


Metodologia cercetării 1

## Tipuri de studii: științe pentru sănătate

"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



Metodologia cercetării 2

## Cuprins

- Descrierea unui fenomen de sănătate
- Evaluarea unor factori de risc sau prognostici
- Evaluarea unui procedeu diagnostic
- Evaluarea unui procedeu terapeutic




Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici...

Metodologia cercetării

## Descrierea unui fenomen de sănătate

- Cercetare pur descriptivă
- Luarea în studiu a fenomenelor rare sau nou apărute
- Se poate realiza chiar și prin urmărirea unui singur caz sau doar a câtorva cazuri
  - Culegere a datelor de tip prevalență instantanee (studiul totalității cazurilor din populația observată la un moment dat)
  - Culegere a datelor de tip prevalență de perioadă (studiul totalității cazurilor din populația observată într-o anumită perioadă dată).




Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici...

Metodologia cercetării

## Descrierea unui fenomen de sănătate

- Reprezintă prima etapă al oricărui studiu
- Permite descrierea în termeni de timp, loc, persoană
- Sunt posibile diferite tipuri de culegere a datelor:
  - Eșantion reprezentativ
  - Expus-nonexpus
- Permite elaborarea de ipoteze care vor trebui testate
- Nu se inventează; se compară și se descrie.




Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici...

Metodologia cercetării

## Descrierea unui fenomen de sănătate

- Nu explică cauze, ci face un portret fidel al patologiei studiate.
- Calitatea depinde de:
  - formularea clară a obiectivelor,
  - rigoare în descrierea variabilelor luate în studiu
  - evitarea erorilor sistematice.
- Abordarea este strict descriptivă și acesta este singurul obiectiv al studiului.




Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici...

Metodologia cercetării

## Descrierea unui fenomen de sănătate

- **Protocolul și efectuarea a studiului cuprinde următoarele etape:**
  - Stabilirea populației țintă (a categoriilor de subiecți luați în studiu)
  - Definirea stării patologice
  - Alegerea variabilelor, a scalelor de măsură, a standardelor utilizate
  - Calculul indicatorilor epidemiologici și eventuala exprimare grafică adecvată
  - Compararea cu indicatori deja cunoscuți
  - Asigurarea că studiul nu a deviat de la populația generală prestabilită.



Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici...

## Descrierea unui fenomen de sănătate

- **Descrierea unui fenomen de sănătate se face în termeni de:**
  - **Timp** – calendarul cronologic sau epidemiologic al evenimentelor (un an epidemiologic este perioada între două vârfuri de incidență a unui fenomen care evoluează ciclic): sezon, ciclul de reproducție a agentului sau vectorului
  - **Loc** – domiciliu, zonă de rezidență (exemplu: țară, zonă endemică pentru anumite îmbolnăviri) caracteristici geografice.
  - **Persoane** – vârstă, sex, factori socio-economici, caracteristici ereditare, antecedente personale, condiții de viață.



## Descrierea unui fenomen de sănătate

- **Se răspunde astfel la întrebările: când?, unde?, cine?**  
Răspunsurile la aceste întrebări se exprimă în rezultate de tip:
  - **Prevalență:** totalitatea cazurilor de boală în populația studiată **fie la un moment dat (prevalență instantanee) fie în cursul unei perioade date (prevalență de perioadă)**
  - **Incidență:** cazuri noi de boală apărute în populație în decursul unei perioade determinate
  - **Rate de:**
    - Morbiditate
    - Mortalitate (numărul de decese înregistrate într-o perioadă de timp dată raportat la efectivul total al populației studiate)
    - Letalitate: proporția de deces în cadrul cazurilor de boală.



## Descrierea unui fenomen de sănătate

- **Criteriile obligatorii pe care un studiu descriptiv trebuie să le îndeplinească sunt:**
  - **Reprezentativitate:**
    - A populației generale (eșantionul studiat trebuie să fie reprezentativ pentru populația țintă)
    - A patologiei luate în studiu
  - **Comparabilitate:**
    - Privind rezultatele obținute cu rezultatele altor studii
    - Privind descrierea variabilelor și metodele lor de măsurare (este obligatorie furnizarea intervalului de încredere a fiecărei variabile descrise).



## Descrierea unui fenomen de sănătate

- **Criteriile obligatorii pe care un studiu descriptiv trebuie să le îndeplinească sunt:**
  - **Utilitate în sensul:**
    - Pertinenței medicale și științifice
    - Priorității în domeniu
    - Eficienței pentru bolnavi



## Descrierea unui fenomen de sănătate

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Raportare de caz/cazuri</b></li> <li>■ <b>Studii epidemiologice (identificarea unui nou fenomen de sănătate)</b></li> <li>■ <b>Caracteristici:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Observaționale</li> <li>■ Transversale</li> </ul> </li> <li>■ <b>Prima etapă a oricărui studiu observațional</b></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Avantaje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Permite progresul în științele medicale</li> <li>□ Generează ipoteze</li> <li>□ Identifică particularități de evoluție</li> </ul> </li> <li>■ <b>Dezavantaje:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Subiectivism</li> <li>□ Unicitate ... Întâmplare</li> <li>□ Nu dovedesc relația de cauzalitate</li> <li>□ Nu au confirmare statistică</li> </ul> </li> </ul> |
|---|--|



## Evaluarea unor factori de risc sau prognostici

- |   |  |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Studii analitice</b></li> <li>■ <b>Observaționale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Retrospectiv</li> <li>□ Prospectiv</li> </ul> </li> <li>■ <b>Tip studiu:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Caz-Martor</li> <li>□ Cohortă</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ <b>Studii analitice</b></li> <li>■ <b>Observaționale</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>□ Retrospectiv</li> <li>□ Prospectiv</li> </ul> </li> </ul> |
|---|--|



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### ■ Beneficii:

- aprecierea mai exactă a diagnosticului (valoarea diagnostică este confirmată de legătura între prezența testului și a bolii; această legătură trebuie căutată în populație)
- o decizie mai bună terapeutică.

Evaluare privind avantajele și inconvenientele, în comparație cu ceea ce se aplică deja în domeniul respectiv al patologiei



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

- cercetare analitică
- cel mai adesea utilizează o colectare a datelor de tip prospectiv
- pe o populație al cărui statut este cunoscut (de bolnav sau indemn de boală) se aplică testul diagnostic studiat și se urmărește răspunsul la test (rezultatul testului).



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

- De la început garantarea reproductibilității tehnicii utilizate.
- Evaluarea performanțelor testului în situații experimentale, respectiv determinarea sensibilității (Se) și specificității (Sp).
- Alegerea plăjei/limitei de pozitivitate pentru un test cantitativ pentru a avea valorile Se și Sp cele mai adecvate obiectivelor propuse
- Evaluarea în situații de teren a performanțelor testului prin determinarea Valorii Predictive Pozitive (VPP) și a Valorii Predictive Negative (VPN).



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza I

- Determinarea:
  - validității metodei (calităților tehnice)
  - fiabilității influențată de:
    - reproductibilitatea inter-observațională = similitudinea interpretării testului de doi observatori diferiți și
    - reproductibilitatea intra-observațională = similitudinea interpretării testului de către același observator la un anumit interval de timp).



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- testul se aplică la pacienți a căror statut de bolnavi sau indemni de boală este bine cunoscut prin aplicarea unui examen /test de referință (un "golden standard test").



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

	B <sup>+</sup>	B <sup>-</sup>	
T <sup>+</sup>	VP	FP	ne <sup>+</sup>
T <sup>-</sup>	FN	VN	ne <sup>-</sup>
	nB <sup>+</sup>	nB <sup>-</sup>	N



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- **indicii pentru evaluarea metodei diagnostice:**
  - **sensibilitate (Se)**
    - proporția de subiecți cu test pozitiv din totalitatea celor bolnavi
    - probabilitatea unui subiect bolnav de a avea un test pozitiv
 
$$Se = VP / (VP + FN)$$
    - o creștere a sensibilității duce la scăderea FN respectiv testul nu dă rezultate fals negative la subiecții care au boala.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- **indicii pentru evaluarea metodei diagnostice:**
  - **specificitate (Sp)**
    - proporția de subiecți cu test negativ din totalitatea celor indemni de boală
    - probabilitatea pentru un subiect indemn de boală să aibă rezultatul negativ la examinare
 
$$SP = VN / (FP + VN)$$



## Sensibilitate - specificitate

- **Sensibilitate foarte mare** – un rezultat pozitiv confirmă diagnosticul
- **Specificitate foarte mare** – un rezultat negativ elimină efectiv diagnosticul
  - intens pozitiv
  - moderat pozitiv
  - neutru
  - moderat negativ
  - extrem de negativ



## Sensibilitate - specificitate

- **Sensibilitate mare** → pentru a exclude un diagnostic
  - 100% + test negativ → putem fi siguri că pacientul nu are boala respectivă
- **Specificitate mare** → susține un diagnostic
  - 100% + test pozitiv → putem fi siguri că pacientul are boala



## Sensibilitate - specificitate

- Dacă e important să nu “scăpăm” un diagnostic ↔ testul optim este cel cu sensibilitate mare
- Dacă e important să nu avem prea multe rezultate fals pozitive ↔ testul util este cel cu specificitate mare



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- Sensibilitatea și specificitatea nu depind de prevalența bolii în eșantionul luat în studiu, de aceea, indiferent de populația la care se aplică testul, Se și Sp vor avea aceleași valori → interval de încredere.
- Un test ideal este cel cu Se și Sp de 100% fiecare (indicii se exprimă procentual) ceea ce în practică niciodată nu este posibil.
  - Cu cât se tinde la creșterea sensibilității scade specificitatea și invers.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

#### ■ indicii pentru evaluarea metodei diagnostice:

- Rata falșilor negativi (RFN) =  $(1-Se)$   

$$RFN = FN / (VP + FN)$$
- Rata falșilor pozitivi (RFP) =  $(1-Sp)$   

$$RFP = FP / (VN + FP)$$



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- În situația culegerii unor variabile cantitative continue, o deosebită dificultate comportă uneori delimitarea valorilor reprezentând pozitivitatea și negativitatea pentru test, în vederea transformării răspunsului în sistem binar (da sau nu).
- Limita valorii pentru pozitivitate influențează valorile Se și Sp.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza II: metodologist

- Alegerea limitei trebuie făcută în ideea obținerii unor valori ale lui Se și Sp adaptate obiectivului de utilizare a testului:
  - Pentru depistare – identificarea tuturor potențialilor bolnavi cu riscul de a avea mulți FP (se crește Sp prin scăderea limitei)
  - Pentru diagnostic de precizie – identificarea numai a veritabililor bolnavi cu riscul de a avea mulți FN (se crește Se prin creșterea limitei)



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza III: evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- Indici:
  - Valoarea Predictivă Pozitivă (VPP) = proporția de subiecți cu adevărat bolnavi din totalitatea celor cu test pozitiv
    - capacitatea de a prezice unui subiect cu test pozitiv riscul de a fi bolnav
    - probabilitatea de a fi bolnav la un subiect al cărui rezultat al examinării este pozitiv
$$VPP = VP / (VP + FP)$$



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza III: evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- Indici:
  - Valoarea Predictivă Negativă (VPN) = Proporția celor adevărat indemni de boală din totalitatea celor cu test negativ
    - capacitatea de a prezice unui subiect cu test negativ "riscul" (șansa?) de a fi indemn de boală
    - probabilitatea (p) de a fi indemn de boală un subiect al cărui rezultat al examinării este negativ
$$VPN = VN / (FN + VN)$$



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

### Faza III: evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- VPP și VPN:
  - dependenți de Se, Sp și de prevalență
  - atrag atenția clinicianului sau cercetătorului asupra riscului de eroare diagnostică dacă testul luat în studiu se aplică singur (fără a fi corelat cu alte teste).

Într-o strategie de depistare la care  $VPP = 50\%$ , un test pozitiv la un pacient înseamnă aceeași probabilitate de a fi bolnav cu a fi sănătos deci șansă de  $(1/2)$  de a fi sănătos.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

**Faza III:** evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- VPP își modifică valoarea în funcție de FP deci variază în același sens cu specificitatea (crește odată cu scăderea FP).
- VPN fiind funcție de FN, variază în același sens cu sensibilitatea (crește odată cu scăderea FN).
- Ambele fiind dependente de prevalență, valorile predictive nu pot fi aplicate decât într-un mediu în care prevalența bolii pentru care se aplică testul, este identică cu a populației asupra căreia s-a efectuat studiul prin care s-au dedus indicii de mai sus.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

**Faza III:** evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- Variația VPP este în același sens cu prevalența (cu cât boala e mai frecventă VPP crește) iar a VPN variază în sens invers. La îmbolnăviri cu prevalență relativ joasă (sub 20-25%), situație frecventă la depistări în masă, VPP crește puternic odată cu creșterea prevalenței pe când VPN scade foarte puțin.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

**Faza III:** evaluarea în teren a testului/procedurii de diagnostic

- Din cele 3 valori: Se, Sp și p (prevalență) se pot calcula indicii predictivi VPP și VPN după următoarele formule:

$$VPP = \frac{Se}{Se + (1 - Sp) \times \frac{1-p}{p}} \quad VPN = \frac{Sp}{Sp + (1 - Se) \times \frac{p}{1-p}}$$



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

**Faza IV:** evaluarea testului în termeni de:

- Cost – beneficiu
- Cost – eficiență
- răspunzând la întrebări ca:
  - Va modifica aplicarea testului locul patologiei studiate în colectivitate?
  - Are aplicarea testului un impact asupra clinicianului, asupra morbidității și mortalității populației?
  - Care sunt impacturile economice?



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

**Construcția unui studiu de evaluare a unui test/procedeu diagnostic în funcție de modul de culegere al datelor.**

- Se consideră că o examinare are o valoare diagnostică dacă se confirmă o legătură între semn (rezultatul testului) și boala pentru care se aplică testul.
- Legătura poate fi confirmată prin căutarea pe subiecți extrași din populația generală a:
  - Proporției de bolnavi la subiecți care au testul pozitiv sau negativ
  - Proporției de subiecți prezentând semnul la bolnavi și la cei indemni de boală.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic Eșantion reprezentativ

- eșantion de subiecți extrași la întâmplare dintr-o populație:
  - T<sup>+</sup> și T<sup>-</sup> în funcție de rezultatul testului diagnostic
  - B<sup>+</sup> și B<sup>-</sup> în funcție de rezultatul unei examinări de referință “Golden standard”, care și-a dovedit anterior valoarea diagnostică și care este întru totul independentă de testul de evaluat (în condiții ideale examinarea de referință oferă un diagnostic “perfect”, deziderat intangibil în practică; de aceea se va utiliza ca examen de referință cel mai bun criteriu diagnostic cunoscut).



## Evaluarea unui procedeu diagnostic Eșantion reprezentativ

- singurul efectiv fixat de cercetător este numărul total al subiecților incluși în eșantion.
- atât semnul (rezultatul testului) cât și boala sunt factori aleatori.
- În această situație se pot estima:
  - Se și Sp la bolnavi și indemni de boală
  - VPP și VPN la cei cu test (+) și la cei cu testul (-)
  - Frecvența semnelui /testului pozitiv
  - Prevalența bolii în populația din care s-a extras eșantionul.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

Eșantion expus-nonexpus (respectiv prezentând și neprezentând testul pozitiv)

- mod de abordare predictiv
- se pot constitui două grupuri de dimensiuni date (nu obligatoriu identice), unul cu subiecți având testul (+) altul cu testul (-).
- ca mai sus subiecții sunt clasati în bolnavi și indemni de boală în funcție de rezultatul celui mai bun test de referință.
- boala reprezintă în această situație factorul aleator.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

Eșantion expus nonexpus (respectiv prezentând și neprezentând testul pozitiv)

- Se vor putea estima factorii predictivi :
  - VPP
  - VPN



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

Eșantion caz martor (abordare semiologică)

- grupele luate în studiu în acest mod de culegere a datelor se constituie după criteriul prezenței sau absenței bolii pentru care se va utiliza testul.
- testul este factorul aleator.
- cele două grupe pot fi identice sau diferite ca talie.



## Evaluarea unui procedeu diagnostic

Eșantion caz martor (abordare semiologică)

- experimentatorul fixează de la începutul studiului talia fiecărui grup → proporția de subiecți bolnavi din totalul subiecților luați în studiu nu reflectă prevalența bolii la nivelul populației generale
- se vor putea estima:
  - Se
  - Sp



## Dificultăți practice în evaluarea unui test diagnostic

- nu trebuie excluși din studiu subiecții cu răspuns “dubios” la test (cei la care nu se poate afirma cu certitudine pozitivitatea sau negativitatea testului). În aceste cazuri se pot aborda două variante:
  - se va prevedea un cod special pentru răspunsul “dubios” la test. Subiecții purtători ai acestui cod vor fi regrupați ulterior fie în categoria celor cu T<sup>+</sup> fie a celor cu T<sup>-</sup>, în funcție de reguli prestabilite de protocolul studiului
  - se va considera răspunsul “dubios” ca o categorie aparte de răspuns; există formule de calcul speciale ale Se și Sp și pentru aceste cazuri.



## Dificultăți practice în evaluarea unui test diagnostic

- nu trebuie excluși din studiu subiecții al căror statut de bolnavi sau indemni de boală nu este cu siguranță precizat. Pentru aceștia se va proceda după tipicul de mai sus.



## Ce metode diagnostice se evaluează:

- Evaluarea examenelor complementare mai înainte de aplicarea în practică este obligatorie pentru că examinarea s-ar putea să fie realizabilă tehnic dar să nu-și dovedească obligatoriu utilitatea medicală
- Evaluarea examinărilor complementare în uz trebuie refăcută din timp în timp, pentru că o tehnică curentă poate să se dovedească inutilă într-un nou context



## Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici

- **Obiectiv:** demonstrarea importanței unui factor în etiologia unei îmbolnăviri.
- 3 stadii:
  1. Punerea în evidență a unei legături semnificative între factorul prognostic și maladie, utilizând teste statistice adecvate
  2. Eliminarea erorilor sistematice susceptibile să interfereze, să explice sau să falsifice aceste legături
  3. Cuantificarea acestor legături.



## Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici

- întotdeauna analitice
- Modalitatea de urmărire a subiecților este prin observare (fără intervenția cercetătorului în derularea studiului).
- oricare din cele 3 tipuri de culegere a datelor



## Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici

### Criterii de calitate :

- Ipoteze clar formulate
- Variabilele să corespundă ipotezelor propuse
- Variabile bine definite prin criterii de incluziune și excluziune clar explicitate
- Reprezentativitatea eșantionului față de populația țintă
- Comparabilitatea și reproductibilitatea studiului
- Controlul erorilor sistematice.



## Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici

### Principalele neajunsuri

- Cel mai frecvent sunt retrospective (datele sunt luate din documente medicale, uneori cu numeroase lipsuri)
- Uneori nu au obiective precise sau variabilele nu sunt exact definite
- Aplicând testul Chi<sup>2</sup>, anumite valori tind să sugereze o asociație a factorului de risc cu îmbolnăvirea, dar interpretarea trebuie făcută în context clinic.





Metodologia cercetării

	B <sup>+</sup> B <sup>-</sup>		
FR <sup>+</sup>	a	b	ne <sup>+</sup>
FR <sup>-</sup>	c	d	ne <sup>-</sup>
	nB <sup>+</sup>	nB <sup>-</sup>	N

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

Metodologia cercetării

### Indicatorii de risc individual:

- Riscul individual al celor expuși (RIE) = probabilitatea ca un subiect să fie bolnav dacă este expus factorului de risc

$$RIE = p(B^+ | FR^+)$$

- exprimă proporția de bolnavi din subiecții expuși factorului de risc.

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

Metodologia cercetării

### Indicatorii de risc individual:

- Riscul individual al celor neexpuși (RIN) = probabilitatea ca un subiect să fie bolnav fără să fie expus factorului de risc

$$RIN = p(B^+ | FR^-)$$

- exprimă proporția de bolnavi din totalul subiecților neexpuși factorului de risc.

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

Metodologia cercetării

### Indicatori pentru cuantificarea relației boală - factor de risc

- Excesul de risc (RA) numit și riscul atribuabil, – măsoară specificitatea legăturii între factorul prognostic și îmbolnăvire:

$$RA = RIE - RIN$$

- partea din riscul absolut care este imputabil expunerii la factorul de risc studiat.

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

Metodologia cercetării

### Indicatori pentru cuantificarea relației boală - factor de risc

- Riscul relativ (RR) măsoară forța asocierii:

$$RR = RIE / RIN$$

- subiectul expus la factorul studiat are de x ori mai multe “șanse” de a face boala definită prin criteriul principal de evaluare față de subiectul neexpus.
- Pentru clinician RR arată beneficiul bolnavului dacă se înlătură factorul de risc.

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

Metodologia cercetării

### Indicatori pentru cuantificarea relației boală - factor de risc

- Fracția etiologică a riscului la expuși (FREE) măsoară de asemenea specificitatea legăturii:

$$FREE = (RIE - RIN) \times 100 / RIE$$

Sorana D. BOLBOACĂ Curs 6: Tipuri de studii și caracteristici.

### Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici

- Oricât de exacte ar fi aceste determinări, în cadrul unui studiu analitic **observațional**, ele nu pot decât să alimenteze un fascicol de argumente de prezumții pentru relația “cauză – efect” între factorul prognostic și îmbolnăvire.
- Numai studiile **experimentale** corect conduse pot confirma și argumenta o relație cauzală.



### Fascicol de argumente de prezumție

1. Secvență temporală - cauza precede efectul (factorul prognostic trebuie să precedă apariția îmbolnăvirii)
2. Forța asocierii = risc relativ înalt
3. Specificitatea asocierii – maladia decurge specific din factorul prognostic (cuantificat prin riscul atribuabil și fracțiunea etiologică a riscului la expuși).
4. Gradientul – relația doză - efect
5. Constanța asocierii – în diferite grupuri, în diferite regiuni geografice
6. Plauzibilitatea biologică
7. Coerența cu stadiul cunoștințelor în domeniu la momentul dat
8. Probe experimentale (de laborator) care au precedat studiul
9. Paralelismul distribuției factorului de risc și a îmbolnăvirii.



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegere de date tip eșantion reprezentativ

- Abordarea de acest tip permite **calculul prevalenței**  $p(B+)$  reprezentând numărul de îmbolnăviri din populația generală respectiv:
- $p(B+) = (a+b)/N$ .
- **Extrapolarea rezultatelor la populația generală se face în cadrul unui interval de încredere.**



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegere de date tip eșantion reprezentativ

- Se pot calcula de asemenea: factorii de risc individuali pentru cei expuși și nonexpuși (RIE și RIN), riscul relativ (RR), riscul atribuabil (RA) și fracțiunea etiologică de risc la expuși (FREE).



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip expus – nonexpus

- Această metodologie permite estimarea prevalenței  $p(B+)$ .
- Grupele de studiu expus și nonexpus fiind stabilite la începutul studiului de către cercetător (egale sau inegale), nu este cunoscută talia populației generale.
- Postulatul de bază este că întreaga populație studiată să fie îndemnată de boală la începutul cercetării.



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip expus – nonexpus

- Ca și în cazul alcătuirii grupelor de studiu prin eșantion reprezentativ și în acest tip de culegere pot fi calculate RIE, RIN, RR, RA și FREE.
- Culegerea datelor poate fi prospectiva sau retrospectiva



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip caz martor

- Studiul urmărește în mod analitic (comparativ) două grupe predefinite:
  1. Subiecții purtători ai bolii predefinite de criteriul principal de evaluare
  2. Subiecții indemni de boală
- Compararea este întotdeauna retrospectivă între pacienții bolnavi (cazuri) și un grup de subiecți indemni de boală dar întru totul comparabili cu primul grup (martori).



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip caz martor

- **Avantaje**
  - Cost rezonabil
  - Durată relativ scurtă a studiului (în comparație cu abordările prospective)
  - Se pot analiza patologii rare sau cu latență prelungită
  - Se pot studia concomitent mulți factori prognostici.



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip caz martor

- **Limite**
  - Imposibilitatea calculului incidenței patologiei în populație
  - Imposibilitatea calculării frecvenței factorului de expunere
  - Dificultatea culegerii tuturor datelor privind evenimente din trecut (erori sistematice de culegere și declarare, dependente de memoria subiecților interogați)
  - Dificultăți în controlul tuturor factorilor care ar putea genera diferențe între bolnavi și martori (erori sistematice de eșantionare)



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip caz martor

- Predefinirea grupelor cu separarea (prin linia verticală îngroșată din tabelul de contingență) cazurilor de martori, nu permite calculul RIE, RIN, deci nu poate fi realizat raportul și diferența acestora, fiind deci imposibilă calcularea RR și RA.



### Cercetarea factorilor prognostici prin culegerea datelor de tip caz martor

- Riscul de a dezvolta boala în funcție de expunere se estimează prin rata șansei de a face sau a nu face boala:

$$\text{Rata șansei} = \text{Odds Ratio (OR)}$$

$$\text{OR} = (a \times d) / (b \times c)$$

- În cazul patologiilor rare OR este aproximarea destul de bună a RR



### Evaluarea unei atitudini terapeutice

- Aprecierea eficienței unei terapii se poate realiza în cercetarea clinică începând de la studiul observațional descriptiv.
- Studii observaționale prin metoda analitică pot compara eficiența preparatului luând în urmărire grupe de subiecți tratați și netratați sau pot compara două clase terapeutice pentru a le raporta eficiența.
- Evaluarea atitudinii terapeutice se poate realiza și într-un context experimental, apropiind studiul clinic (prin rezultatele pe care le poate furniza) de experimentele controlate din cercetarea fundamentală.



### Trialul clinic randomizat (Esseul terapeutic)

- realizat în condiții experimentale riguroase, în care expunerea (de cele mai multe ori la un factor terapeutic) este alocată subiecților de către experimentator (după procedura obligatorie de tragere la sorți)
- menit să aprecieze efectul sau gradul de tolerare a unei terapii



### Trialul clinic randomizat (Esseul terapeutic)

- compararea evoluției unui grup de pacienți care primește tratamentul vizat, cu un grup de “martori” care primește placebo sau un tratament de referință.
- Comparabilitatea grupelor este asigurată de la începutul studiului prin metoda randomizării iar menținerea comparabilității prin metoda orb (menținerea investigatorului/subiecților investigați în starea de necunoaștere a modului de alocare a expunerii până la încheierea colectării datelor).



### Trialul clinic randomizat (Esseul terapeutic)

- Probleme etice – experiment pe om (obligatoriu liber consimțit)
- Probleme de cost (financiare, în timp, energie, etc.).



### Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

1. Definirea exactă a scopului
  - Noul tratament este mai eficient decât produsul de referință? (situație unilaterală)
  - Care e mai bun din cele două tratamente? (situație bilaterală)



### Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

2. Definirea grupelor de pacienți
  - Grupul de referință sau populația generală este populația la care vor fi aplicate rezultatele trialului.
  - Populația de experiment (eșantionul) este grupul asupra căruia se aplică expunerea propusă de trial.
  - Selecția eșantionului
    - Talia
    - Criterii de incluziune privind
      - Boala luată în studiu (forme clinice, criterii de diagnostic)
      - Bolnavul –vârsta, sex etc.
    - Criterii de excludere



### Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- Clauza ambivalenței – bolnavii trebuie să poată primi și să accepte să primească oricare din tratamentele prevăzute de studiu.



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

3. Definirea modalităților de comparare
  - grupele de subiecți luați în studiu trebuie să fie comparabili (asemănători din toate punctele de vedere: boală, mediu, tratamente asociate), unica deosebire fiind tratamentul luat în studiu.
  - Dacă aceste deziderate sunt îndeplinite, eseeul se consideră CONTROLAT.



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- În practică singura modalitate fezabilă pentru a crea grupuri comparabile este tragerea la sorți a repartizării subiecților într-un grup sau altul:
  - RANDOMIZARE.
  - Metode de randomizare:
    - Utilizarea unui tabel de numere aleatoare
    - Lista de randomizare generată de un calculator.
  - Dacă populația este constituită din subgrupe de subiecți omogeni (straturi) tragerea la sorți poate fi făcută prin STRATIFICARE



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

4. Definirea tratamentului administrat:
  - Grupul tratat va primi procedura studiată
  - Grupul martor poate fi:
    - Fără tratament
    - Tratat cu placebo
    - Tratat cu un tratament de referință al cărui eficacitate a fost dovedită.
  - Trebuie precizată posologia exactă



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

5. Menținerea calității rezultatelor
  - = eliminarea erorilor sistematice datorate subiectivismului experimentatorului sau subiecților luați în studiu)
    - se realizează prin metoda orb, aplicată participanților și/sau investigatorilor.



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

- Când procedeul terapeutic privește modificări substanțiale în stilul de viață (exerciții fizice, dietă, fumat) sau proceduri chirurgicale se recurge la construcții simplu orb sau trialuri deschise, în care atât subiectul din grupul de studiu cât și investigatorul cunoaște modul de atribuire a terapiei pe grupe.
- Trebuie de asemenea prevăzute proceduri de “desorbire” imediate în cazul în care eventual se observă la subiecți efecte secundare alarmante.



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

6. Definirea planului general de comparare
  - Esseeul cu grupe paralele
  - Esseeul cross-over - Subiectul este propriul său martor. Tragerea la sorți decide ordinea administrării tratamentelor.
  - Esseeul secvențial – Când recrutarea pacienților este dificilă, dar există un criteriu de evaluare rapid disponibil. Evaluarea se face pe măsura obținerii rezultatelor de la fiecare pereche de subiecți luați în studiu.



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

### 7. Definirea criteriilor de evaluare

- În mod obligatoriu se alege un criteriu principal care trebuie să corespundă obiectivului eseului terapeutic - nu se schimbă de-a lungul eseului !
- Acesta trebuie să răspundă exigențelor de măsurare (reproductibilitate, sensibilitate, specificitate).
- Momentul/momentele măsurărilor trebuie predefinite în protocolul eseului și respectate în mod identic la ambele grupe



## Principiile metodologice ale unui eseu terapeutic

### 8. Definirea modului de analiză și apreciere a comparației

- Care va fi tipul de analiză efectuat?
  - Una – la sfârșitul eseului
  - Intermediare – la intervale prestabilite.
- Care vor fi testele statistice aplicate?



## Trialul ideal

- Cel mai simplu, mai puțin costisitor și mai bogat în rezultate este trialul:
  - controlat
  - randomizat
  - dublu orb
  - cu grupuri paralele.

