

Designul experimentului & Protocolul cercetării

“The aim of experimental design is to ensure that the experiment is able to detect the treatment effects that are of interest, and that it uses available resources to get the best precision possible. The choice of design can make a huge difference.”



Cuprins

- Istoric
- Designul experimentului
- Protocolul de cercetare (științe medicale):
 - Ce este? (Definiție)
 - Unde și când?
 - Utilitate
 - Structură
 - Conținut



Istoric

- James Lind [1716-1794] 1747:
 - Nava HM Bark Salisbury
 - experiment controlat pentru tratarea scorbutului (Dunn, 1997) [1].
 - a selectat 12 marinari bolnavi de scorbut și i-a împărțit în 6 perechi, fiecare pereche primind timp de 2 săptămâni o anumită dietă.
 - Sucul de citrice s-a dovedit superior în comparație cu celelalte tratamente.
 - Cazurile au fost atât de similare cât s-a putut; pacienții au fost puși în perechi pentru a pune la dispoziție replicarea.
 - Din perspectiva modernă, singurul lucru care a lipsit a fost alocarea randomizată la tratamente a subiecților.

[1] Dunn P. James Lind (1716-94) of Edinburgh and the treatment of scurvy. *Archive of Disease in Childhood Foetal Neonatal* 1997;76:64-65.



Istoric

- Primul statistician care a aplicat un model matematic formal experimental a fost **Sir Ronald A. Fisher** (Fisher, 1971) [2].
- Acesta a descris modalitatea de a testa ipoteza că o anumită doamnă ar putea distinge dacă a fost turnat inițial în ceașca ceaiului sau laptele.
 - Experimentul a constat în prepararea a opt cești de ceai, patru în care s-a pus inițial ceaiul și ulterior laptele și patru în care s-a pus inițial laptele și ulterior ceaiul.
 - Aceste cești au fost date într-o ordine aleatoare unei doamne pentru a identifica dacă ceaiul sau laptele s-a pus inițial în ceașcă și a clasifica ceștile în consecință.
 - Acest experiment i-a permis ilustrarea celor mai importante componente ale design-ului experimental (compararea, randomizarea, replicarea, blocul, factori).

[2] Fisher RA. *The Principles of Experimentation, Illustrated by a Psycho-Physical Experiment*. In: Fisher RA (Ed) *The Design of Experiments*. 9th Edition. Hafner Publishing Company; New York, 1971.



Designul experimentului

- Interpretarea rezultatelor unui experiment:
 - inferența **deductivă** (de la general la specific, logic): judecata sau generalizarea bazată pe **axiome sau asumptii** și este **corectă** doar dacă axiomele respectiv asumptiile sunt corecte
 - inferența **inductivă** (de la particular la general): exprimă judecata de la particular la general. Experimentele se realizează cu scopul de pune la dispoziție fapte specifice pe baza cărora sunt stabilite concluzii generale.



Designul experimentului

- Metoda experimentală științifică este o declarație formală de proceduri create cu scopul de a permite cercetătorului să folosească cât mai eficient observațiile experimentale.
- Designul experimental ca metodă științifică necesită aplicarea următorilor pași în derularea unui experiment (Little and Hills, 1978) [3].

[3] Little TM, Hills FJ. *Agricultural experimentation: Design and analysis*. John Wiley & Sons, New York, 1978.



Designul experimental (Little and Hills, 1978)

- Formularea ipotezei: recunoașterea și formularea ipotezei cercetării bazat pe observații preliminare.
- Planificarea experimentului: stabilirea protocolului experimental pentru a permite testarea obiectivă a ipotezei. În această etapă se stabilesc: factorii (nivelele și valori extreme), variabila sau variabilele de răspuns, tehnica experimentală, etc.
- Realizarea efectivă a experimentului și colectarea datelor.
- Analiza statistică a datelor și interpretarea rezultatelor. Rezultatele unui experiment trebuie să ducă la acceptarea sau respingerea ipotezei.



Designul experimental (Little and Hills, 1978)

- Definirea problemei
- Determinarea obiectivelor
- Selectarea tratamentului
- Selectarea materialului experimental
- Selectarea unităților experimentale și a numărului de replicații
- Asigurarea unei randomizări adecvate și proiectarea experimentului
- Realizarea planului de analiză statistică înainte de realizarea experimentului
- Realizarea experimentului
- Analiza datelor și interpretarea rezultatelor
- Scrierea raportului de cercetare.



Designul experimental caracteristici

- Principalele caracteristici ale unui experiment bine planificat sunt următoarele (Cox, 1958; Coxs și Reid, 2000) [4,5]:
 - Gradul de **precizie**. Probabilitatea trebuie să fie mare dacă experimentul este capabil să măsoare diferențe cu un grad de precizie dorit. Aceasta necesită un design adecvat și replicare suficientă.
 - **Simplicitatea**. Designul trebuie să fie cât mai simplu posibil în concordanță cu obiectivele experimentului.

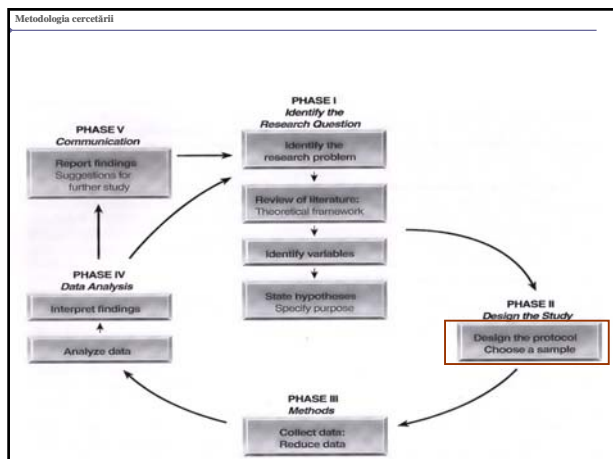
[4] Cox DR. Planning of Experiments. New York: Wiley, 1958.

[5] Cox DR, Reid N. The Theory of the Design of Experiments. Chapman & Hall/CRC; Florida, 2000.



Designul experimental caracteristici

- Principalele caracteristici ale unui experiment bine planificat sunt următoarele (Cox, 1958; Coxs și Reid, 2000) [4,5]:
 - Absența **erorilor sistematice**. Unitățile experimentale care primesc un tratament nu trebuie să difere în mod sistematic față de unitățile experimentale care primesc alt tratament astfel încât să se obțină o estimare fără eroare a fiecărui tratament investigat.
 - Gama de **valabilitate** a concluziilor. Un experiment replicat în timp și spațiu va determina creșterea validității unei concluzii. Randomizarea este o altă modalitate de a crește validitatea concluziilor unui experiment și de eliminare a potențialelor erori experimentale.
 - Calcularea gradului de **incertitudine**. Experimentul trebuie elaborat astfel încât să fie posibilă calcularea posibilității de obținere a rezultatului așteptat datorat exclusiv șansei.

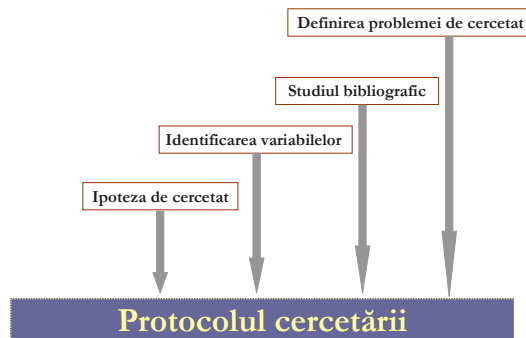


Protocolul de cercetare



Protocolul de cercetare

- ”firul roșu” al cercetării
 - Clinice
 - Pre-clinice
- Considerații:
 - Teoretice
 - Practice
- O sinteză a cercetării



De ce?

- **Suport al obținerii unei finanțări**
 - când și dacă este cazul
- **Obținerea acordului comisiei de etică**
 - necesar pentru toate studiile experimentale
- **Comunicarea în echipa de cercetare**
- **Ghid de urmat în realizarea cercetării**



Cercetarea calitativă

- Cercetare cantitativă vs calitativă
- Ce este cercetarea calitativă?
- Când se utilizează?
- Cum? Exemplu
- Avantaje & Dezavantaje



Cercetare cantitativă - definiție

- Metodă științifică de investigare în care cifrele sunt folosite pentru a măsura variabile (exemplu glicemie, glicozurie, etc.) și metodele statisticii inferențiale pentru analiza datelor
- Se verifică existența unei conexiuni dintre un factor prognostic și patologia de interes:
 - Germeni patogeni în culturile urinare în infecțiile urinare înalte
 - Titrul de anticorpi împotriva virusului hepatic B în hepatita cronică B



Cercetare cantitativă - definiție

- Se cuantifică legătura dintre un factor prognostic și patologia de interes:
 - Riscul de a dezvolta cancer de sân este de 7,9 ori mai mare la pacientele nulipare în comparație cu pacientele multipare
 - Media tensiunii arteriale este semnificativ mai mică la pacienții care au primit tratamentul A în comparație cu media tensiunii arteriale a pacienților care au primit tratamentul B



Cercetarea Calitativă - Definiție

- Cercetare care derivă din observarea datelor, obținerea acestora prin interviu sau interacțiunea directă cu persoanele de interes.
- Scopul final este de a interpreta trăirile participanților cu privire la subiectul cercetat.

În statistică:

- Metode statistice pentru variabile calitative



Cercetarea calitativă vs. cantitativă

Cercetare calitativă	Cercetare cantitativă
Dezvoltă teorii	Testează teorii
Describe trăiri, experiențe	Stabilește relații de cauzalitate
Folosește comunicarea și observarea	Folosește instrumente statistice
Folosește metode nestructurate de culegere a datelor	Folosește metode de structurate de culegere a datelor



Metode calitative

Trei motive

1. Scop
2. Context
3. Sens / Înțeles



Metode calitative

Scop:

- Care este motivul pentru care oamenii fac lucrurile pe care le fac?
- Înțelegerea modalității în care comportamentele, sistemele și relațiile se schimbă și se mențin.
- Înțelegerea modalității în care serviciile de sănătate funcționează.



Metode calitative

Context:

- Interpretarea comportamentului și a opiniilor oamenilor în contextul normal de viață (acasă / la locul de muncă / secția clinică etc.)
- Realizarea legăturii între ceea ce oamenii spun că fac și ceea ce fac.



Metode calitative

Sens (Înțeles):

- Fenomenele au semnificație în context și sensul lor diferă în diferite contexte.
- Ne ajută să identificăm modalitatea în care oamenii interpretează evenimente, experiențe și relații (perspectiva acestora asupra evenimentelor, experiențelor și a relațiilor).



Cercetarea calitativă - De ce?

- **Motive pentru care metodele calitative sunt folosite în cercetarea fenomenelor de sănătate:**
 - **Modificări ale conceptelor de sănătate și asistență socială:**
 - Patologii cronice = prioritate
 - Unele patologii cum sunt infecția HIV sau diabetul de tip II depind de comportamentul persoanelor implicate
 - Reducerea numărului de patologii care se pot preveni este în relație directă cu stilul de viață



Cercetarea calitativă - De ce?

- **Modificări demografice în tipul de patologii medicale:**
 - Creșterea numărului de pacienți cu patologii cronice
- **Expectanța de viață mai crescută:**
 - Tratamentul pentru patologii cronice și strategiile de prevenire au devenit foarte scumpe și consumatoare de timp



Structura protocolului de cercetare

I. Planul cercetării

1. Titlul
2. Rezumat
3. Studiul bibliografic
4. Problema de cercetare
5. Relevanța proiectului
6. Obiectivele studiului
7. Metodele de cercetare
8. Considerații etice

II. Planul administrativ

1. Resurse umane
2. Resurse materiale
3. Resurse financiare
4. Planul de lucru



I. Planul cercetării - Titlul

- **Impresia pe care și-o formează cititorul**
- **Concis și informativ**
 - Displazia bronhopulmonară
 - Patologia cardio-vasculară în displazia bronhopulmonară
 - Efectele cardio-vasculare ale terapiei intervenționale la copii cu displazie bronho-pulmonară



I. Planul cercetării - Titlul

- **Efectele cardio-vasculare ale terapiei intervenționale la copii cu displazie bronhopulmonară**
 - Variabila independentă: displazia bronhopulmonară
 - Variabila dependentă: efectul cardio-vascular post terapie inervențională
 - Populația țintă: copii



I. Planul cercetării - Rezumatul

- Limitat cel mai frecvent la o pagină
 - Finanțator
 - Comisie de etică a universității
- Prezintă scopul cercetării și relevanța acesteia
- Descriere succintă a metodelor (subiecți, proceduri, analiza datelor), duratei de desfășurare a studiului și costul total al proiectului



I. Planul cercetării - Studiul bibliografic

- Scop: prezentare critică a subiectului de interes
- Realizat pentru a:
 - Include
 - Identifica
 - Justifica
- Calități:
 - Complet
 - Referințe adecvate



I. Planul cercetării - Studiul bibliografic

- Cunoștințe fundamentale despre problema de interes, fapte pertinente și observații care au determinat cercetătorul să-și aleagă tema
 - ← documentare bibliografică
 - ← cercetări anterioare ale echipei



I. Planul cercetării – Problema de cercetat

- Definirea problemei clinice de interes (Întrebarea clinică la care se dorește răspuns)
 - Clar
 - Relevant
 - Logic
 - Documentat



I. Planul cercetării – Problema de cercetat

- Scopul cercetării
 - Specificarea importanței problemei în termeni de aplicabilitate în practica clinică a potențialelor rezultate
 - Stabilirea unei conexiuni între un factor prognostic și o îmbolnăvire



I. Planul cercetării – Relevanța proiectului

- Întrebarea clinică a fost abordată anterior de alte echipe de cercetare?
- Răspunsul la întrebare va aduce beneficii îngrijirii pacientului?
- Preocupări anterioare ale echipei de cercetare în domeniul temei propuse spre cercetare



I. Planul cercetării – Obiectivele cercetării

- Obiectivele cercetării:
 - Cuantificarea conexiunii dintre un factor prognostic și o îmbolnăvire
 - Testarea unei ipoteze teoretice
 - Generarea unui fascicol de argumente
 - Stabilirea unei legături de cauzalitate
- Ipoteza de cercetat: se specifică în termeni pozitivi ↔ reflectă rezultatele așteptate



I. Planul cercetării – Obiectivele cercetării

■ Rol:

- Prezentarea clară a ceea ce se va face
- Baza de plecare în scrierea protocolului
- Evaluarea alegerii metodei de studiu



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

- Materialul și metoda folosite pentru atingerea obiectivelor propuse
- Cea mai importantă parte a protocolului de cercetare
 - Concisă
 - Clară
 - Reproducibilă



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Construcția studiului

- Descriptiv vs. Analitic
- Observațional vs. Experimental

Utilitatea psihoterapiei asociată cu tratament medicamentos cu MDMA în reducerea anxietății pacienților diagnosticați cu neoplazii în stadii terminale



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: criterii de includere

- Diagnostic de patologie malignă în stadiu terminal
- Diagnostic de anxietate
- Răspuns inadecvat sau absent la terapiile medicamentoase
- Refuzul medicației anxiolitice
- > 18 ani
- Acordul de participare (sesiuni experimentale care presupun internare, participarea la evaluări ...)



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: criterii de includere

- Renunțarea la orice medicație psihiatrică
- Renunțarea la tratamentul terapiei neoplazice (chimio-, radioterapie) cu cel puțin două săptămâni anterior includerii în studiu
- ...



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: criterii de excludere

- Femei însărcinate sau lăuze
- Persoane diagnosticate cu patologii disociative, anorexie nervoasă, bulimie, patologii afective
- Dependențe (excepție cofeină și nicotină)
- Neoplazii ale sistemului nervos central
- Disfuncție hepatică severă (bilirubină totală > 2 mg/dl, ASAT, ALAT > 5*VN, etc.)



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: criterii de excludere

- Hipertensiune arterială
- Greutate < 45 kg
- Boli vasculare periferice, hepatice, insuficiență renală, ...
- Incapacitatea de a înțelege potențialele riscuri și beneficii ale terapiei
- Participarea concomitentă la alte cercetări terapeutice
- ...



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Populația statistică

- mulțime de elemente (obiecte sau subiecți) care au anumite însușiri (atribute sau caractere) comune, care formează obiectul unei analize statistice
- numărul elementelor populației se numește *volumul sau talia populației*
 - un grup de persoane
 - o mulțime de obiecte
 - un grup de fenomene sau evenimente



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Eșantionul: de ce?

- De cele mai multe ori volumul populației nu permite investigarea exhaustivă a acesteia
- Restricții: timp – bani – personal
- Studiul întregii populații poate determina distrugerea ei
- Avem acces doar la o parte din populație
- Procesul și tehnicile de măsurare sunt mai precise la nivelul eșantionului decât la nivelul populației

Prin extragerea corectă a participanților la studiu dintr-o populație specifică, cercetătorul poate analiza eșantionul și realiza inferențe despre caracteristica studiată a populației.



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: eșantionare

- Eșantionul de studiu trebuie construit în așa fel încât să permită cercetătorului generalizarea rezultatei
- Un eșantion corect reflectă caracteristicile relevante și variațiile acestora în aceeași proporție ca și în populație
- Nu există nici o garanție că eșantionul va fi reprezentativ pentru populația țintă
- Procedurile de eșantionare pot doar să minimizeze gradul erorilor sistematice



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: eșantionare

- Calitățile unui eșantion: **reprezentativ prin**
 - TALIE
 - COMPONENTĂ



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Determinarea volumului eșantionului

- **Acuratețe:** valoarea reală + eroarea (cu cât volumul eșantionului e mai mare cu atât probabilitatea de eroare e mai mică)
- **Cost** (cu cât volumul eșantionului e mai mare cu atât costul cercetării e mai mare)
- **Omogenitatea populației** (membrii populației sunt similari în ceea ce privește caracteristica de studiat): cu cât variabilitatea în populație e mai mare cu atât volumul eșantionului trebuie să fie mai mare
- Alți factori care pot influența: (a) există variabile pe care nu le putem controla; (b) se dorește împărțirea eșantionului în subgrupe; (c) se prevede un număr mare de pierduți din vedere; (d) se dorește o putere statistică înaltă.




Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Volumul eșantionului: reguli empirice

Volumul/talia populației	Volumul/talia eșantionului (%)
0 – 100	100
101 – 1000	10
1001 – 5000	5
5001 – 10000	3
> 10000	1


 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Subiecții: eșantionare

- Obiectivele studiului
- Riscul de a respinge ipoteza nulă dacă ea e adevărată (alfa)
- Puterea studiului (probabilitatea de a respinge în mod corect ipoteza nulă)


 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Colectarea datelor

- Echipamente / Instrumente
- Metode de măsurare
- Dacă cercetarea este calitativă va fi inclus în protocolul de studiu chestionarul care stă la baza studiului


 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Culegerea datelor: modalități

- A. În funcție de populația cuprinsă în studiu
- B. În funcție de durata culegerii datelor
- C. În funcție de modul de alcătuire a grupeii sau grupelor de subiecți luați în studiu (în cazul studiilor observaționale)


 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Intervenția

- Descriere cronologică în detaliu a ceea ce se va face de la începutul până la sfârșitul studiului
 - Evaluarea unui procedeu diagnostic
 - Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici
 - Evaluarea unei atitudini terapeutice


 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

Metodologia cercetării

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Exemplu

- Două sesiuni experimentale realizate de dr. X și dr. Z
- O sesiune experimentală va dura între 6 și 8 ore
- Fiecare participant va primi o doză inițială de MDMA
- Tensiunea arterială și pulsul vor fi măsurate la fiecare 15 minute în primele 4 ore și ulterior la 30 de minute
- Temperatura va fi măsurată la începutul experimentului și la 30 de minute în primele 6 ore cu ajutorul unui termometru automat plasat pe pielea subiectului

 Sorana D. BOLBOACĂ Curs 3: Protocolul cercetării.

I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

Exemplu

- La aproximativ 2.5 ore de la inițierea experimentului se va mai administra o doză de MDMA care va fi jumătate din doză inițială
- ...
- Psihoterapia se va realiza în conformitate cu principiile descrise de XX (xx, 2000, p. 125-153) ...



I. Planul cercetării – Metodele de cercetare

"To consult the statistician after an experiment is finished is often merely to ask him to conduct a *post mortem* examination. He can perhaps say what the experiment died of."

Presidential Address to the First Indian Statistical Congress, 1938

Conșiderații statistice: analiza datelor (vezi cursul 4)

- Modalități de analiză a datelor
- Teste statistice aplicate
- Software statistic folosit



I. Planul cercetării – Conșiderații etice

- Nu aduce prejudicii
- Beneficiul asupra subiectului studiat
- Confidențialitatea
- Respectarea autonomiei
- Validitate științifică
- Recrutarea pacienților
- Participare
- Beneficii și prejudicii
- Conșimțământ informat



II. Planul administrativ – Resurse umane

- Definirea echipei de cercetare - Cine?
 - Persoane care să participe activ la cercetare
 - Experți în domeniu
 - Îndrumători
- Volumul echipei - Câți?
 - Domeniul de cercetat
 - Tipul de studiu
 - Cercetări unicentrice vs. multicentrice



II. Planul administrativ – Resurse umane

- Componența - De unde?
 - Nu neapărat din instituția în care ne desfășurăm activitatea
 - Studii unidisciplinare versus multidisciplinare
- Atribuții - Cine ce face?
 - Responsabili ai etapelor de cercetare



II. Planul administrativ – Resurse financiare

- Estimarea costurilor cercetării pentru demonstrarea posibilității de realizare a acestora
- Prezentat pe categorii de costuri
- Justificarea bugetului: explicarea costurilor proiectului pentru fiecare categorie

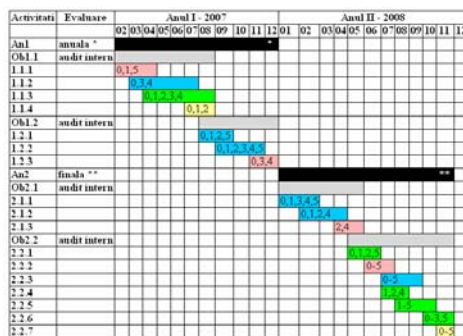


II. Planul administrativ – Plan de lucru

- Prezentare succintă a modalităţii de desfășurare a activităților de cercetare
- Alocarea timpului necesar desfășurării fiecărei activități
- Specificarea persoanelor responsabile de fiecare activitate



II. Planul administrativ – Diagrama Gantt



Calitățile unui protocol de cercetare bun

1. Titlu informativ
2. Rezumat convingător
3. Întrebare de cercetare clară
4. Stadiul actual al cunoașterii pertinent și rațional
5. Rezultate relevante în domeniu a echipei de cercetare
6. Populație țintă și eşantion adecvat
7. Metode și modalități de măsurare a rezultatelor adecvate
8. Volum adecvat al eşantionului
9. Plan adecvat de analiză a datelor
10. Considerații etice
11. Buget realistic
12. Plan realistic de desfășurare



Concluzii

- Protocolul de cercetare este etapa cea mai importantă a cercetării clinice
- Definitivarea acestuia trebuie să se încheie înainte de culegerea datelor
- Discutarea protocolului în cadrul echipei de cercetare permite îmbunătățirea acestuia
- Urmarea protocolului trebuie realizată până la finalizarea cercetării
- Comunicarea în echipa de cercetare
- Obligatoriu de realizat pentru comisia de etică
- Util în aplicarea pentru un grant de cercetare



Ce s-a discutat: Aplicabilitate

- Informațiile din protocolul de cercetare: corespundent în teza de licență:
 - Stadiul actual al cunoașterii
 - Scopul și obiectivele cercetării
 - Material și Metodă

