

Tipuri de studii clinice

Domeniile cercetării clinice:

1. Descrierea unui fenomen de sanatate
2. Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici
3. Evaluarea unei metode diagnostice
4. Evaluarea unei atitudini terapeutice

Descrierea unui fenomen de sănătate

- cercetare **pur descriptivă** - singurul obiectiv al studiului
- 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).

-
- Reprezintă prima etapă a oricărui studiu
 - Permite descrierea în termeni de timp, loc, persoană
 - Permite elaborarea de ipoteze care vor trebui testate
 - Sunt posibile diferite tipuri de culegere a datelor:
 - ❑ Eșantion reprezentativ
 - ❑ Expus-nonexpus
-

- Descrierea unui fenomen de sănătate se face în termeni de:
 - **Timp** – calendarul cronologic sau epidemiologic al evenimentelor
 - **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.

- Se răspunde astfel la întrebările: **când?**, **unde?**, **cine?**
Răspunsurile 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.

-
- 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.

■ **Protocolul și efectuarea 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.

■ Criterii obligatorii de calitate:

□ 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).

□ Utilitate în sensul:

- Pertinenței medicale și științifice
- Priorității în domeniu
- Eficienței pentru bolnavi

PUNEREA ÎN EVIDENȚĂ A UNOR FACTORI DE RISC SAU PROGNOSTICI

Obiectivele cursului:

1. RIE, RIN
2. RR, RA, OR
3. Modalități de efectuare a studiului
4. Statistica

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. **Cuantificarea** acestor legături.
 3. **Eliminarea erorilor sistematice** susceptibile să interfereze, să explice sau să falsifice aceste legături

- 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

Criterii de calitate ale unui astfel de studiu

- 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.

Indicatorii de risc individual:

		B ⁺	B ⁻		
FR ⁺	FR ⁻	a	b	ne ⁺	
		c	d	ne ⁻	
		nB ⁺	nB ⁻	N	

Indicatorii de risc individual:

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

$$\text{RIE} = p(\text{B+} | \text{FR+})$$

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

Indicatorii de risc individual:

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

$$\text{RIN} = p(B+ | FR-)$$

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

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.

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.

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.

Interpretarea riscului relativ

- $RR=1$, înseamnă: nu există factor de risc (factorul presupus nu poate fi incriminat în etiologia bolii luate în studiu).
- $RR>1$, înseamnă: factorul studiat reprezintă un risc pentru boală.
- $RR<1$ înseamnă: factorul studiat este protector.
- Recomandare metodologică:
 - Valorile RR cuprinse între 0,9 și 1,1 sunt foarte susceptibile la erori de studiu și nu este recomandabil să fie folosite în publicații fără verificarea riguroasă sau refacerea studiului

Indicatori pentru cuantificarea relației boală - factor de risc

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

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

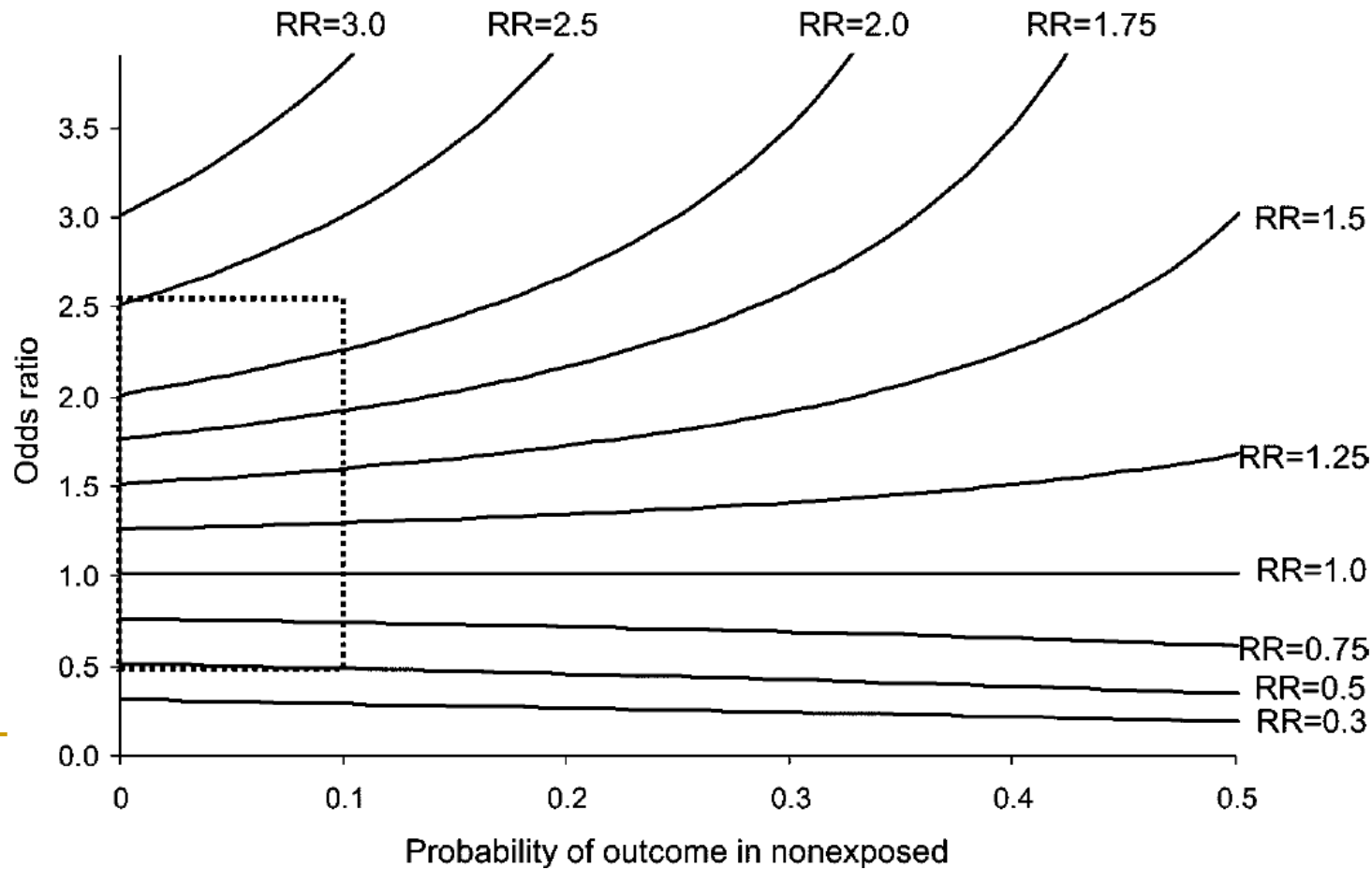
OR = Odds Ratio sau Rata șansei

Afecțiunea / FR	B+ Bolnavi	B- Sănătoși	Total
FR+	a	b	a+b
FR-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

- $\text{Șansa}_{\text{exp}} = \text{Odds}_{\text{exp}} = [a/(a+b)]/[b/(a+b)] = a/b$
- $\text{Șansa}_{\text{ne-exp}} = \text{Odds}_{\text{ne-exp}} = [c/(c+d)]/[d/(c+d)] = c/d$
- $\text{OR} = (a/b)/(c/d) = ad/bc$

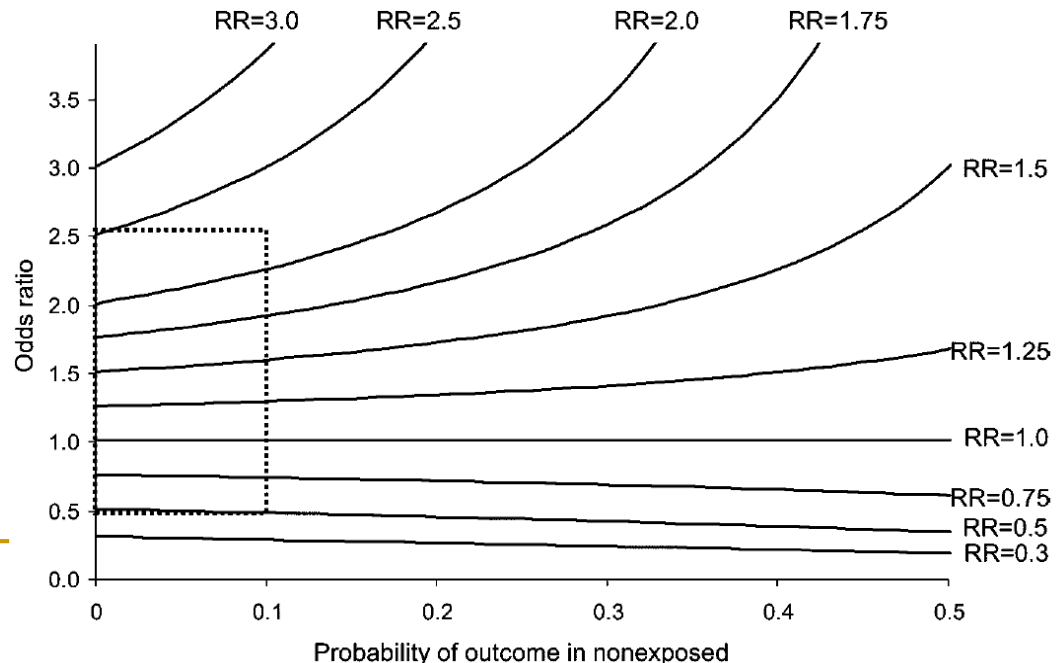
OR sau RR?

- $RR = OR / [(1 - Pr_o) + (Pr_o)(OR)]$ unde Pr_o este probabilitatea de apariție a fenomenului în grupul studiat
- RR este aproximativ egal cu OR dacă $Pr_o \ll 10\%$



OR sau RR?

- În cazul patologiilor rare OR este aproximarea destul de bună a RR; de aceea acest tip de culegere a datelor se utilizează predilect pentru studiul relației factor de risc – îmbolnăvire în patologia rară,
- în rest fiind de preferat culegerea datelor de tip eșantion reprezentativ sau expus – nonexpus (cohortă) și calcularea RR



- 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 preceadă 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 îndemnă 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 multipli 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:

Rata șansei = Odds Ratio (OR)

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

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

Statistica

Variabilă
calitativă

Tabel de
contingență

Test χ^2
Test χ^2 corectat
Test exact Fisher

Variabilă
calitativă

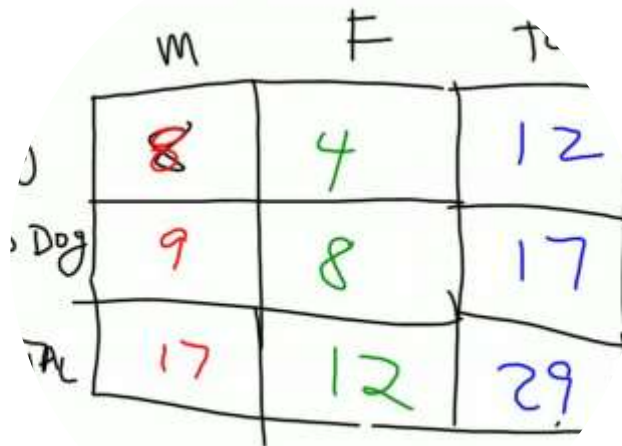
Testul Chi-pătrat

- Analiza frecvențelor pentru variabile măsurabile pe o scară nominală sau ordinală
- Test neparametric care verifică dacă distribuția observată diferă de cea așteptată (teoretică)

$$\chi^2 = \sum \frac{(O - E)^2}{E}$$

- O – frecvența observată și E – frecvența așteptată

Testul Chi pătrat



A hand-drawn contingency table with columns labeled 'M' (Male), 'F' (Female), and 'T' (Total) and rows labeled 'Dog' and 'Total'. The cells contain counts: Male Dog is 8, Female Dog is 4, Total Dog is 12; Male Total is 9, Female Total is 8, Total Total is 17. The counts are color-coded: red for Male, green for Female, and blue for Totals.

	M	F	T
Dog	8	4	12
Total	9	8	17

Toate valorile
mai mari ca 5

- Testul Chi-pătrat

O valoare
între 2 și 5

- Testul Chi-pătrat cu
corecția Yates

O valoare
mai mică ca 2

- Testul exact al lui
Fisher

Factori de risc

Esantion
reprezentativ

**RIE, RIN, RR, RA și FREE
Prevalenta**

Caz-
mortal

OR

Expus -
nonexpus

RIE, RIN, RR, RA și FREE

p

