROBERTS AP. *The implementation of venous leg ulcer guidelines: process analysis of the intervention used in a multi-centre, pragmatic, randomized, controlled trial*. *J Clin Nurs*. 2001;10(6):758-66.
- WEARDEN AJ, DOWRICK C, CHEW-GRAHAM C, BENTALL RP, MORRIS RK, PETERS S, RISTE L, RICHARDSON G, LOVELL K, DUNN G. *Nurse led, home based self help treatment for patients in primary care with chronic fatigue syndrome: randomised controlled trial*. *BMJ* 2010;340:c1777.
- LOBIONDO-WOOD G, HABER J. *Metodologia della ricerca infermieristica*. 5th ed. Milano: McGraw-Hill; 1997.
- FAIN, J.A. *Reading, understanding, and applying nursing research*. Philadelphia: F.A. Davis; 2009
- DiCENSO A, GUYATT G, CILISKA D. *Evidence based nursing: A guide to clinical practice*. St. Louis, Mosby; 2005.
- RIDDLE DL, JOHNSON RE, JENSEN MP, KEEFE FJ, KROENKE K, BAIR MJ, ANG DC. *The Pragmatic-Explanatory Continuum Indicator Summary (PRECIS) instrument was useful for refining a randomized trial design: experiences from an investigative team*. *J Clin Epidemiol*. 2010;63(11):1271-5.
- MACLURE DL. *Explaining pragmatic trials to pragmatic policymakers*. *J Clin Epidemiol*. 2009;62(5):476-8.