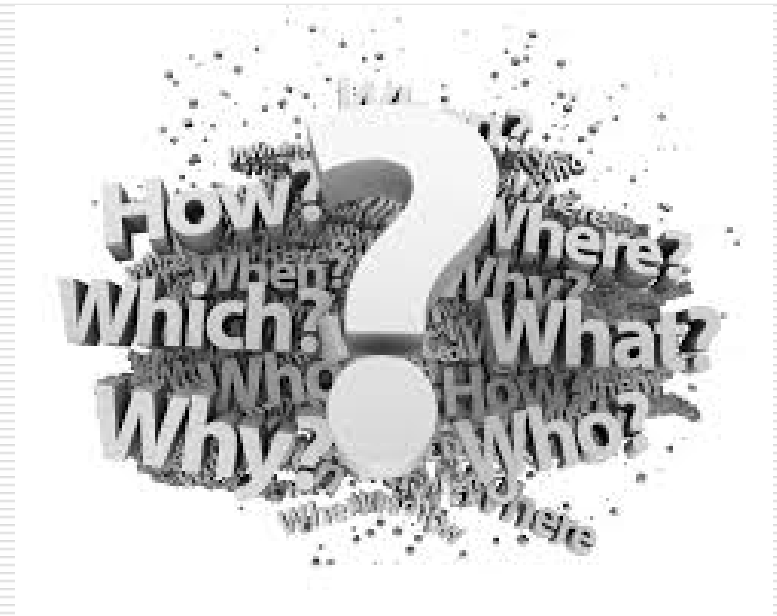


METODOLOGIA STUDIULUI

PROTOCOLUL DE STUDIU

Obiective

- ☐ Prezentarea principalelor tipuri de studii
- ☐ Prezentarea principalelor domenii ale cercetării clinice
- ☐ Structura unui studiu
- ☐ Protocolul de studiu
- ☐ Echipa de cercetare



TIPURI DE STUDII

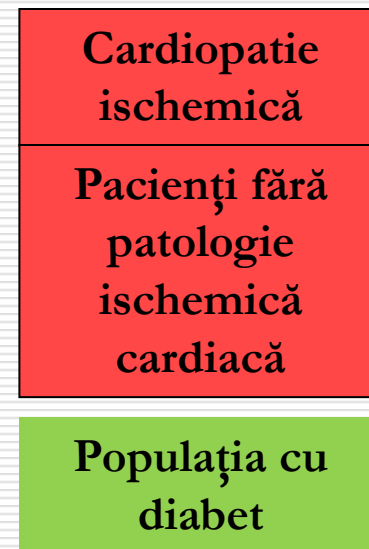
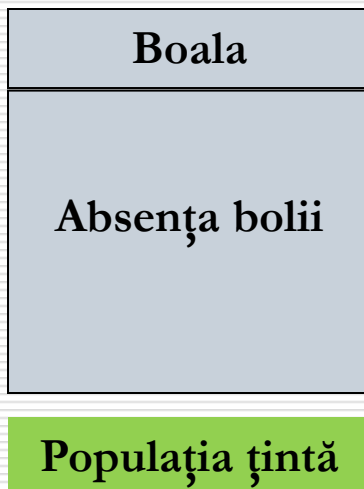
- ☐ Descriptive
 - ☐ Factori de risc
 - ☐ Semne diagnostice
 - ☐ Trialul clinic
 - ☐ Studii de supravietuire
 - ☐ Sinteze
 - ☐ Sinteze sistematice
 - ☐ Meta-analiza
-

STUDII DESCRIPTIVE

- ✗ Studiile descriptive nu trebuie privite numai ca și complement sau supliment al cercetărilor analitice.
 - ✗ Se pot folosi și pentru a genera ipoteze în ceea ce privește soluțiile unor probleme, ipoteze care ulterior pot fi testate prin metode cantitative bazate pe rezultatele studiului descriptive sau o combinație de metode descriptive și analitice.
-

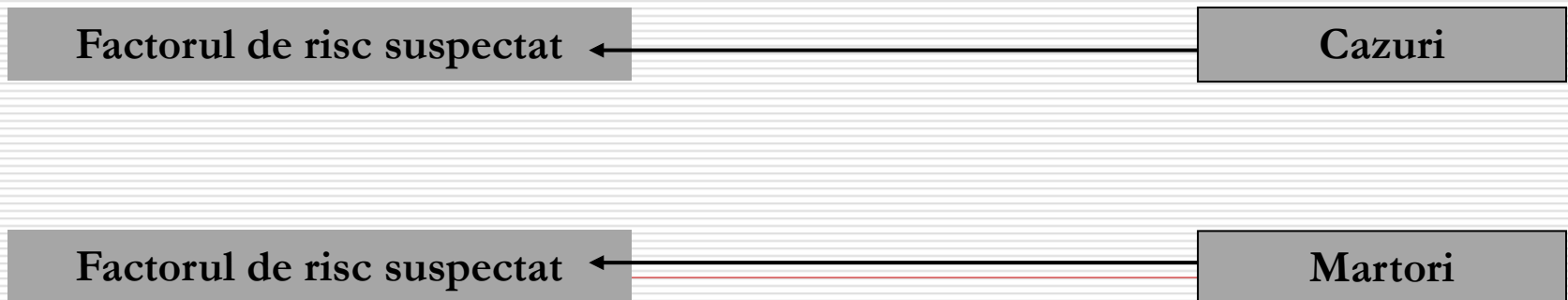
Studii de prevalență

- ✗ Studiu descriptiv
- ✗ Se determină prevalența unei boli la o populație.



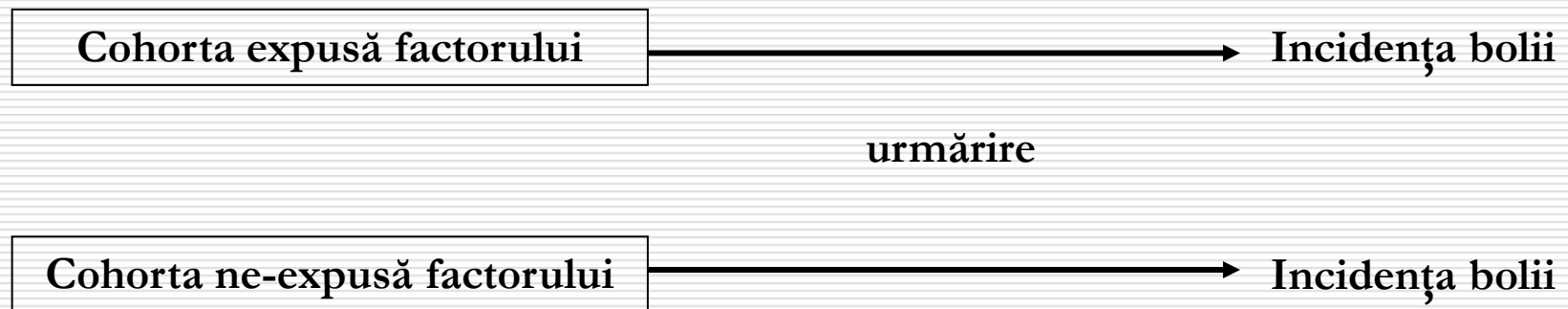
FR: Studii caz-martor

- ☐ Analitic
- ☐ Legătura dintre o boală și un FR
- ☐ Identificăm pacienții cu o anumită boală și studiem retrospectiv cazurile respective pentru a identifica expunerea la un posibil factor de risc



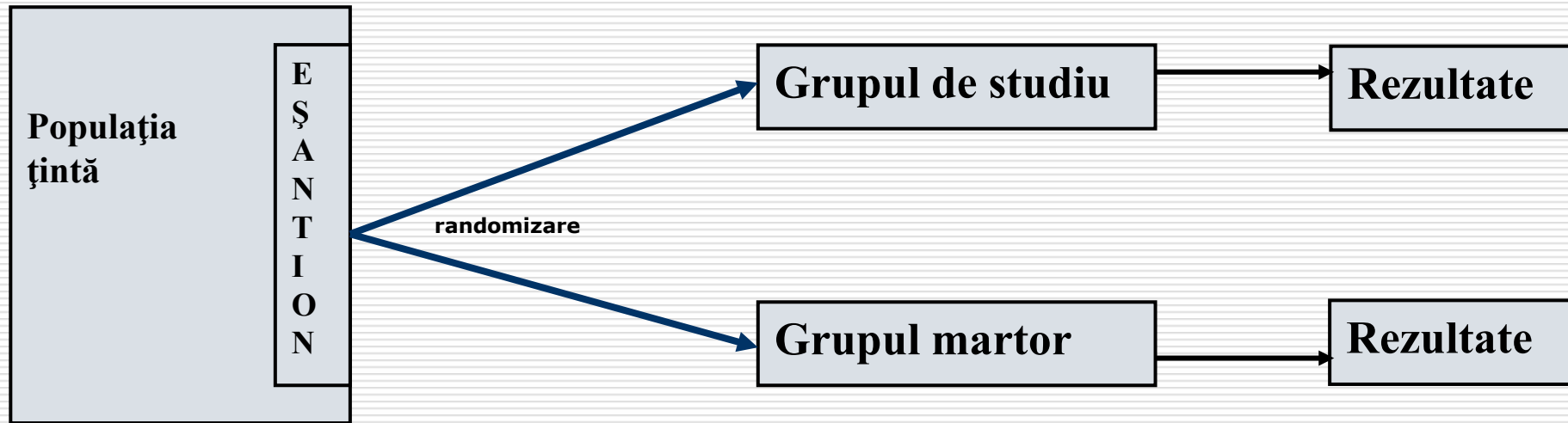
FR: Studii PROSPECTIVE EXPUS-NONEXPUS

- ☐ Analitic
- ☐ Asocierea dintre o cauză suspectă și o boală
- ☐ Studii observaționale
- ☐ Legătura dintre o cauză ipotetică și o boală
- ☐ Prospective/retrospective

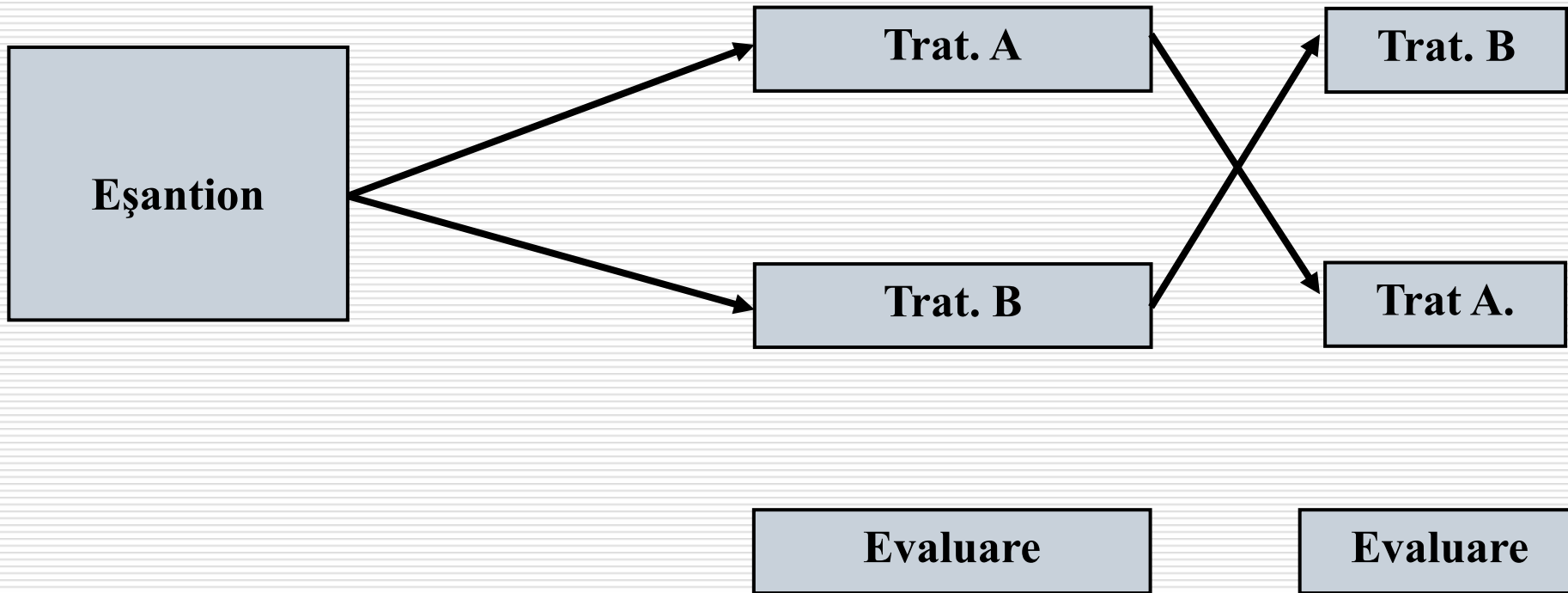


Trialul clinic randomizat și controlat

- Evaluare intervențiilor terapeutice



Trialuri încrucișate



Sinteze

Caracteristici	Sinteza tradițională	Sinteza sistematică
Strategia folosită la căutarea surselor primare	Limitată <u>de obicei</u> la o singură bază de date - MEDLINE	Strategie de căutare bine pusă la punct; include atât studiile publicate cât și studiile <u>nepublicate</u>
Descrierea explicită a strategiei de căutare	<u>Neinclusă</u>	Inclusă
Sustragerea datelor din sursa primară	Alegere subiectivă și întâmplătoare	Evaluare sistematică a calității tuturor articolelor identificate folosind criterii explicite
Analiza rezultatelor din sursele primare	Utilizarea de tehnici variate	Analiză sistematică folosind metode valide.

Meta-analiza

- Meta-analiza este o sumă matematică a mai multor rezultate ale studiilor primare, care toate au folosit metode similare iar obiectivele erau îndreptate spre a găsi răspuns la aceeași întrebare clinică.
- Rezultatele studiilor incluse în meta-analize sunt prezentate într-o formă standard: reprezentare de tip forest

Piramida STUDIILOR în MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI

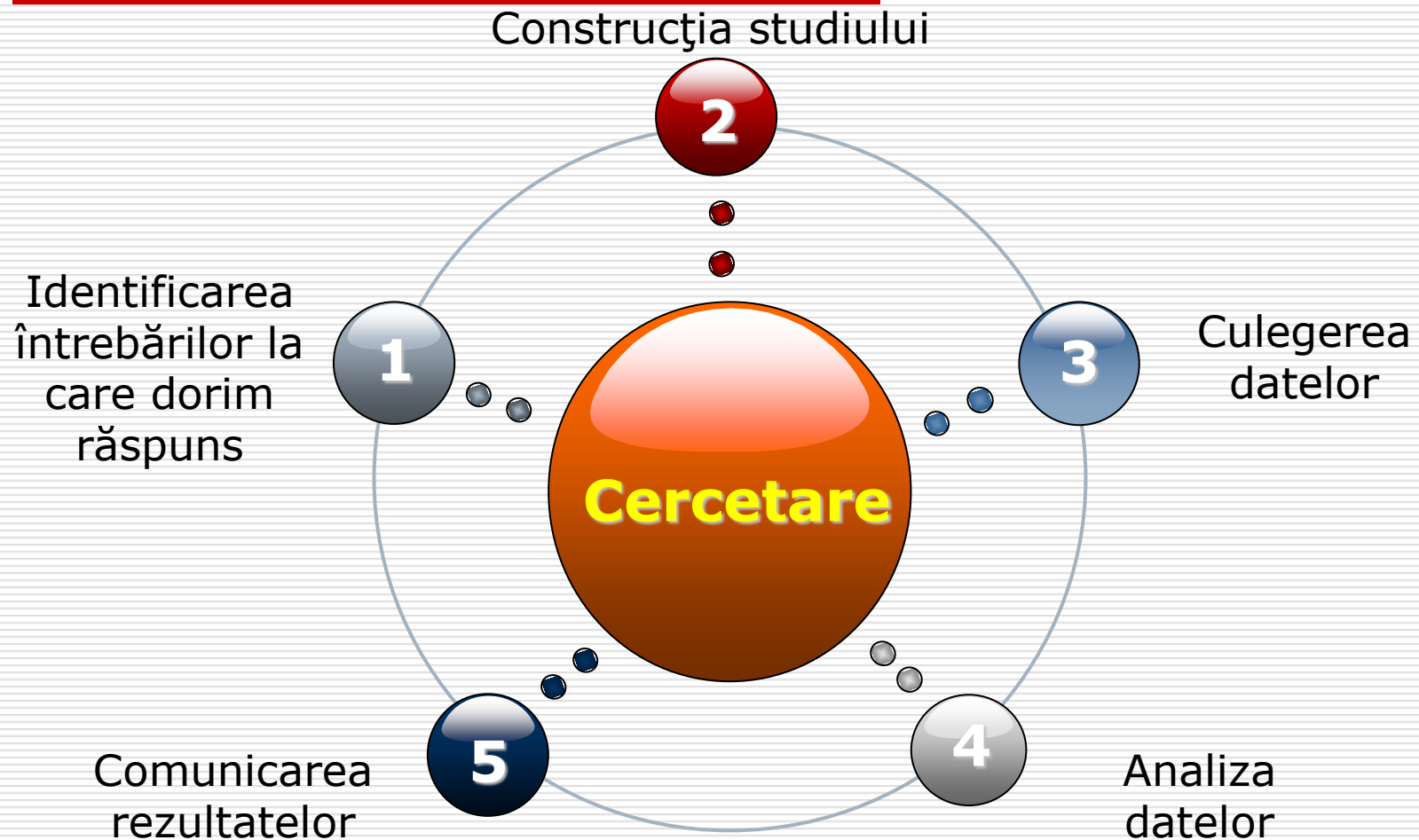
Observațional vs. Experimental
Descriptiv vs. Analitic



Etapele unui studiu

1. Pregătirea studiului
2. Elaborarea planului de studiu
3. Culegerea și prelucrarea datelor
4. Prezentarea primelor rezultate (rezultate preliminare)
5. Analiza și interpretarea rezultatelor
6. Redactarea studiului

DIAGRAMA CERCETARII



Pregătirea studiului

- Fondul problemei rezidă în formularea unei ipoteze științifice a temei de cercetat.
- Abordarea ei presupune o cunoaștere prealabilă a domeniului atât privind rezultatele așteptate cât și noțiunile controversate.
- În cadrul strict al specialității, documentarea bibliografică poate justifica relevanța temei propuse.

Pregătirea studiului

Ipoteza de studiu se formulează la începutul cercetării în urma observațiilor personale și a documentării prealabile.

Formularea **temei** de studiu, a **scopului** și **obiectivelor** sale; alegerea **tipului de studiu**.

Pregătirea studiului

Definirea **scopului** și **obiectivelor**:

- ☐ Obiectivul major:
 - Se studiază un fenomen nou de sănătate?
 - Se urmăresc factori cauzali în producerea unei îmbolnăviri?
 - Se evaluează un procedeu diagnostic?
 - Se evaluează un tratament?
 - ☐ Ce fel de rezultate dorim să obținem? (la ce nivel?)
 - ☐ Ce arie de interes prezintă rezultatele?
- ☐ Obiectivele secundare ale studiului. (Ce alte fenomene biologice vor mai fi studiate în cadrul aceluiași studiu, fără a altera realizarea obiectivului major?)

Stabilirea planului de studiu

- Se alege **tipul** studiului
 - Descriptiv sau analitic
 - Observațional sau experimental
- și **domeniul cercetării clinice**
 - Descrierea unui fenomen de sănătate
 - Punerea în evidență a unor factori de risc sau prognostici.
 - Evaluarea unui procedeu diagnostic sau al unei practici de îngrijire
 - Evaluarea unei abordări terapeutice

Planul de culegere a datelor

- Stabilirea **populației țintă** a studiului, reprezentând populația la care se aplică rezultatele cercetării (sau populația vizată pentru o anumită intervenție de exemplu vaccinare).
 - Este o eroare inadmisibilă pregătirea instrumentelor de culegere a datelor (chestionare, tabele, fișe de codificare, instrumente informatice), înaintea definirii clare a ipotezelor de studiu, obiectivelor și structurii studiului.

- Alegerea eșantionului de studiu
 - După cum s-a mai menționat, un studiu exhaustiv (cuprinzând toți subiecții populației țintă) este aproape nerealizabil.

Planul de culegere a datelor

- ☐ Alegerea **eșantionului** de studiu
 - Alegerea tipului de eșantion:
 - ☐ Simplu
 - ☐ Stratificat – crearea în cadrul populației luate în studiu al unor subansambluri (straturi) de exemplu: pe grupe de vârstă.
 - Alegerea modului de eșantionare implicând:
 - ☐ Stabilirea taliei eșantionului și a costului eșantionului
 - ☐ Rezolvarea problemelor de abandon (pierduți din vedere, nonrăspunzători)
 - ☐ Definirea criteriilor de incluziune și excluziune a subiecților care fac obiectul cercetării.

ALEGEREA EȘANTIONULUI

- ❑ Reprezentativitate (eșantionul comparabil din punct de vedere al caracteristicilor cu populația țintă la care se extrapolează rezultatele)
- ❑ Comparabilitate (dacă studiul se face pe două sau mai multe grupe, eșantionarea trebuie să realizeze grupuri comparabile). Acest deziderat se realizează adesea prin tragere la sorți (randomizare)
- ❑ Talia compatibilă cu obiectivul propus și tipul de studiu ales.

Populația cuprinsă în studiu:

Un caz, o serie de cazuri



Exhaustiv



Eșantionare



Caz sau serie de cazuri

☐ Avantaje:

- Descrierea unei situații neobișnuite
- Excelent pentru generarea de noi ipoteze medicale

☐ Dezavantaje:

- Reflectă fenomene de scurtă durată
- Cazuri selectate de investigator (posibilitate de eroare)
- Nu există termen de comparație (control)

Populația cuprinsă în studiu - Exhaustiv

- ☐ Toți subiecții populației țintă
- ☐ Imposibil de realizat pentru că:
 - costurile ar fi foarte ridicate iar durată studiului îndelungată - în studiile clinice
 - duce la alterarea întregii populații statistice - în studiile biologice
 - ☐ testarea eficienței unui vaccin
 - ☐ testarea eficienței unui produs

Populația de studiu

- Populația = mulțime de elemente care au anumite caractere comune
 - Oameni
 - Animale
 - Obiecte
- Ex.: studiem efectele unor tratamente asupra osteoartritei
 - Populația = toată populația din lume care prezintă osteoartrită

Populația cuprinsă în studiu → Eșantion

- Alegem din populația disponibilă un grup de subiecți → eșantionul
- Calitățile eșantionului:
 - reprezentativ prin talie și componență pentru populația țintă
 - rezultatele obținute pe eșantion pot fi extrapolate asupra întregii populații vizate prin metode ale statisticii inferențiale

Criterii de includere și excludere

□ Definirea criteriilor de includere în studiu: trebuie luate în considerare toate variațiile caracteristice populației:

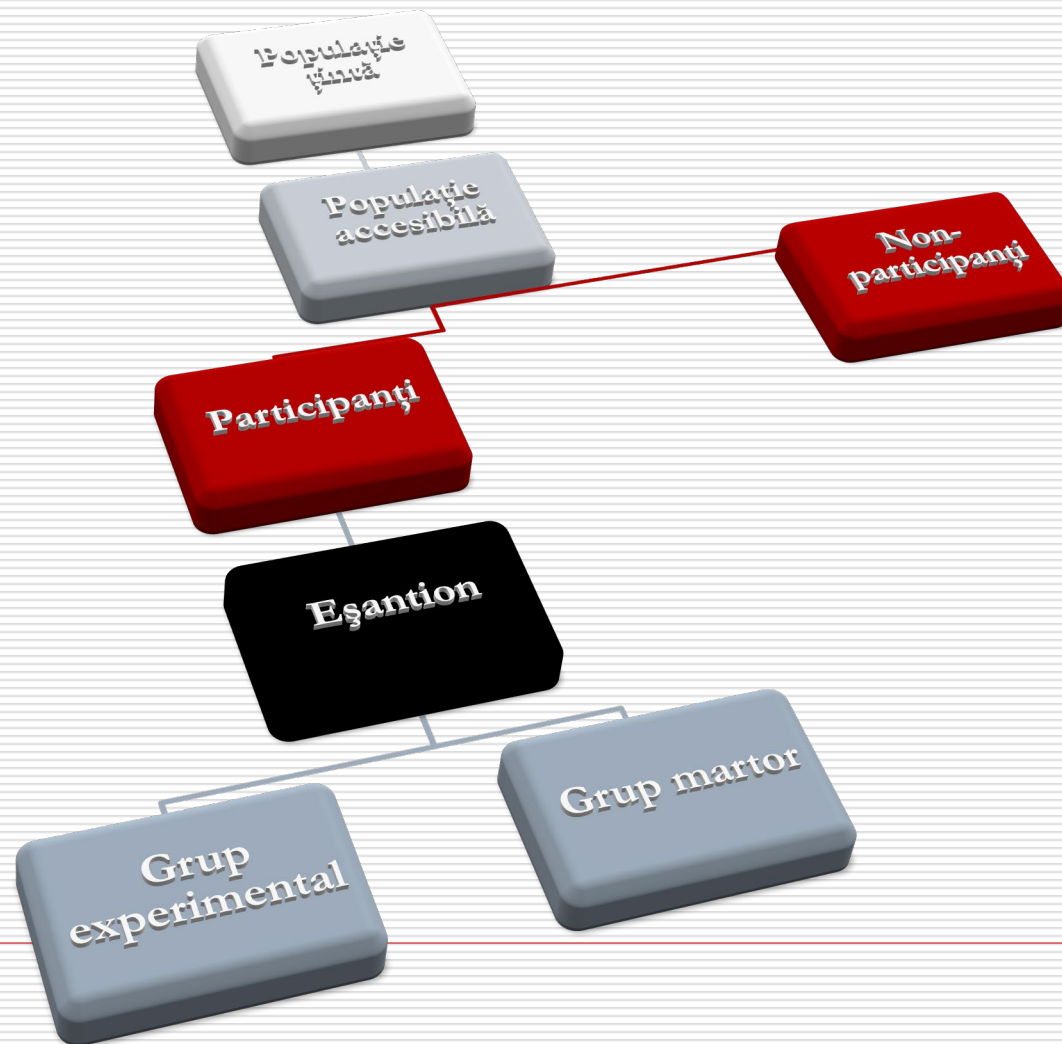
■ Clinice

■ Demografice

■ Factorii geografici

Importanța acestor factori în patologia de studiu

Selecția eșantionului



Etapele definirii eșantionului

□ Alegerea tipului de eșantionare:

1. Simplu randomizat
2. Sistematic
3. Stratificat
4. Cluster
5. Asignare aleatoare

□ Alegerea modului de eșantionare:

1. Talia eșantionului
2. Pierduți din studiu (pierduți din vedere, non-răspunzători)



Tipuri de eșantionare

1. Eșantion simplu randomizat:

- Extragerea la întâmplare a elementelor din populația de studiu (liste de numere aleatoare)
- Fiecare element are aceeași șansă de a fi inclus în eșantion

Tipuri de eşantionare

2. Eşantionare sistematică

- ❑ Selectăm pentru a fi inclus în eşantion tot al k-lea element

$$k = \frac{\text{talie_populatie}}{\text{talie_esantion}}$$

- ❑ Nu o folosim în cazul în care în structura de eşantionare ar putea să apară o periodicitate.



Tipuri de eșantionare

3. Eșantionare stratificată

- Populația este împărțită în grupuri omogene și mutual exclusive numite straturi → extragem aleator din straturi elementele eșantionului
- Populația poate fi stratificată ținând cont de oricare variabilă de studiu: vârstă, sex, antecedente, greutate etc.
- Straturile sunt reprezentate în eșantion în funcție de importanța lor în populație.

Tipuri de eșantionare

4. Eșantionare cluster

- Împărțim populația în clusteri
- Selectăm aleator o submulțime de clusteri
 - Evaluarea măsurilor de prevenire ale accidentului vascular cerebral în România → județe = clusteri → randomizare de clusteri
- Criterii geografice
- Studii epidemiologice



Tipuri de eșantionare

5. Asignare aleatoare

- Trialuri clinice randomizate (studii pentru compararea diferitelor tratamente)
 - atribuirea aleatoare a pacienților în grupul martor sau în cel care primesc tratamentul = randomizare
 - > pacienții din cele două grupe sunt similari singura diferență este de tratament

Tipuri de eșantionare

□ Eșantioane independente

- Prelevarea unuia nu depinde de prelevarea celui alt
- Nu au (neapărat) același număr de unități

□ Eșantioane dependente

- Eșantioane perechi (matched case-control)
- Au aceeași talie iar unitățile unui eșantion sunt în corespondență bijectivă cu unitățile celui alt

Tipuri de culegere a datelor

1. Tip eșantion reprezentativ
2. Tip expus – nonexpus
3. Tip “caz – martor”



Tipul de culegere a datelor

- Culegerea datelor de tip **eșantion reprezentativ**
 - permite măsurarea gradului de asociere între factorul de risc și boală
 - permite efectuarea celor mai multe tipuri de calcule
 - permite calcularea prevalenței bolii
 - permite calcularea frecvenței expunerii
 - în tabelul de contingență se pot diferenția 4 categorii de subiecți

Eșantion reprezentativ

- numărul total al subiecților luați în studiu = N

	B^+	B^-	
FR^+	a	b	ne^+
FR^-	c	d	ne^-
	nB^+	nB^-	N

Eșantion reprezentativ

☐ Limitele:

- dificultățile de urmărire a unui număr mare de subiecți
 - ☐ probleme de cost
 - ☐ riscul scăderii interesului subiecților pentru studiu
 - ☐ riscul numărului mare de pierduți din vedere.

Tipul de culegere a datelor

- Culegerea datelor de tip **expus-neexpus**
 - expunerea este factorul controlat iar boala factorul aleator
 - permite estimarea prevalenței bolii
 - criteriul principal de incluziune sau excluziune într-un grup sau altul este expunerea la factorul studiat
 - culegerea datelor se realizează prospectiv, începând dintr-un moment când boala nu se manifestă

Expus-nonexpus

- Numărul subiecților din cele două grupe poate fi **identic** sau **diferit**.

	B ⁺	B ⁻	
FR ⁺	a	b	ne ⁺ <small>~~~~~</small>
FR ⁻	c	d	ne ⁻ <small>~~~~~</small>
	-		

Expus-nonexpus

- Calculele statistice se pot efectua în componenta de deasupra și dedesubtul liniei îngroșate a tabelului de contingență.
- Se poate compara proporția de subiecți bolnavi dar **nu și frecvența expunerii.**

Expus-nonexpus

☐ Avantaj:

- posibilitatea alcătuirii de grupe mai mici de subiecți

☐ Dezavantaj:

- probleme de urmărire a subiecților

Tipul de culegere a datelor

- Culegerea datelor de tip **caz - martor**
 - boala devine factorul controlat iar expunerea factorul aleator
 - optimă pentru studiul bolilor rare
 - criteriul principal de incluziune sau excluziune într-un grup sau altul este prezenta bolii
 - culegerea datelor se realizează retrospectiv, în momentul când boala este deja cunoscută

caz-martor

- predefinirea a doua grupe de subiecți:
 - B+ = bolnavi = grupul caz
 - B- = indemni de boală = grupul martor
 - criteriul principal de incluziune sau excluziune într-un grup sau altul fiind prezența sau absența bolii

	B ⁺	B ⁻	
FR ⁺	a	b	
FR ⁻	c	d	
	<u>nB⁺</u>	<u>nB⁻</u>	

caz-martor

- ❑ Calcule și comparații se pot face numai între grupele prestabilite B+ și B-
- ❑ Pot fi comparate proporțiile celor expuși dar nu poate fi calculată frecvența bolii.
- ❑ modul de culegere “caz-martor” corespunde pentru studiul îmbolnăvirilor cu cazuri rare

caz-martor

□ Dezavantaje:

- pot să apară aprecieri subiective atât din partea celui care culege datele (experimentator) cât și a subiectului urmărit (bolnavul)
- apare riscul mare al erorilor sistematice de culegere

Pregătirea studiului

☐ Considerații practice:

- Mijloace financiare
- Stabilitatea și calitatea personalului și echipamentului pe întreaga durată a studiului
- Considerații etice.

Planul de culegere a datelor

- ☐ Definirea clară a variabilelor studiate
 - ☐ Stabilirea scalelor de măsură
 - ☐ Definirea mijloacelor de diagnostic și a criteriilor de normalitate
 - ☐ Definirea **tipului de culegere a datelor** în funcție de:
 - Tipul și obiectivele studiului
 - Modalitățile de alegere ale subiecților
 - Timpul disponibil
 - Resursele financiare și umane
 - Procedura folosită
 - Accesul la date.
 - ☐ Identificarea pe cât posibil a factorilor de eroare (confuzie, erori sistematice)
 - ☐ Definirea planului de analiză statistică
-

Stabilirea planului de analiză a datelor

- ✗ Definirea planului de analiză statistică a datelor și de calcul a indicatorilor specifici fiecărui tip de studiu. Trebuie acordată atenție la eventualul transfer al datelor pe suport informatic, care trebuie de fiecare dată validat.
- ✗ Alegerea pragului de risc

Pregătirea studiului

- Etapa de pregătire a studiului trebuie să se finalizeze în mod **obligatoriu** cu un **protocol scris**, care să cuprindă în detaliu elementele menționate anterior.
- Acesta va fi prezentat întregii echipe și unor eventual evaluatori externi, în această fază mai putându-se efectua ajustări sau completări.
- După validare, nici o modificare sau adăugare a protocolului nu mai este admisibilă.

Efectuarea propriu-zisă a studiului

- ☐ Culegerea și prelucrarea datelor
- ☐ Prezentarea primelor rezultate
- ☐ Analiza și interpretarea rezultatelor
 - Ipoteza a fost confirmată sau respinsă?
 - Analiza numerică a fost suficientă?
 - Care este semnificația rezultatelor?

Analiza și interpretarea rezultatelor

- Trebuie să existe o relație între obiectivele prestabilite, ipoteza propusă și modalitățile de analiză ale datelor. Trebuie evitată devierea spre date atractive, altele decât cele utile pentru atingerea obiectivului prestabilit.
- Se va ține cont de erorile sistematice, de pierduții din vedere sau nonrespondenți

Prezentarea rezultatelor și redactarea studiilor

- Prezentarea rezultatelor și redactarea studiilor începe cu **o nouă trecere în revistă a literaturii** recente pentru a evita pierderea din vedere a unor publicații “majore” pe parcursul studiului, care pot fi integrate în capitolul “Discuții”.
- Prezentarea rezultatelor se face prin **parametri statistici** pentru a permite raportarea lor la alte studii, precum și în vederea asigurării unei reproductibilități a rezultatelor.

-
- Discuția rezultatelor trebuie **complet diferențiată** de prezentarea acestora și va cuprinde:
- Interpretarea și confruntarea cu date din literatură.
 - Cum au fost influențate rezultatele de pierduții din vedere?
 - Pot fi extrapolate rezultatele obținute pe subiecții eșantionului la întreaga populație țintă?
 - În cazul respingerii ipotezei de lucru, pot fi propuse alte ipoteze (care evident vor trebui testate prin noi studii)?
 - Discutarea rolului eventualelor erori sistematice în rezultatele obținute

Cele mai uzuale lacune în prezentarea unei lucrări

- ☐ Lipsa rigorii în definirea criteriilor de incluziune și excluziune pentru constituirea eșantioanelor și definirea variabilelor
 - ☐ Omiterea identificării populației țintă
 - ☐ Omiterea descrierii riguroase a tehnicilor de măsurare
 - ☐ Prezentarea exhaustivă a datelor brute
 - ☐ Prezentarea rezultatelor numai în efective absolute și nu și procentual
 - ☐ Prezentarea procentajelor fără efective
 - ☐ Număr insuficient de parametri statistici descriptivi
 - ☐ Ignorarea validării instrumentelor de măsură
 - ☐ Omiterea analizei datelor aberante.
-

Echipa de cercetare



Formarea echipei de cercetare

☐ Când?

- Etapa de realizare a protocolului de cercetare

☐ Cine?

- Persoane care să participe activ la cercetare
- Experți în domeniul de cercetat
- Îndrumători

Formarea echipei de cercetare

☐ Câți?

- Domeniul de cercetat
- Tipul de studiu/ tipul de culegere a datelor
- Cercetări unicentrice vs. multicentrice

☐ De unde?

- Nu neapărat din instituția în care ne desfășurăm activitatea
 - Studii unidisciplinare versus multidisciplinare
-



geek and poke

**THE CONSULTANTS HANDBOOK PART 5:
WITH A DECENT PLAN YOU'RE IN A GOOD SHAPE**