

074.2
573



USMF "Nicolae Testemițanu"



Școala de Management în SP

Larisa SPINEI

**METODE DE CERCETARE
ȘI DE ANALIZĂ
A STĂRII DE SĂNĂTATE**



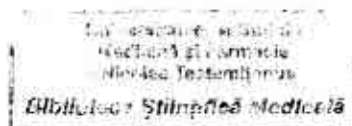
MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA
UNIVERSITATEA DE STAT DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE
„NICOLAE TESTEMIȚANU”

Școala de Management în Sănătate Publică

Larisa Spinei

**METODE DE CERCETARE
ȘI DE ANALIZĂ
A STĂRII DE SĂNĂTATE**

712466



SL2

Chișinău • 2012

CZU 614.2/4

S 73

Aprobat de Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății al Republicii Moldova
din 11 aprilie 2012, proces-verbal nr. 5

Autor:

Larisa Spinei, doctor habilitat în medicină, profesor universitar

Recenzenți:

Ciobanu Gheorghe, doctor habilitat în medicină, profesor universitar, Președintele Comisiei metodice de profil „Medicina socială și management” MS RM

Ciocanu Mihai, doctor habilitat în medicină, conferențiar universitar, Catedra medicina socială și management sanitar, USMF „Nicolae Testemițanu”

Machetare computerizată: *Natalia Dorogan*

Design copertă: *Veaceslav Popovschi*

Corector: *Svetlana Sârbu*

Lucrarea dată este elaborată în conformitate cu cerințele didactice actuale și în corespundere cu planul de studii și programa analitică la metodologia cercetării pentru magistrii Școlii de Management în Sănătate Publică.

Descrierea CIP a Camerei Naționale a Cărții

Spinei, Larisa.

Metode de cercetare și de analiză a stării de sănătate /
Larisa Spinei. – Ch. : S. n., 2012 (I. S. F.E.-P. „Tipografia Centrală”).
– 512 p.

Bibliogr.: p. 499-505 (83 tit.). – 200 ex.

ISBN 978-9975-53-163-4 .

ISBN 978-9975-53-163-4

CUPRINS

Partea I METODE EPIDEMIOLOGICE

Capitolul 1. INTRODUCERE ÎN EPIDEMIOLOGIE	7
1.1. Scurt istoric.....	7
1.2. Epidemiologie. Definiție, obiective, domenii de aplicare.....	19
1.3. Nivelurile cercetării epidemiologice.....	26
1.4. Metodele de cercetare utilizate în epidemiologie.....	27
1.5. Cauzalitatea în epidemiologie.....	29
1.6. Noțiunile de bază ale epidemiologiei.....	33
1.7. Compartimentele în epidemiologie.....	36
Capitolul 2. SUPRAVEGHERE ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ	42
2.1. Definiția supravegherii sănătății publice.....	43
2.2. Principiile supravegherii.....	45
2.3. Utilizările datelor de supraveghere.....	47
2.4. Sursele de date pentru supravegherea sănătății publice.....	50
2.5. Tipurile sistemelor de supraveghere.....	55
2.6. Componentele procesului de supraveghere.....	58
2.7. Evaluarea sistemelor de supraveghere.....	72
2.8. Descrierea fiecărui atribut al sistemului.....	74
Capitolul 3. NOȚIUNI GENERALE DESPRE STUDII EPIDEMIOLOGICE	86
3.1. Caracteristica generală a studiilor epidemiologice.....	86
3.2. Tabelul de contingență 2x2.....	96
Capitolul 4. IPOTEZA CERCETĂRII. PUTEREA ȘI VOLUMUL EȘANTIONULUI. TIPURI DE ERORI	100
4.1. Ipoteza cercetării.....	100
4.2. Puterea și volumul eșantionului.....	103
4.3. Tipuri de erori.....	116
Capitolul 5. STUDIILE DESCRIPTIVE	130
5.1. Caracteristica generală.....	130
5.2. Tipurile de studii descriptive.....	132

5.2.1. Raporturi de cazuri și serii de cazuri	133
5.2.2. Studiile descriptive de incidență	137
5.2.3. Studiile descriptive ale prevalenței (studii transversale).....	139
5.2.4. Studiile ecologice (de corelație)	140
5.3. Sursele și metodele de colectare a datelor pentru studiile descriptive	142
5.4. Determinarea volumului eșantionului pentru studiile descriptive	142
Capitolul 6. STUDIILE DE COHORTĂ	145
6.1. Caracteristica generală	145
6.2. Metodologia și metodele de colectare a datelor. Sursele populației luate în studii de urmărire	149
6.3. Măsurarea expunerii	154
6.4. Determinarea rezultatelor	155
6.5. Volumul eșantionului	158
6.6. Metode de analiză a datelor	160
6.7. Controlul factorilor de concluzie prin analiză	163
6.8. Avantajele și dezavantajele studiului de cohortă	164
Capitolul 7. STUDIILE CAZ-CONTROL	165
7.1. Caracteristica generală	165
7.2. Metodologia studiului caz-control	166
7.3. Metode de colectare a datelor și tipuri de erori	169
7.4. Volumul eșantionului	175
7.5. Metode de analiză a datelor	177
7.6. Avantajele și dezavantajele studiului caz-control	183
Capitolul 8. STUDIILE EXPERIMENTALE	184
8.1. Caracteristica generală	184
8.2. Tipuri de studii clinice randomizate	187
8.3. Tipuri de selecție	201
8.4. Volumul eșantionului	213
8.5. Considerații etice	213
8.6. Metode de analiză a datelor	216
8.7. Avantajele și dezavantajele studiilor clinice randomizate	224

Partea a II-a

METODE DE STUDIU ÎN DEMOGRAFIE ȘI MORBIDITATE

Capitolul 9. UTILIZAREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ȘI METODELOR EPIDEMIOLOGICE BAZATE PE DATE DEMOGRAFICE	226
9.1. Aspecte generale.....	226
9.2. Modalități de culegere a datelor și informațiilor în demografie..	227
9.3. Conceptele fundamentale ale demografiei.....	228
9.4. Măsurarea fenomenelor demografice.....	230
9.5. Statica populației.....	234
9.5.1. Numărul populației.....	234
9.5.2. Densitatea populației.....	238
9.5.3. Structura populației după mediul de reședință.....	240
9.5.4. Structura populației pe sexe.....	241
9.5.5. Structura populației pe grupe de vârstă.....	242
9.5.6. Structura populației în funcție de starea civilă.....	246
9.5.7. Repartiția populației în funcție de participarea la viața economică.....	247
9.5.8. Implicațiile staticii populației.....	249
9.6. Dinamica populației.....	252
9.6.1. Mișcarea naturală a populației.....	253
9.6.1.1. Măsurarea natalității și a fertilității.....	253
9.6.1.2. Măsurarea mortalității.....	260
9.6.1.3. Durata medie de speranță de viață la naștere.....	280
9.6.1.4. Sporul natural.....	281
9.6.2. Mișcarea mecanică (migratorică) a populației.....	281
Capitolul 10. UTILIZAREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ȘI METODELOR EPIDEMIOLOGICE BAZATE PE DATE DESPRE MORBIDITATEA POPULAȚIEI.....	282
10.1. Tipuri de morbiditate.....	282
10.2. Măsurarea morbidității observate.....	284
10.3. Incidența.....	287
10.4. Prevalența.....	295
10.5. Morbiditatea spitalizată.....	299
10.6. Morbiditatea individuală.....	300
10.7. Morbiditatea cu incapacitate de muncă.....	302

10.7.1. Principii de bază ale consiliilor medicale consultative.....	302
10.7.2. Reducerea vitalității temporare	305
10.7.2.1. Tipurile de concediu medical.....	306
10.7.2.2. Modul de păstrare, evidență și completare a certificatului	315
10.7.3. Reducerea permanentă a vitalității (invaliditatea).....	316
10.7.3.1. Ordinea de adresare la Consiliul de expertiză medicală a vitalității	316
10.7.3.2. Procedura de efectuare a expertizei medicale a vitalității	317
10.7.3.3. Criteriile de stabilire a invalidității.....	318
10.7.3.4. Cauzele invalidității	319
10.7.3.5. Termenele invalidității.....	321

Partea a III-a **MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI**

Capitolul 11. INTRODUCERE ÎN MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI	323
Capitolul 12. STUDII TERAPEUTICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR.....	335
Capitolul 13. REVIURILE SISTEMATICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR.....	350
Capitolul 14. STUDII DIAGNOSTICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR.....	361
Capitolul 15. STUDIILE DE PROGNOSTIC	393
Capitolul 16. ANALIZA DECIZIEI.....	403

Partea a IV-a

Glosar	420
Bibliografie selectivă	499
Index alfabetic al glosarului	506

Partea I

METODE EPIDEMIOLOGICE

CAPITOLUL 1

INTRODUCERE ÎN EPIDEMIOLOGIE

1.1. SCURT ISTORIC

Primele elemente de epidemiologie le putem găsi în Biblie și în lucrările lui Hippocrates. Începuturile epidemiologiei își au originea în timpurile străvechi, reieșind din necesitățile combaterii bolilor transmisibile.

Monumentele istorice mărturisesc că, în cele mai vechi timpuri, societatea umană a avut de suferit de boli contagioase, care luau deseori dimensiunile unor dezastre devastatoare. Lepra, variola, pesta sunt menționate în monumente literare antice, cum ar fi papirusurile egiptene, Vedda indiană, Biblia, legile lui Mannu în India, în literatura chineză antică, „Iliada” și „Odiseea” lui Homer, scrierile lui Hippocrates, Tucidide etc.

În dezvoltarea epidemiologiei ca știință sunt descrise câteva perioade. Pentru prima perioadă, care poartă denumirea de „**prehippocratică**”, sunt caracteristice observarea fenomenelor din natură, încercările de stabilire a cauzalității în anumite boli și explicații empirice. A doua perioadă se numește „**hippocratică**” (î.e.n. 460-377), care este caracterizată prin observare, descriere, comparare și relații de cauzalitate (aer, apă, sol, alimente). Apar primele lucrări ale lui Hippocrates „Despre epidemii”, „Despre aer, ape și localități”. Hippocrates afirmă în „Aforisme” și în „Miasme, ape, lacuri” că apariția îmbolnăvirilor este influențată de factori care aparțin mediului de viață al colectivităților umane.

Următoarea perioadă în dezvoltarea epidemiologiei se numește „**prepasteuriană**” (sec. XVII-XVIII). Această perioadă se caracterizează

prin răspândirea înaltă a variolei (mln. de decese). Încă în secolul X în Asia au fost făcute primele încercări de prevenire a bolilor infecțioase. În India, Asia, China, Europa se practica inocularea agentului patogen și izolarea bolnavilor de cei sănătoși.

John Graunt pune în evidență legități ale populației și fenomenelor demografice și face primele înregistrări și raportări ale datelor legate de patologia umană, care pot contribui la studiul bolilor. J.Graunt a efectuat prima analiză a datelor de mortalitate în Londra (a.1662) și a pus bazele aplicării statisticii în medicină, fapt pentru care este considerat fondatorul biostatisticii.



John Graunt (1629-1674)

Jeims Lind reușește să demonstreze, prin metode epidemiologice, în anii 1747-1753, că scorbutul nu este o maladie transmisibilă, ci una carentială.

O altă persoană remarcabilă este Edward Jenner, care a pus începutul erei vaccinale (a.1796).

Următoarea perioadă se numește „pasteuriană” (sec. XVIII-XIX). În anul 1850, în Londra, a avut loc Conferința Internațională a Societății de Epidemiologie. Începând cu anul 1870 și anii următori, un impact pozitiv asupra dezvoltării epidemiologiei au avut cercetările lui Pasteur, Koch, Roux, Yersin, Calmette, Ramon etc.

Prima aplicație a epidemiologiei în Sănătatea publică este reprezentată în lucrarea lui Frank despre fundamentarea politicii de sănătate din Imperiul Habsburgic (sec. XVIII).

Numai la mijlocul sec. XIX s-a înregistrat reluarea amplă a ideii lui Hippocrates, caracterizată prin determinări ale distribuției îmbolnăvirilor în anumite grupuri de populație umană. Studiile lui John Snow asupra epidemiei de holeră din Londra în perioada anilor 1852-1853 au

demonstrat corelarea riscului de holeră cu consumul de apă improprie (tabelul 1.1, 1.2). Cercetările lui Snow marchează începuturile epidemiologiei moderne și ele au certificat necesitatea implicării studiilor fizice, chimice, biologice, sociologice și politice în epidemiologie.

Numai la mijlocul sec. XIX s-a înregistrat reluarea amplă a ideii lui Hippocrates, caracterizată prin determinări ale distribuției îmbolnăvirilor în anumite grupuri de populație umană. Studiile lui John Snow asupra epidemiei de holeră din Londra în perioada anilor 1852–1853 au demonstrat corelarea riscului de holeră cu consumul de apă improprie. Cercetările lui Snow marchează începuturile epidemiologiei moderne și ele au certificat necesitatea implicării studiilor fizice, chimice, biologice, sociologice și politice în epidemiologie.

Fondatorul epidemiologiei aplicate se consideră John Snow (1813–1858).

Caracteristicile de bază ale epidemiologiei sunt: practică, orientată către acțiune, relevantă; furnizează date pentru luarea deciziei; concentrată pe prevenție și intervenție.

Deși gândirea epidemiologică poate fi găsită încă pe timpurile lui Hippocrates (400 î.Ch.), apoi la Graunt (1662), Farr, Snow (ambii în mijlocul aa.1800), aceasta disciplină a început să se dezvolte mai intensiv după cel de-al Doilea Război Mondial.

Hippocrates (în jurul 400 î.Ch.) a încercat să explice apariția bolilor din punctul de vedere al rațiunii ca opusul unui punct de vedere supranatural. În lucrarea sa „Despre Aer, Ape și Localități”, Hippocrates sugerează că factorii de mediu și cei ce țin de organism, cum ar fi comportamentul, pot influența dezvoltarea bolilor.



John Snow (1813-1858)

Un alt contributor pentru dezvoltarea epidemiologiei a fost John Graunt, care în a. 1662 a publicat analiza datelor de mortalitate. Aceasta a fost prima încercare de a descrie tendințele în înregistrarea nașterilor, deceselor și îmbolnăvirilor în funcție de sex, vârstă (rate înalte ale mortalității infantile), mediu (urban-rural) și variații sezoniere. Cu părere de rău, lucrările lui Graunt au rămas fără continuare până la mijlocul a.1800, când William Farr a început să sistematizeze și să analizeze în mod sistematic statisticile de mortalitate ale Marii Britanii. Farr este considerat tatăl statisticilor vitale moderne, dezvoltând mai multe tehnici practice utilizate în prezent în statisticile vitale și clasificarea maladiilor. El a extins analiza epidemiologică a datelor de mortalitate și morbiditate introducând astfel de factori ca efectul statutului marital, ocupație și altitudine. El, de asemenea, a dezvoltat mai multe concepte și tehnici epidemiologice utilizate până în prezent.

Între timp, anesteziologul englez John Snow a realizat o serie de investigații în Londra, care l-au adus titlul de „**tatăl epidemiologiei aplicative**”. Cu douăzeci de ani înainte de dezvoltarea microscopului, Snow a realizat o serie de cercetări asupra erupției de holeră în vederea stabilirii cauzei bolii și prevenirii apariției cazurilor noi. Deoarece activitatea sa reprezintă un exemplu clasic de evoluție a gândirii epidemiologice de la epidemiologie descriptivă la generarea ipotezei, testarea ipotezei și aplicarea în practică vom descrie acest efort detaliat.

Snow și-a realizat studiul său clasic în a. 1854, când o epidemie de holeră a izbucnit în Golden Square a Londrei. El și-a început cercetarea prin determinarea locului de trai și de lucru al persoanelor cu holeră. Apoi, el a marcat pe harta Londrei distribuția acestor cazuri (harto grama).

Deoarece Snow credea că apa era o sursă de infectare cu holeră, el a marcat pe hartă și dislocarea pompelor de apă, apoi a încercat să stabilească relația dintre distribuția cazurilor de holeră și dislocarea pompelor de apă. El a remarcat că cele mai multe cazuri de holeră s-au înregistrat în jurul pompei (Broad Street pump) și a presupus că pompa respectivă era sursa infecției. Chestionând rezidenții ariei cer-

cetate, Snow a descoperit că aproape toți foloseau aceeași sursă de apă – Broad Street pump. Totuși, el realiza că era prea devreme de a concluziona că pompa respectivă de apă era sursa infecției, deoarece la două blocuri de la pompă nu era înregistrat niciun caz de holeră. Probabil, nimeni nu trăia în regiunea aceea sau rezidenții regiunii respective erau cumva protejați.

În urma cercetărilor efectuate, Snow a constatat că în regiunea respectivă era dislocată o uzină de bere și că pe teritoriul uzinei se afla o fântână adâncă, care era folosită și de locuitorii zonei adiacente. Accesul la apa necontaminată, care provenea din fântâna respectivă, constituia factorul proiectiv împotriva holerei.

Pentru a confirma că Broad Street pump era sursa epidemiei, Snow a colectat date despre sursa de apă pentru persoanele care au dezvoltat holeră. Consumul apei din pompa de pe Broad Street era unicul factor comun printre pacienții cu holeră. Conform legendei, Snow a furat mânerul de la pompa respectivă și a prevenit apariția cazurilor noi de infecție.

O a doua contribuție majoră a lui Snow a fost reprezentată de o altă cercetare a aceleiași erupții de holeră în Londra. În 1849, în timpul epidemiei de holeră în Londra, Snow a remarcat că ratele cele mai înalte ale mortalității au fost înregistrate printre cei care consumau apă adusă de două companii: Lambeth și Southwark and Vauxhall. Pe atunci, ambele companii foloseau apa din Tamisa, din porțiunea râului care se afla mai jos de Londra. Mai târziu, în 1852, compania Lambeth și-a schimbat dislocarea în partea superioară a râului Tamisa (înainte de intrare în oraș) care nu era poluat de sistemele de canalizare a Londrei. La un nou episod de holeră în Londra în 1853, Snow a realizat că reolocarea companiei Lambeth în partea superioară a râului i-ar permite să compare regiunile care se alimentau din diferite porțiuni ale râului Tamisa – până la intrare în oraș și după ieșire din oraș. În urma comparațiilor realizate, Snow a stabilit că frecvența deceselor era de 5 ori mai mare în regiunile deservite de compania Southwark and Vauxhall decât în cele deservite de compania Lambeth. Aceste date au confirmat

ipoteza lui Snow că apa consumată din Tamisa după ieșirea din oraș reprezintă sursa de contaminare cu holeră.

Prin urmare, cel de-al doilea studiu a confirmat ipoteza lui Snow și a demonstrat secvența necesară de acțiuni care este utilizată și în prezent pentru investigarea erupțiilor epidemice. În baza descrierii cazurilor de holeră în funcție de timp, loc și caracteristici personale, Snow a dezvoltat o ipoteză. Această ipoteză a fost ulterior testată într-un studiu riguros planificat cu utilizarea a două grupe de comparație. Apoi, odată cu schimbarea sursei de apă de către compania Lambeth, el a încercat să evite sursele de contaminare. Astfel, în absența la ora cercetării a cunoștințelor despre microorganisme, Snow a demonstrat prin studii epidemiologice că apa poate servi ca sursă de infecție și că informația epidemiologică poate fi utilizată pentru luarea deciziilor de sănătate publică.

La mijlocul și sfârșitul a. 1800, mulți cercetători și practicieni din Europa și Statele Unite au început să aplice metode epidemiologice pentru studierea apariției maladiilor. În perioada respectivă, accentul se punea pe bolile infecțioase acute. În a. 1900, epidemiologii au extins metodele lor și asupra maladiilor non-infecțioase. Perioada de după cel de-al Doilea Război Mondial se caracterizează printr-o explozie în dezvoltarea metodelor de cercetare și susținerea teoretică, precum și prin aplicarea în practică a epidemiologiei pentru diferite probleme de sănătate, comportamente, cunoștințe și atitudini. Studiile realizate de Doll și Hill (13), care au stabilit relația dintre fumat și cancerul pulmonar, și studiul asupra bolilor cardiovasculare la locuitorii orașului Framingham (Massachusetts), constituie două exemple clasice în perioada de după cel de-al Doilea Război Mondial, de aplicare a metodelor epidemiologice la bolile cronice. În sfârșit, în perioada anilor 1960-1970, lucrătorii medicali au aplicat metode epidemiologice pentru eradicarea variolei un succes de proporții fără precedent al epidemiologiei aplicate.

Abordarea epidemiologică. Ca un reporter, epidemiologul determină Ce, Când, Unde, Cine și De ce. Cu toate acestea, epidemiologul prezintă aceste concepte dintr-un punct diferit de vedere, și anume prin

prisma definiției de caz, caracteristicilor temporale, caracteristicilor spațiale, caracteristicilor personale și analizei cauzelor.

Definiția de caz. Este un set de criterii standard, care permit confirmarea unui diagnostic sau stabilirea faptului dacă o persoană are o boală anumită ori o stare de sănătate. Prin utilizarea definițiilor standard de caz se asigură că toate cazurile sunt diagnosticate în același mod, independent de faptul când și unde sau cine a identificat boala. Prin urmare, se poate compara numărul de boli înregistrate într-o anumită perioadă de timp într-o comunitate cu numărul de boli înregistrate în aceeași perioadă de timp într-o altă comunitate (exemplu: poliomielita, rujeola etc.). Aplicând definiția standard de caz, putem fi siguri că diferențele înregistrate în nivelul morbidității sunt niște diferențe reale și nu se datorează practicilor diferite de diagnosticare. O definiție de caz conține criterii clinice și uneori anumite caracteristici legate de timp, loc și persoană. Criteriile clinice, de obicei, includ testele de laborator, dacă este aplicabil, niște combinații de simptome (acuzele subiective), semne (rezultatul examinării obiective) și altele. O definiție de caz poate avea mai multe seturi de criterii, în funcție de cât de sigur este diagnosticul. De exemplu, în timpul erupției de rujeolă, persoana cu erupții poate fi considerată ca fiind suspectă pentru dezvoltarea rujeolei, probabilă sau confirmată la rujeolă, în funcție de alte semne adăugătoare prezente. În aceste situații persoana este temporar clasificată ca suspectă la rujeolă sau având un diagnostic probabil până la confirmarea de laborator a cazului. Având rezultatele de laborator, cazurile sunt reorganizate (sau reclassificate) în două grupuri: caz confirmat și non-bolnav. În timpul unor erupții de masă declanșate de agenți patogeni bine cunoscuți, cazurile pot fi în permanență clasificate ca suspecte și probabile, pentru că deseori nu este necesar sau este foarte costisitor de a realiza diagnosticul de laborator (în cazul variolei). Totodată, definițiile de caz nu trebuie să conțină doar rezultatele de laborator, deoarece uneori microorganismele pot fi prezente și fără a cauza boala.

Definițiile de caz pot varia în funcție de scopul stabilit. De exemplu, managerii serviciilor de sănătate trebuie să fie informați cât mai urgent

despre numărul de persoane cu simptome de pestă sau botulism alimentar pentru a planifica o serie de acțiuni în acest domeniu. Pentru astfel de situații rare, dar foarte severe, unde este necesar de a identifica toate cazurile posibile, poate fi utilizată o definiție de caz mai largă/cuprinzătoare. Pe de altă parte, cercetând cauzele erupțiilor, trebuie să fim siguri că toate persoanele incluse în cercetare au dezvoltat boala. În aceste cazuri se aplică definiții „stricte” de caz. De exemplu, este mult mai ușor de a identifica sursa de infecție cu *Salmonella*, dacă în cercetare sunt incluse doar persoanele cu diagnosticul confirmat, fiindcă diareea poate fi cauzată și de alți factori (nu doar de *Salmonella*).

Contemporanul lui I. Snow, W.Farr, a realizat prima clasificare a bolilor (1885).

Tabelul 1.1.

Cazurile de decese de holeră, descrise de John Snow, 1853/54

Compania de apă	Populația 1851	Decese holeră	Decese / 100.000 cazuri
Southwark & Vauxhall	167.654	192	114
Ambele	301.149	182	60
Lambeth	14.362	0	0

Tabelul 1.2.

Cazurile de îmbolnăvire și decese de holeră, descrise de John Snow, 1853/54

Compania de apă	Nr. de cazuri	Decese holeră	Decese / 100.000 cazuri
Southwark & Vauxhall	40.046	1263	315
Lambeth	26.107	98	37
Restul Londrei	256.423	1422	59



Fig. 1.1. Distribuția cazurilor de holeră în zona Golden Square a Londrei, august-septembrie 1854.

Următoarea perioadă este caracterizată prin „modernizarea epidemiologiei” cu numeroase descoperiri științifice. Această perioadă încă poartă denumirea de „frostiană” în cinstea W.H. Frost, profesor de epidemiologie la Universitatea „John Hopkins”, care a descris în anul 1928 modele mecanice și matematice de transmitere a agenților patogeni în populație.

J. Goldberger evidențiază asocierea dintre pelagră și consumul de făină de porumb, în timp ce această boală era suspectată de a avea origine infecțioasă (1914).

Etapa „**preindustrială**” se caracterizează prin dezvoltarea cercetărilor descriptive și analitice, care au stabilit relația de cauzalitate. Savanții se preocupau cu descrierea epidemiilor și pandemiilor (holera, variola, pesta, gripa, lepra ș.a.). Au fost descrise măsuri de prevenție și combatere (depistare, izolare), precum și efectuate primele experimente de laborator (vaccinuri, substanțe decontaminante).

Epidemiologia este o știință complexă: pe larg sunt utilizate observația, descrierea, analiza, experimentul (laborator, populațional: vaccinuri, seruri, decontaminanți).

Etapa „**revoluției tehnico-științifice**” (a doua jumătate a sec. XIX–sec. XX)

În epoca modernă accentul primordial este pus pe epidemiologia și profilaxia bolilor non-infecțioase. În a. 1950, studiile realizate de Doll și Hill au stabilit relația dintre fumat și cancerul pulmonar și studiul asupra bolilor cardiovasculare la locuitori din or. Framingham (Massachusetts). Cercetarea influenței dietei și fumatului asupra morbidității bolilor cardiovasculare, precum și a fumatului asupra cancerului pulmonar s-au soldat cu depistarea factorilor de risc de dezvoltare a acestor maladii cronice. Aceste studii au marcat și începuturile epidemiologiei bolilor cronice.

În 1953, Moris a scos în evidență legătura dintre afecțiunile coronariene și profesiile cu caracter activ (munci fizice), și cele cu caracter sedentar. Trăsătura distinctivă a epidemiologiei bolilor cronice (nontransmisibile) față de epidemiologia bolilor transmisibile este aceea că ea caută să stabilească factorii de risc, care nu sunt în mod obligatoriu factori cauzali, ci sunt oricare din factorii care au intervenit, determinând sau favorizând îmbolnăvirea. În 1958, Lee stabilește și demonstrează asociația dintre hipertensiunea arterială și funcțiile de conducere. În anul 1977 OMS a declarat eradicarea variolei.

Este caracteristică dezvoltarea informatizării, biotehnologiilor etc. În sec. XX epidemiologii și-au extins metodele și asupra maladiilor non-infecțioase. Apare noțiunea de boli „ale civilizației”, este dovedit riscul generat de stilul de viață pentru așa maladii cum sunt bolile cardiovasculare, diabetul, cancerul, bolile mentale etc.

SINTEZA MOMENTELOR IMPORTANTE ÎN EVOLUȚIA EPIDEMIOLOGIEI

Hippocrates (500 î.Ch.): apariția bolii poate fi determinată de factorii mediului extern, dar și de cei individuali.

John Graunt (1662): primele înregistrări și raportări ale datelor de patologie umană care pot contribui la studiul bolilor („*La nature et les observations politiques concernant les registres mortuaires*”).

William Farr (1839): definirea populației expuse la risc; alegerea unor grupuri de comparare; primele asocieri cauzale care pot contribui la studiul bolilor umane.

John Snow (1849): enunțarea ipotezelor și verificarea analitică a relațiilor dintre variabile.

Trebuie de menționat că de la descoperirile lui Hippocrates până la J.Graunt au trecut 2000 de ani; de la J.Graunt până la W.Farr – 200 de ani, iar de la W.Farr până la J.Snow – 10 ani.

În epidemiologia bolilor noncontagioase nu vorbim de „cauze”, dar de factori de risc. Această noțiune este mult mai largă, ea înglobează, pe lângă factorii cauzali, și alți factori care contribuie la producerea îmbolnăvirii (tabelul 1.3).

Factorii de risc sunt acei factori de mediu care influențează negativ starea de sănătate. Prin noțiunea de risc se subînțelege totalitatea condițiilor sau circumstanțelor de ordin medical ori de altă natură, care ar putea prezenta un pericol pentru sănătate și care situează individul sau grupul uman asupra căruia acționează într-o poziție de inferioritate față de alți indivizi sau alte colectivități identice.

Există factori de mediu care influențează pozitiv starea de sănătate (pot determina o dezvoltare fizică mai bună, pot să scadă frecvența im-

712466

bolnăvirilor, să mărească speranța de supraviețuire), fiind numiți în epidemiologie „factori de protecție”. Există și o altă categorie de factori, a treia, așa-numiții factori indiferenți, care nu au nicio acțiune asupra stării de sănătate.

Tabelul 1.3.

Legătura dintre factorii de risc și unele boli noncontagioase

CORELAȚIA: BOLI - FACTORI DE RISC							
Factorii de risc	Boala coronariană	Boala cerebro-vasculară	Cancer	BROC	Diabet	Ciroză	Malformații
Tutun	X	x	X	x	x		x
Alcool			X			x	x
Colesterol	X	x	X		x		
Hipertensiune	X	x			x		
Alimentație	X	x	X		x	x	x
Obezitate	X	x	X	x	x		
Sedentarism	X	x		x	x		
Stres	X		X		x		
Medicamente			X		x	x	x
Profesie	X	x	X	x	x	x	x
Mediu	X		X	x	x		x
Societate	X	x	X	x	x	x	x

1.2. EPIDEMIOLOGIE.

DEFINIȚIE, OBIECTIVE, DOMENII DE APLICARE

Cuvântul *epidemiologie* provine de la cuvintele grecești *epi*, ceea ce în traducere înseamnă *despre, demos – popor, populație și logos – studiu, știință*. Prin urmare, epidemiologia este știința care studiază procesele la nivel populațional.

Prezumțiile fundamentale ale epidemiologiei sunt:

- bolile nu apar din întâmplare;
- bolile sunt cauzate de factori care pot fi preveniți.

Definiția epidemiologiei a fost dată de savantul J.Last. În literatura de specialitate sunt prezentate două definiții.

Prima definiție: „**Epidemiologia** este studiul distribuției determinanților stărilor și evenimentelor legate de sănătate în anumite populații, precum și aplicarea rezultatelor studiului în controlul problemelor de sănătate„(J. Last, 1983).

A doua definiție: „**Epidemiologia** este știința medicală, care se ocupă cu studiul distribuției și determinanților stărilor sau evenimentelor legate de sănătate în anumite populații, cu aplicarea rezultatelor acestui studiu în controlul problemelor de sănătate”(J. Last, 1988).

Cuvintele-cheie din a doua definiție urmează a fi descrise mai detaliat.

„**Studiul**” se referă la aceea, că epidemiologia este o disciplină științifică, uneori denumită „**disciplină de bază a sănătății publice**”, și are la bază multiple metode de cercetare științifică.

„**Distribuția**”: epidemiologia se preocupă de **frecvența și tendința/modelul** (patern) evenimentelor de sănătate în populație. **Frecvența** se referă la rata și riscul maladiei în populație. Modelul se referă la înregistrarea evenimentelor de sănătate în funcție de timp, spațiu și persoană. Caracteristicile de timp se referă la înregistrările anuale, sezoniere, pe parcursul unei zile sau ore a îmbolnăvirilor. Caracteristicile spațiale includ variațiile geografice, diferențele între urban și rural, amplasarea locurilor de muncă, studii etc. Caracteristicile ce țin de persoană se referă la descrierea demografică (vârsta, sexul, statutul marital, statutul so-

cioeconomuc), comportamentul și expunerea la factorii mediului extern. Caracteristicile prezentate se referă la epidemiologia descriptivă, care răspunde la întrebările: „Ce?“, „Cine?“, „Când?“ și „Unde?“.

„**Determinanții**”: epidemiologia este, de asemenea, utilizată pentru analiza cauzelor și factorilor ce duc la apariția evenimentelor de sănătate. Epidemiologia analitică caută răspunsul la întrebările: „De ce?“ și „Cum?“ prin compararea loturilor cu diferite rate de morbiditate, mortalitate, compartamente diferite și alt.

„**Stări și evenimente de sănătate**”: inițial, epidemiologia se ocupa cu epidemii cauzate de boli infecțioase contagioase; apoi ea se ocupă de maladii contagioase infecțioase cu caracter endemic, maladii infecțioase noncontagioase și maladii cronice, traume, bolile profesionale etc.

„**Populații specifice**”: grupurile populaționale, și nu individul constituie obiectul preocupărilor epidemiologice. Acestea pot fi: populația-țintă de referință (ex. populația care locuiește pe un teritoriu) sau un grup particular de bolnavi (epidemiologia clinică).

„**Aplicare**”: epidemiologia este mai mult decât „un studiu”. Aplicarea epidemiologiei este, în același timp, o artă și o știință. Fondatorul epidemiologiei aplicative se consideră **John Snow**. Caracteristicile ei de bază sunt: practica, orientată către acțiune, furnizează date pentru luarea deciziei și concentrată pe prevenție și intervenție.

Epidemiologia este un liant care se găsește la intersecția dintre medicina clinică, preclinică și socială (fig. 1.2).

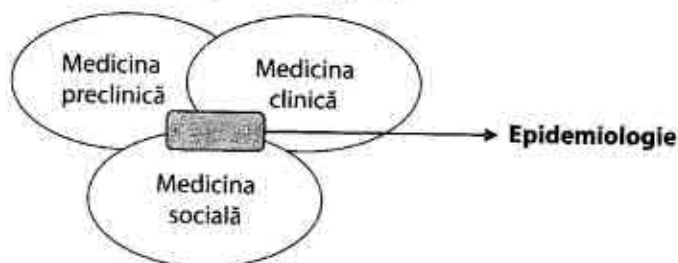


Fig. 1.2. Legătura dintre epidemiologia și medicina clinică, preclinică și socială.

Obiectivele epidemiologiei:

1. Descrierea distribuției bolilor sau a factorilor de risc în populație.
 - a) Descrierea distribuției bolilor sau a factorilor de risc în funcție de caracteristicile personale ale indivizilor grupului uman luat în studiu.
 - b) Descrierea tendințelor sau a evoluției temporale a bolilor sau a factorilor de risc în populație.
2. Explicarea etiologiei bolilor sau a modului de transmitere a acestora. Dovedirea existenței unor relații dintre factorii explicativi și rezultatele pe care le generează acești factori (factor de risc-boală).
3. Predicția în legătură cu numărul probabil al bolilor dintr-o populație dată și cu caracterul distribuțiilor bolilor în acea populație.
4. Fundamentarea programelor de prevenire și combatere a bolilor într-o populație dată, prin ameliorarea serviciilor de sănătate.

Din cele patru obiective, ultimele două au un caracter practic, ceea ce a făcut ca, în ultimii 20-30 de ani, epidemiologia să fie foarte modernă în toate țările: în cele în curs de dezvoltare – pentru bolile infecțioase și parazitare, în țările dezvoltate – pentru bolile noncontagioase.

Prin urmare, obiectivele principale ale epidemiologiei sunt:

- a descrie;
- a explica;
- a prezice;
- a controla.

În baza acestor obiective sunt descrise funcțiile și scopurile de bază ale epidemiologiei (tabelul 1.4).

Epidemiologia are două domenii de aplicare: în sănătatea publică și în medicina clinică (epidemiologia clinică).

Aplicarea epidemiologiei în sănătatea publică:

1. Clasificarea bolilor. Bolile sunt codificate după un sistem în funcție de caracteristicile lor (de exemplu: bolile aparatului cardiovascular, bolile aparatului respirator) și după modul lor de producere (accidente).
2. Descrierea tabloului real al bolii în populație.

3. Determinarea frecvenței factorilor de risc.
4. Descrierea și explicarea modelelor de morbiditate și mortalitate.
5. Depistarea și supravegherea de masă a bolilor.
6. Prevenirea și controlul comunitar al bolilor.
7. Planificarea sanitară și promovarea acțiunilor de sănătate.
8. Evaluarea acțiunilor, procedeele și serviciilor de sănătate.

Tabelul 1.4.

Funcțiile și scopurile de bază ale epidemiologiei

Funcțiile	Scopurile
Control al sănătății publice	Supraveghere
Cercetări	Statistica cazurilor (evenimentelor)
Analiza datelor	Descrierea în funcție de timp, loc și persoană
Evaluare	Compararea ratelor
Comunicare	Formularea ipotezelor
Management și conlucrare	Testarea ipotezelor
	Implementarea acțiunilor (control, prevenire)

Epidemiologia în practica sănătății publice este un instrument esențial în realizarea a patru funcții fundamentale: supravegherea în sănătate publică, investigarea bolilor, studii analitice și evaluarea programelor. Deși serviciul epidemiologie se ocupă de mai multe lucruri decât cele enumerate, acestea sunt domeniile-cheie prin care epidemiologia contribuie la promovarea sănătății publice.

Supravegherea. Prin componenta de supraveghere, un departament de sănătate în mod sistematic colectează, analizează, interpretează și diseminează date ce țin de sănătate. Prin componentul de supraveghere a sănătății publice, deseori denumit și „informație pentru acțiune”, departamentul de sănătate simte pulsul comunității arondate. Prin cunoașterea tendințelor în apariția și răspândirea bolilor, departamentul de sănătate poate în mod efectiv și eficient investiga, preveni și controla maladiile în comunitate.

La nivel local, sursele cele mai frecvente de date pentru un sistem de supraveghere provin din rapoartele prestatorilor de servicii de sănătate, care sunt obligați să raporteze anumite boli (ex. holera, rujeola etc.). În plus, datele pot proveni din rapoartele unităților de laborator, studii, registre ce conțin date de sănătate, certificate de deces, programe de sănătate publică (ex. program de imunizări, program de nutriție etc.). Majoritatea departamentelor de sănătate (instituțiilor medicale) utilizează sisteme simple de supraveghere. Ei monitorizează cazuri individuale de morbiditate sau mortalitate, înregistrează doar date limitate asupra fiecărui caz, și caută anumite particularități în funcție de caracteristicile temporale, spațiale și personale. Cu părere de rău, în cazul unor boli „reportable”, departamentul de sănătate obține informații doar asupra a 10-25 % din cazuri care se întâmplă în realitate. În ciuda acestui fapt, instituțiile medicale consideră că chiar și un sistem simplu de supraveghere constituie un instrument valoros în detectarea precoce a problemelor și contribuie la elaborarea efectivă a intervențiilor în domeniul sănătății.

Investigarea bolilor. Așa cum a fost menționat anterior, supravegherea este considerată „informație pentru acțiune”. O prima intervenție a unui departament de sănătate (instituții medicale) la obținerea unui raport asupra unui caz sau unui număr de cazuri de boală este de a le investiga. Investigația poate fi limitată la doar o convorbire telefonică cu prestatorul serviciilor de sănătate pentru a confirma sau clarifica circumstanțele asupra cazului raportat, sau poate avea un caracter extensiv cu investigare în teren și implicarea a zeci de persoane pentru a determina gradul și cauzele de răspândire pe larg a infecției.

Investigarea bolilor poate avea diferite obiective. În cazul bolilor transmisibile, un obiectiv ar putea fi identificarea cazurilor neraportate sau nedepistate pentru a controla împrăștierea bolii în populație. De exemplu, unul dintre principiile investigațiilor în cazul bolilor cu transmitere sexuală este de a identifica toate contactele posibile. Deseori, în urma interviului și investigațiilor se găsesc persoane cu infecții asimptomatice. Tratatamentul acestor persoane previne răspândirea ulterioară a ITS în populație. În cazul altor boli, obiectivul investigației constă în

identificarea sursei sau transmitătorului de infecție care poate fi controlată și eliminată. De exemplu, investigarea cazurilor de botulism încearcă să identifice sursa contaminării cu toxinul botulinic, cum ar fi alimentele conservate în mod inadecvat. După identificarea alimentelor, investigații stabilesc numărul de persoane expuse unui risc de a dezvolta boala și iau măsurile necesare pentru a preveni expunerea ulterioară la risc.

Pentru unele boli, obiectivul investigației se rezumă la interesul de a afla mai multe despre boală – istoria naturală, spectrul clinic, epidemiologia descriptivă, factorii de risc etc.

Studii analitice. Uneori datele care provin din sisteme de supraveghere sau investigarea cazurilor de boală sunt suficiente pentru a identifica cauzele, modul de transmitere și intervențiile preventive și de control. Uneori ele sunt suficiente doar pentru a furniza ipoteze care trebuie testate cu ajutorul tehnicilor analitice potrivite.

De obicei, pentru examinarea cazurilor de boală este utilizată epidemiologia descriptivă. Ea furnizează date asupra incidenței bolii și distribuției acesteia în funcție de timp, loc și caracteristicile personale. Sunt calculate rate și identificate straturi ale populației cu risc mai mare de a dezvolta boala. În cazul depistării unei asocieri puternice între expunere și boală pot fi aplicate diferite tehnici de control. În cele mai frecvente cazuri, studiile descriptive generează ipoteze care sunt ulterior testate în cadrul studiilor analitice.

Realizarea studiilor analitice necesită cunoștințe cu privire la modul de selectare a eșantionului, stabilirea criteriilor de selectare a cazurilor în eșantion, pregătirea chestionarelor, diferite tehnici analitice (tabel de contingență 2x2, calcularea riscului relativ și probabilitatea riscurilor, determinarea semnificației statistice, calcularea intervalului de încredere, analiza factorială, corelația și regresia etc.).

Evaluarea. Evaluarea măsurilor preventive și de control reprezintă o altă responsabilitate a epidemiologiei. Ea abordează atât problemele de eficacitate, cât și cele de eficiență. Eficacitatea se referă la capacitatea programului de a produce un anumit rezultat. Eficiența se referă la abilitatea programului de a atinge acest rezultat cu resurse minimale.

Aplicarea epidemiologiei în medicina clinică.

1. Descrierea istoriei naturale a bolii.
2. Determinarea valorilor normale.
3. Completarea tabloului clinic și identificarea de sindroame noi.
4. Studiul etiologiei bolilor.
5. Ameliorarea perspectivelor clinice (ameliorarea eficacității intervenției prin evaluarea procedeedelor diagnostice și terapeutice).
6. Evaluarea tehnologiilor medicale vechi și noi.
7. Studiul prognosticului bolii.
8. Citirea critică a literaturii de specialitate.

Caracteristicile epidemiologiei maladiilor cronice.

- De cele mai multe ori lipsește cunoașterea unui agent cauzal;
- Caracter plurifactorial;
- Între factorii care explică frecvența și distribuția bolilor într-o populație pot exista relații de tip antagonist sau relații de tip aditiv;
- Între factori există o interacțiune care are efecte diferite în raport cu bolnavul;
- Perioada de latență relativ mare;
- Debutul bolii cronice este dificil de repetat în timp;
- Există un efect de diferențiere exercitat de factorii asupra incidenței și evoluției bolii.

Aceste caracteristici ale maladiilor cronice provocă unele dificultăți epidemiologice în cercetarea maladiilor (necontagioase) cronice. Prima dificultate este legată în cele mai multe cazuri de **etiologia neclară a bolii** și existența **multiplilor factori de risc**. Până la debutul bolii este **o perioadă latentă lungă** (pentru unele maladii 10-20 de ani). **Originea necontagioasă** nu permite în experiment a repeta debutul bolii. Pentru unele maladii este caracteristică **evoluția îndelungată**. Maladiile cronice mai des duc la **insuficiență funcțională ori incapacitate de muncă**, unele dintre ele fiind **incurabile**.

1.3. NIVELURILE CERCETĂRII EPIDEMIOLOGICE

Cercetarea epidemiologică este diferențiată pe două niveluri:

- I. Nivelul cunoașterii (explicației) – cercetarea fundamentală.
- II. Nivelul intervenției (acțiunii) – cercetarea aplicativă.

Nivelul cunoașterii include patru etape:

- etapa I** – inițierea procesului epidemiologic;
- etapa a II-a** – inițierea procesului patologic ca urmare a acțiunii factorilor etiologici. Procesul patologic evoluează ajungându-se la boala care poate fi depistată clinic sau prin examene de laborator;
- etapa a III-a** – depistarea clinică a bolii;
- etapa a IV-a** – supravegherea bolii.

Nivelul intervenției are următoarele componente:

- **profilaxia primordială** – modificarea distribuției factorului de risc;
- **profilaxia primară** – evitarea inițierii și declanșării procesului patologic;
- **profilaxia secundară** – evitarea depistării tardive a bolii;
- **profilaxia terțiară** – evitarea urmărilor nefaste ale bolii (incapacitate, invaliditate, handicap, deces).

Profilaxia primară prezintă totalitatea măsurilor care urmăresc prevenirea unei boli sau a unor fenomene epidemice, cât și promovarea factorilor sanogeni. Ex.: acțiuni aplicate prenuptial, gravide, copii, în condiții de școlarizare, ocupațional, armată, cataclisme etc.

Obiectivele principale ale profilaxiei primare sunt:

- depistarea factorilor de agresiune pentru sănătate, care se îndeplinește prin supravegherea epidemiologică comunitară activă, multidisciplinară, prin screening (triaj);
- depistarea indivizilor/ grupurilor cu risc major față de acțiunea posibilă a unor factori de agresiune;
- elaborarea, aplicarea și evaluarea eficienței medicale și social-economice a unor metode și mijloace de neutralizare a factorilor de agresiune la nivelul comunității (ex: imunizări).

Profilaxia secundară urmărește depistarea dezechilibrelor și diagnosticarea precoce a stărilor de preboală, înaintea apariției semnelor clinice de debut sau de evolutivitate.

Obiective principale:

- depistarea indivizilor sau a grupurilor din populație care au suferit anumite agresiuni;
- instituirea de programe de reechilibrare, restabilire a sănătății.

Profilaxia terțiară urmărește limitarea progresiei bolii manifeste, evitarea recăderilor sau recidivelor și întârzierea instalării incapacității sau decesului.

Obiective principale:

- folosirea concomitentă a acțiunilor de prevenție primară și secundară pentru depistarea „activă” a stării de boală, în diferite stadii de evoluție: compensată, atipică, ignorată (acțiuni dependente de entitatea nosologică și nivelul educațional al individului/ comunității);
- spitalizarea pentru tratament și recuperare;
- urmărirea ameliorării indicatorilor de calitate a vieții.

1.4. METODELE DE CERCETARE UTILIZATE ÎN EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia include compartimentele: **generală, specială** (BT/ BNT), **geografică, ecosocioepidemiologia, seroepidemiologia, moleculară și genetică, epidemiologia clinică** (descriptivă și analitică), **farmacoepidemiologia**.

Metode de lucru:

1. Raționamentul epidemiologic: interviul (anamneza epidemiologică), observația, descrierea (particularităților procesului epidemiologic), comparația (istorică, geografică), analiza, experimentul (natural sau provocat), screening-ul populațional (hematologic, serologic), deducția (indicatori, riscuri, costuri), prognosticul, calculul statistico-matematic.

2. **Metoda clinică:** anamneza și examenul clinic obiectiv, investigații de laborator și paraclinice care completează raționamentul epidemiologic.

Metoda clinică

Inclde anamneza, examenul fizic și examinări de laborator – aplicate în teren, în populație.

Metoda epidemiologică

- Definirea cazurilor sau fenomenelor de sănătate
- Înregistrarea și descrierea lor în funcție de timp, loc și persoană
- Determinarea populației expusă riscului
- Calcularea și compararea unor indicatori specifici
- Deducția interrelațiilor dintre evenimentele de sănătate, factorii cauzali și factorii de gazdă și de mediu
- Propunerea măsurilor de control
- Evaluarea programului de control

Secvențele metodei epidemiologice

- Observația
- Numărarea cazurilor sau evenimentelor de sănătate
- Corelarea cazurilor sau evenimentelor de risc
- Compararea
- Formularea ipotezei cauzale
- Verificarea ipotezei prin studii epidemiologice
- Elaborarea de deducții științifice asupra cauzalității fenomenului de sănătate studiat
- Intervenția de sănătate publică și evaluarea ei

Aplicarea în practică a metodelor epidemiologice

- Supravegerea
- Investigarea epidemiologică
- Analiza epidemiologică
- Evaluarea epidemiologică
- Alte obiective esențiale: comunicare, management, consultare, mijloace de prezentare datelor epidemiologice
- Relații cu alți specialiști din domeniul sănătății publice

1.5. CAUZALITATEA ÎN EPIDEMIOLOGIE

Epidemiologia studiază distribuția bolilor în colectivitatea umană în vederea elucidării cauzelor – precizării relației dintre boală și anumiți factori cu scopul prevenirii și combaterii îmbolnăvirilor sau asigurării condițiilor menținerii stării de sănătate.

Conceptul de cauzalitate reflectă complexitatea conexiunii și interacțiunii dintre cauză și efect. În anul 1878, L. Pasteur a dovedit că fiecare boală are o cauză specifică și această cauză este un anumit agent patogen. Deci o cauză este „suficientă” și „necesară”.

Este cunoscută și „teoria multicauzalității”, când un factor cauzal al unei anumite boli este orice factor care are un rol esențial în producerea bolii. Cu alte cuvinte, o singură cauză nu este suficientă pentru producerea maladiei sau un complex de factori cauzali se asociază mai multor boli. De exemplu, fumatul este cauza a mai mult de 25 de maladii; bolile cardiovasculare sunt declanșate prin asocierea mai multor cauze (>200 factori de risc), printre care este și fumatul.

Sunt descrise mai multe cauze potențiale ale dezechilibrului dintre sănătate și boala în relație cu ecosistemul uman. Aceste cauze pot fi:

Fizice. Mecanice: traumatice (accidente de muncă, circulație, casnice), asfixie mecanică (înecuri, strangulări ș.a.); termice: șoc termic, insolații, congelări; electrocuții; profesionale, casnice; iradierii: profesionale, în comunitate prin accidente nucleare, iradierii.

Chimice. Intoxicații acute: profesionale, accidentale, voluntare; intoxicații cronice: profesionale, accidentale, voluntare.

Biologice. Infecții determinate de diverși agenți patogeni: virusuri, bacterii; parazitoze; agresiuni ale unor animale, păsări sau vectori: mușcături, înțepături.

Psihosociale. Stări de excitație colectivă: violență, psihoze colective sau individuale, tulburări de comportament.

Relațiile de cauzalitate (raționamentul cauzal) în domeniul bolilor contagioase se bazează pe modelul simplu: agentul patogen produce boala la individ, acționând concomitent cu manifestarea favorizantă a unor circumstanțe legate de mediu.

În anul 1880, savantul Robert Koch a descris pentru infecțiile bacteriene așa-numitele „postulate R. Koch”:

1. Microorganism prezent în toate cazurile de boală.
2. Microorganism totdeauna patogen (nu este o apariție circumstanțială).
3. Izolarea microorganismului în cultură pură din produsul recoltat de la cazul de boală.
4. Păstrarea patogenității chiar după replicări multiple (reproductibilitatea bolii).

Postulatele lui Koch au următoarele limite:

- nu sunt aplicabile la toți agenții patogeni bacterieni;
- nu sunt aplicabile la virusuri, micete, paraziți;
- nu iau în considerare situația existenței purtătorilor asimptomatici etc.

În anul 1937, savantul T. Rivers a prelungit aceasta listă pentru infecțiile virale:

5. Mai multe microorganisme pot provoca aceeași boală.
6. Existența de purtători asimptomatici.
7. Reproducerea experimentală a bolii printr-o experiență „controlată” (lotul martor).

În anul 1957, savanții R. Huebner și A. Evans, în urma cercetărilor, au suplimentat această listă încă cu cinci postulate:

8. Formarea de anticorpi (dovadă imunologică).
9. Prepararea unui vaccin (element care dovedește relația cauzală).
10. Diverse microorganisme pot predomina în diferite situații epidemiologice.
11. Răspunsul variabil al gazdei în funcție de situația epidemiologică.
12. Afirmarea criteriilor de cauzalitate prin tehnologii noi și apariția de noi agenți patogeni.

Savanții R. Johnson și C. Gibbs, în urma cercetărilor, au adăugat la aceasta lista încă trei postulate:

13. Consecințele transmiterii microorganismului la animal.
14. Transmiterea agentului patogen prin utilizarea unui filtrat.
15. Rezultate negative prin utilizarea țesuturilor normale.

Relații de cauzalitate în domeniul bolilor necontagioase. În cazul bolilor necontagioase (boli multifactoriale) se recomandă aplicarea criteriilor cuprinse în „postulatele lui Hill”. Postulatele lui A. Hill (anul 1965) sunt bazate pe cercetările epidemiologice ale lui Doll (modelul interrelațiilor dintre tabagism și cancerul pulmonar):

1. secvența temporală;
2. forța relației (risc relativ);
3. specificitatea (exclusivitate);
4. gradientul biologic al efectului;
5. constanta;
6. plauzibilitatea biologică;
7. dovada experimentală.

Prin extinderea studiilor epidemiologice (A. Liliefeld, H.S. Evans), postulatele lui Hill au fost completate cu următoarele criterii:

1. corelația dintre incidența, durata, intensitatea expunerii;
2. paralelismul dintre distribuția bolii și factorul cauzal;
3. spectrul etiologic asociabil factorului.

Cauzalitatea în conceptul epidemiologic este de fapt o asociație sau o legătură de ordin terțiar ori secundar. Verificarea cauzalității se face sub aspect logic, prin câteva procedee: prin studiul geografic, prin stabilirea coerenței cu noțiunile teoretice și datele experimentale, și prin măsura forței asocierii.

Studiul cronologic al factorului de risc și al îmbolnăvirii a dedus că variațiile în timp ale factorului de risc și ale îmbolnăvirii ar trebui să fie asemănătoare. De exemplu, dacă schimbările meteorologice au legătură cu decesele prin infarct miocardic, ar trebui ca și curbele fenomenelor meteorologice să fie concordante cu curba deceselor prin această afecțiune. Așa se întâmplă și în realitate, vârfurile de curbă ale fenomenelor meteorologice coincid în timp cu frecvența mai crescută a deceselor prin infarct miocardic. Problema nu este totdeauna atât de simplă, pentru că în marea lor parte bolile au o perioadă de latență și se pot constata suprapuneri ale curbei factorului de risc și ale îmbolnăvirii (exemplu: alimentare – ateroscleroză).

Studiul geografic urmărește concordanța factorului de risc în diverse teritorii cu variațiile bolii în aceleași teritorii. De exemplu, s-a verificat existența unei asocieri strânse între poluarea radioactivă a mediului – cuantificată prin prezența stronțului radioactiv în lapte și mortalitatea infantilă endogenă în unele zone din statele Americii și în Europa.

Coerența cu noțiunile teoretice și datele experimentale: de multe ori găsim variații paralele între doi factori în timp sau geografici. Trebuie dovedit că există o legătură logică între ei. De exemplu, creșterea cantității de tutun vândut în Marea Britanie între anii 1910 și 1950 și creșterea asemănătoare a mortalității prin cancer bronhopulmonar în aceeași țară.

Măsura forței asocierii: cu cât un factor asociat este mai frecvent întâlnit în totalitatea fenomenului, cu atât se poate considera că asocierea e mai strânsă. Această măsură se face însă numai după ce cauzalitatea a trecut prin cele trei probe: timp, spațiu, coerență.

A face epidemiologie de boli necontagioase înseamnă a elabora și verifica ipoteze epidemiologice. Elaborarea ipotezelor se efectuează prin una din următoarele trei metode: metoda concordanțelor, metoda diferențelor și metoda analogiei.

Metoda concordanțelor pornește de la constatarea existenței unei relații directe sau inverse dintre factorul de risc și efectul său (boală, deces). Exemple: 1) cu cât fumatul este mai frecvent într-o populație, cu atât anumite boli sunt mai frecvente (relație directă); 2) cu cât concentrația de fluor în apa de băut este mai mică, cu atât frecvența cariei dentare este mai mare (relație inversă).

Metoda diferențelor constă în sesizarea varietăților privind apariția îmbolnăvirilor în diferite grupuri de populație. De exemplu: cancerul de col uterin diferă ca frecvență la multipare (mai frecvent) față de nulipare, de unde și ipoteza unei posibile legături între numărul mare de nașteri și cancerul de col.

Metoda analogiei se bazează pe stabilirea unei analogii între factorii de risc și efect. De exemplu, cancerul bronhopulmonar este mai frecvent la bărbați: aceștia fumează mai intens. De aici ipoteza legăturii dintre cantitatea de tutun și frecvența cancerului bronhopulmonar.

1.6. NOȚIUNILE DE BAZĂ ALE EPIDEMIOLOGIEI

Expunere.

Caracteristică importantă
 Variabilă – factor de risc
 Variabilă predictoare
 Variabilă independentă
 Posibil factor cauzal

Rezultat.

Eveniment important al stării de sănătate
 Boală, accident
 Variabilă răspuns
 Variabilă dependentă
 Variabila de efect, de consecință

Relații „expunere – boală”

Fumatul – cancerul de plămâni
 Obezitate – boală de cord
 Venit mic – malnutriție
 Alcool – traumatism rutier

Epidemie. Apariția unui număr de evenimente cu o frecvență superioară frecvenței așteptate. În clasificarea epidemiei deosebim două tipuri: cu manifestare epidemică și cu manifestare pandemică (*tabelul 1.5*).

Asocieria epidemiologică. Relația dintre două categorii diferite de evenimente, în care o categorie este reprezentată de așa-numiți factorii de risc, iar alta o constituie rezultatul (boala). Deci asocierea epidemiologică este relația dintre factorii de risc și boală.

Factorul de risc. Orice condiție care poate să fie descrisă și dovedită că se asociază unei frecvențe crescute a bolii.

Factorul de protecție. Orice factor care, prin prezența sa, asigură o stare de sănătate mai bună unei populații.

Riscul. Este o probabilitate care exprimă în cifre frecvența apariției unei boli la o populație, a cărei expunere este definită.

În baza investigațiilor epidemiologice se fac generalizări de tip causal. Pentru ca ele să fie valabile este necesar de a respecta unele reguli de alegere a subiecților și de a culege informații pentru cercetare.

Tabelul 1.5.

Caracteristicile epidemiei în funcție de manifestare

MANIFESTAREA EPIDEMICĂ	MANIFESTAREA PANDEMICĂ
Număr mare sau relativ mare de îmbolnăviri	Cumulare temporală și spațială de epidemii
Puternică „concentrare” temporală și spațială a cazurilor	Extindere spațială deosebită
Legătura dintre cazul inițial și cele apărute ulterior	Prezența în „exces” a factorilor procesului epidemiologic
Exemple: hepatite virale, angine cu SBHA, viroze respiratorii, gripă, salmoneloze	Exemple: istorice – variola, pesta, holera, gripa, tifosul exantematic; actuale („moderne”) – infecțiile cu virusurile hepatitelor virale B, C, infecția cu HIV/SIDA

Lista de control a elementelor care trebuie luate în considerare în cazul asocierii epidemiologice:

- rolul posibil al întâmplării
- examinarea rolului altor variabile explicative decât cea fixată
- posibilitatea unor asocieri false
- prezența asocierii în mai multe straturi ale colectivității
- ipoteza trebuie să fie plauzibilă

Relația de cauzalitate dintre un factor de risc și boală trebuie să fie dovedită printr-un experiment. În lipsa posibilității efectuării experimentului (bolile cronice) se folosesc următoarele argumente:

1. **Forța asocierii** – măsurată cu riscul relativ (RR).
2. **Consistența asocierii** – asocierea este prezentă în momente diferite în aceeași populație sau la populații diferite în același moment.
3. **Specificitatea** – efectul apare numai în prezența unor anumiți factori.
4. **Relația temporală** – factorul cauzal care precede apariția efectului.
5. **Relația de tip „doză-efect”** – creșterea riscului în funcție de intensitatea acțiunii factorului de risc.
6. **Plauzibilitatea** – probabilitatea pentru informații de a nu fi atinse de erori.
7. **Coerența** cu datele din biologie și experimentale.
8. **Insuficiența altor explicații**

Tabelul 1.6.

**Procesul de cercetare epidemiologică /
procesul de rezolvare a problemei**

<i>Procesul de cercetare epidemiologică</i>	<i>Procesul de soluționare a problemei</i>
Apariția întrebării	Care este problema?
Pregătirea unei schițe de plan	Cum ar trebui soluționată problema?
Organizarea cercetării	Culegerea informațiilor
Analiza datelor	Organizarea și analiza informațiilor culese
Interpretarea datelor	Ce semnifică informația obținută?
Articularea recomandărilor	Care sunt următorii pași?

1.7. COMPARTIMENTELE ÎN EPIDEMIOLOGIE

În „**Epidemiologia**” sunt descrise două compartimente: epidemiologia generală și epidemiologia specială.

Epidemiologia generală studiază:

- legile generale care guvernează procesele epidemiologice;
- domeniile de contact cu alte științe;
- metode de lucru;
- aprecierea cauzalității, factorii exogeni și endogeni;
- căile de combatere, prevenire și eradicare a unor procese patologice.

Releșind din obiectivele expuse, epidemiologia generală include:

- epidemiologia geografică;
- ecoepidemiologia, ecosocioepidemiologia;
- seroepidemiologia;
- epidemiologia biomoleculară și genetică.

Epidemiologia specială constă din: epidemiologia descriptivă și analitică și epidemiologia bolilor contagioase și necontagioase (*tabelul 1.7*).

Tabelul 1.7.

Caracteristicile epidemiologiei descriptive și analitice

CRITERII	EPIDEMIOLOGIA	
	DESCRIPTIVĂ	ANALITICĂ
Obiect	Grupe	Individ
Metode	Statistică	Anchetă
Orientări în timp	Retrospectiv	Prospectiv
Ipoteze	Elaborează	Testează
Ce caută	Criterii de distribuție	Analiză
Concluzii	Corelări	Detectarea de cauză
Utilitatea	Informare	Temei pentru măsuri
Eficiență /cost	Mică / Mare	Mare / Mică

Epidemiologia descriptivă organizează și sumarizează datele în funcție de **timp, loc și caracteristici personale**. Acestea trei caracteristici sunt uneori denumite **variabile epidemiologice**.

Compilarea și analiza datelor în funcție de timp, loc și caracteristici personale sunt recomandate din mai multe motive. În primul rând, cercetătorul studiază problema în profunzime și realizează mai bine magnitudinea problemei de sănătate publică, care este luată în cercetare. În al doilea rând, acest lucru permite o descriere detaliată a sănătății populației, care ulterior poate fi ușor comunicată. În al treilea rând, acest tip de analiză identifică populațiile cu risc crescut pentru anumite probleme de sănătate. Această informație, la rândul său, furnizează idei despre cauzele posibile ale bolilor, care pot fi transformate în ipoteze ce pot fi testate.

Timpul. Ratele de morbiditate variază în timp. Unele variații se întâmplă în mod regulat și pot fi prevăzute (de exemplu, epidemiile de gripă). Cunoașterea acestor tendințe le permite managerilor serviciilor de sănătate să planifice anumite acțiuni de prevenție (vaccinare, carantină etc.).

De obicei, evoluția în timp a fenomenelor este prezentată grafic. Alegerea perioadelor de timp – ore, zile, săptămâni, luni, ani – depinde de fenomenul care este analizat. Analiza în timp ne permite să stabilim schimbări de lungă durată și de scurtă durată, inclusiv sezonabilitatea.

Locul. Descrierea evenimentelor de sănătate în funcție de loc ne permite să înțelegem mai bine distribuția geografică a problemelor. Pentru caracteristici de loc pot fi utilizate: locul nașterii, locul de trai, locul de muncă, locul de studii etc. În funcție de relația care există între evenimentul de sănătate și loc, în mod similar pot utilizate diferite unități geografice-teritoriale: țară, regiune, raion, județ, stradă etc. Uneori poate fi utilizată distribuția evenimentelor în funcție de următoarele categorii: urban-rural, domestic-străin, instituție-noninstituție etc.

Analizând datele în funcție de loc, ne putem crea idei asupra provenienței agentului patologic – unde el este localizat și cum se transmite. În cazurile în care se găsește o asociație dintre frecvența de apariție a mala-

diei și loc, se pot face referințe asupra factorilor care contribuie la creșterea riscului bolii – presupuneri dacă boala este legată de loc sau caracteristicile personale ale rezidenților ori de ambii factori. De exemplu, boala care se transmite de la o persoană la alta se transmite mult mai ușor în localitățile urbane din cauza aglomerației mari a populației. Pe de altă parte, bolile transmise de la animale la om mult mai des se întâlnesc în localitățile rurale, unde contactul cu animalele este mai frecvent.

Pentru cazuri rare se poate face o hartogramă punctată (spot-map – John Snow, holeră). Pe hartă sunt marcate cazurile de îmbolnăvire/deces și obiectele potențiale, care ar putea contribui la dezvoltarea fenomenelor de sănătate cercetate (locul de muncă, de studii, sursa de apă etc.).

Caracteristicile personale. Epidemiologia descriptivă deseori organizează datele în funcție de caracteristicile personale. Există mai multe posibilități de organizare sau clasificare a acestor caracteristici. De exemplu, caracteristici inerente (vârsta, rasa, sexul), caracteristici dobândite (statutul imunologic, statutul marital), activitățile pe care le exercită și comportamentele (ocupația, hobby-ul, consumul de alcool, fumatul etc.), condițiile în care persoanele trăiesc (socioeconomice, accesul la servicii de sănătate). O altă clasificare ar fi factorii biologici, sociali, de comportament etc. Aceste categorii sunt determinate în mare măsură de faptul cine este expus unui risc mai mare de a contracta maladia.

În analizarea datelor în funcție de caracteristici personale, deseori se încearcă mai multe variante de organizare a datelor până se ajunge la cea mai sugestivă și utilă. **Vârsta și sexul** sunt cele mai critice variabile; aproape întotdeauna datele sunt analizate în funcție de acestea.

Vârsta – susceptibilitatea, latența și perioada de incubație, răspunsul imunologic și psihologic.

Sexul – în general sexul masculin are rate mai înalte de morbiditate și mortalitate pentru o serie întregă de maladii. În unele cazuri, acest lucru se datorează particularităților genetice, hormonale, anatomice sau altor diferențe inerente dintre sexe – diferențe care afectează susceptibilitatea sau răspunsul psihologic. Exemple – boli cardiovasculare, traume/accidente.

Statutul socioeconomic. Deseori este dificil de a-l cuantifica. Se face în baza altor variabile, cum ar fi venitul, ocupația, nivelul de educație, condițiile de trai etc. Frecvența multor probleme de sănătate crește odată cu scăderea statutului socioeconomic. (Exemple: tuberculoza, mortalitatea infantilă).

Epidemiologia analitică. Așadar, epidemiologia descriptivă identifică mai multe caracteristici legate de persoanele care au dezvoltat boala și poate să pună întrebarea referitor la existența unei relații reale dintre aceste caracteristici și boală, dar, de obicei, nu poate da răspuns la aceste întrebări. Epidemiologia analitică este cea care găsește răspunsul și care utilizează în acest scop metodele de comparare a grupelor. Grupele de comparație reprezintă caracteristica de bază a epidemiologiei analitice. (Exemple: Hepatita A, consumul capturilor și al apei).

În cazurile în care persoanele cu o caracteristică anumită au o probabilitate mai mare de a dezvolta boala, comparativ cu persoanele care nu au această caracteristică, se spune că caracteristica respectivă este **asociată cu boala**. Drept caracteristici pot servi vârsta, sexul, rasa, factorii constituționali (grupa de sânge sau statutul imunologic), comportamentele (fumatul, consumul de alcool sau droguri, alimentația etc.). Identificarea factorilor care sunt asociați cu boala ajută la definirea populațiilor care sunt expuse unui risc mai mare de a dezvolta boala și de a elabora/implementa diferite intervenții preventive sau de control. Identificarea factorilor de risc ajută, de asemenea, la generarea ipotezelor despre cauzele bolii.

Prin urmare, epidemiologia analitică se preocupă de cercetarea cauzelor și efectelor și răspunde la întrebările: „De ce?” și „Cum?”. Epidemiologia analitică este utilizată pentru cuantificarea asociației dintre expunere și efect și testarea ipotezelor cu privire la relațiile cauzale. Uneori se spune că epidemiologia nu poate niciodată dovedi dacă o expunere anumită a cauzat boală. Cu toate acestea, epidemiologia furnizează suficiente evidențe necesare pentru luarea deciziilor și aplicarea măsurilor de prevenție și control.

Aplicarea epidemiologiei. Epidemiologia și informația generată prin metode epidemiologice are multiple aplicații. Domeniile principale de aplicare pot fi grupate în modul următor: **a) evaluarea stării de sănătate a populațiilor/comunităților;** **b) luarea deciziilor individuale;** **c) completarea tabloului clinic;** **d) identificarea cauzelor. Evaluarea sănătății populației.** În vederea dezvoltării politicilor sau programelor de sănătate, managerii serviciilor sanitare trebuie să evalueze starea de sănătate a populației sau comunității pe care o deservesc și să determine dacă serviciile medico-sanitare sunt disponibile, accesibile, efective și eficiente. Pentru a realiza acest lucru, ei trebuie să răspundă la mai multe întrebări: „Care sunt problemele actuale și potențiale de sănătate în comunitate?”, „Cine este expus unui risc mai mare?”, „Care probleme înregistrează o scădere sau creștere?”, „Cum acestea tendințe reflectă nivelul și distribuția serviciilor medico-sanitare?”. Metodele epidemiologiei descriptive și analitice le permit să găsească răspunsuri la acestea și alte întrebări. Răspunsurile obținute prin aplicarea epidemiologiei le permit managerilor să ia decizii informate, care vor duce la ameliorarea stării de sănătate a populației pe care ei o deservesc.

Luarea deciziilor individuale. Multe persoane nici nu realizează că ei zilnic utilizează informații epidemiologice în procesul de luare a deciziilor. Hotărând de a se lăsa de fumat, de a urca scările și nu a merge cu liftul, de a comanda o salată, și nu un cheeseburger cu cartofi prăjiți sau a selecta o metodă de contracepție în schimbul alteia, ei deseori sunt influențați în mod conștient sau inconștient de evaluarea epidemiologică a riscurilor. După cel de-al Doilea Război Mondial, epidemiologii au furnizat informații referitor la toate deciziile menționate anterior. În 1950, epidemiologii au documentat un risc crescut de cancer pulmonar la fumători; în aa. 1960-1970, epidemiologii au înregistrat diferite riscuri și beneficii legate de utilizarea diferitor contraceptive; la mijlocul aa. 1980, epidemiologii au identificat riscul crescut de a contracta virusul HIV la persoane cu anumite comportamente sexuale și cele ce țin de consumul drogurilor; până în prezent, epidemiologii continuă să documenteze rolul exercițiilor și alimentației raționale în dezvoltarea bolilor cardiovascu-

lare. Acestea și multe alte descoperiri epidemiologice afectează deciziile zilnice a mii și milioane de oameni, decizii care au un impact asupra vieții fiecăruia dintre ei.

Completarea tabloului clinic. Este bine cunoscut că în cazul studierii unui focar de infecție, la stabilirea diagnosticului, epidemiologul depinde în mare măsură de clinicieni și laboranți. În același timp, epidemiologii contribuie la o înțelegere mai bună a tabloului clinic și a istoriei naturale a bolii. De exemplu, epidemiologii au documentat dezvoltarea infecției HIV, de la expunerea inițială până la dezvoltarea unei largi varietăți de sindroame clinice, care sunt cuprinse în Sindromul Imuno-Deficienței Umane (SIDA). Ei, de asemenea, au documentat numeroase condiții asociate cu fumatul – de la boli pulmonare și cardiace până la cancerul pulmonar și cervical.

Identificarea cauzelor. O parte importantă a cercetărilor epidemiologice este dedicată căutării cauzelor și factorilor care influențează riscul de apariție a bolii. Uneori acest lucru reprezintă o încercare academică, dar deseori el constituie scopul unei cercetări și constă în identificarea cauzei în vederea elaborării ulterioare a unei decizii/intervențiilor în sistemul sanitar. Se spune că epidemiologia niciodată nu poate dovedi existența unei relații cauzale între expunere și boală. Totuși, epidemiologia furnizează informații suficiente pentru a susține intervenții efective în domeniul sănătății publice. Exemplele includ înlăturarea mânerului de la pompa de apă de John Snow și interzicerea producerii unui tip specific de tampon asociat cu șocul toxic. Deseori epidemiologia conlucrează cu științele de laborator pentru a stabili relația cauzală dintre expunere și efect. De exemplu, o echipă de epidemiologi a putut identifica o varietate de factori de risc în timpul unei epidemii de pneumonie printre persoanele care au asistat la Convenția Legionarilor Americani din Philadelphia în a. 1976. Totuși, cauza epidemiei a fost descoperită numai peste 6 luni, odată cu descoperirea în laborator a bacilului Legionarilor.

SUPRAVEGHERE ÎN SĂNĂTATEA PUBLICĂ

Supravegherea sănătății publice a început cu mai multe secole în urmă – cu supravegherea riguroasă a *individizilor* care au fost expuși la maladii transmise prin contact, cu scopul detectării precoce a simptomelor și implementării rapide a măsurilor de izolare și control. Acest proces se referă actualmente la *supravegherea medicală sau individuală*. Pentru comparație, *supravegherea sănătății publice* reprezintă un termen utilizat astăzi pentru a descrie procesul de observare riguroasă a fenomenelor medicale în cadrul *populației*, cu o corelare directă și stabilită cu acțiunea la nivelul sănătății publice. Pe parcursul ultimilor 40 de ani, utilizările și practicile supravegherii s-au implicat dramatic – supravegherea a apărut ca să includă eforturile de control ale maladiilor infecțioase, precum și monitorizarea unei varietăți mari de cazuri medicale, de tipul maladiilor acute și cronice, traumatismelor, riscurilor legate de mediu și profesie, factorilor de risc comportamental, și sănătatea reproducerii. Unele exemple de întrebări referitor la maladii sau alte fenomene medicale, în care supravegherea poate fi utilizată pentru a da răspuns, includ următoarele:

1. Care sunt în prezent problemele medicale cele mai serioase?
2. Care sunt problemele medicale aparente?
3. Pot fi prevenite asemenea probleme?
4. Care este eficiența și costul variatelor strategii de prevenire și control?
5. Ce strategii de prevenire și control ar trebui să fie implementate?
6. Care este impactul strategiilor alternative de prevenire și control asupra rezultatelor medicale?
7. Strategiile de prevenire și control necesită modificare astfel încât să corespundă obiectivelor programului?
8. În ce mod trebuie alocate și centrate resursele insuficiente umane, economice și materiale, pentru a atinge scopurile medicale?

Supravegherea și monitorizarea fenomenelor medicale sunt de asemenea incluse în funcțiile esențiale ale sănătății publice, stabilite de către Organizația Mondială a Sănătății (OMS).

Activitățile esențiale în domeniul sănătății publice OMS

1. Vaccinarea.
2. Monitorizarea morbidității și mortalității.
3. Controlul focarului de boală.
4. Supravegherea maladiilor.
5. Promovarea implicării comunității în modul sănătos de viață.
6. Monitorizarea determinantelor sănătății.

Sursa: Bettcher DW, sapirie S, Goon EH. Essential public health functions: results of the international Delphi study. (Funcțiile esențiale ale sănătății publice: rezultatele studiului internațional Delphi). World Health Stat Q 19.

2.1. DEFINIȚIA SUPRAVEGHERII SĂNĂTĂȚII PUBLICE

Supravegherea sănătății publice reprezintă „colectarea, analiza, interpretarea sistematică continuă a datelor (de exemplu, referitor la agent/risc, factorul de risc, expunerea, fenomenul medical), esențiale în planificarea, implementarea și evaluarea practicii sănătății publice, corelate strâns cu distribuirea oportună a acestor date la persoanele responsabile de prevenire și control”. Această definiție evidențiază particularitățile principale ale sistemelor de supraveghere, care reprezintă colectarea, analiza, interpretarea și distribuirea sistematică și continuă a datelor, care conduc la acțiuni și la corelația cu practica medicală publică.


Sistemele de supraveghere depind de rețeaua de persoane și activități, în scopul menținerii fluxului de informație, și pot funcționa la diferite nivele, de la local – la internațional. Sistemele de informație sunt deseori considerate ca rețele sau cicluri ce implică prestatorii serviciilor medicale, agențiile sănătății publice și publicul. Sistemele de supraveghere a sănătății publice sunt utilizate pentru colectarea datelor descriptive, care identifică caracteristicile persoanei, locul și durata, privind desfăș-

șurarea unui fenomen medical special care este supravegheat. Contrar studiilor desfășurate o singură dată sau a studiilor epidemiologice, supravegherea este un proces dinamic. Uneori, studiile repetate sunt utilizate pentru a detecta tendințele în date. Un sistem de supraveghere nu este complet fără componentele legăturii reciproce (inverse) și corelația directă cu acțiunea la nivelul sănătății publice.

Corelația esențială dintre datele supravegherii sănătății publice și acțiunea la nivelul sănătății publice constă în aplicarea acestor date ale supravegherii în promovarea sănătății și profilaxia bolilor. Indivizii și grupurile care dispun de resurse pentru a realiza activitățile eficiente de prevenire și control, ca răspuns la informația prestată de către sistemul de supraveghere, necesită să fie incluse în distribuirea și comunicarea rezultatelor din sistemul de supraveghere. Prestatorii serviciilor medicale, agențiile sănătății publice și publicul sunt toți responsabili de profilaxia și controlul maladiilor, și de aceea trebuie să recepționeze răspunsul (feedback) la informația de supraveghere.

Tabelul 2.1.

Componentele supravegherii și acțiunea la nivelul sănătății publice

<i>Supravegherea sănătății publice</i>	
<i>Acțiunea</i>	
Supravegherea <ul style="list-style-type: none"> ▪ Scopuri și obiective ▪ Colectarea ▪ Analiza ▪ Interpretarea ▪ Distribuirea 	 Acțiunea la nivelul Sănătății Publice <ul style="list-style-type: none"> ▪ Stabilirea priorităților ▪ Planificarea, implementarea, evaluarea: <ul style="list-style-type: none"> - Investigarea maladii - Controlul bolii - Profilaxia boli

Adaptată din: Principiile epidemiologiei; introducere în epidemiologia și biostatistica aplicată. Atlanta (GA); Centrul de Prevenire și Control al Maladii; 1992. p. 291.

2.2. PRINCIPIILE SUPRAVEGHERII

Un sistem eficient de supraveghere are următoarele caracteristici:

- Abordează cazurile medicale care sunt de importanță considerabilă pentru sănătatea publică; altfel spus, cazurile medicale care cauzează un nivel substanțial al morbidității și/sau mortalității și care pot fi influențate de măsurile practice de profilaxie și control.
 - Răspunde la obiectivele clar definite.
 - Identifică și clasifică corect numărul mare de fenomene medicale centrate.
 - Reflectă corect distribuția cazurilor în timp, spațiu și printre indivizi.
 - Include următoarele componente: 1) definiția clară a cazului (-ilor) medical supus supravegheerii; 2) modalitatea lucidă și logică pentru fluxul de date; 3) cunoștințe adecvate despre populația aflată sub supraveghere; 4) metode corespunzătoare și bine definite pentru colectarea, analiza, interpretarea și feedback-ul informației.
 - Conduce la acțiunea clară și eficientă la nivelul sănătății publice, în baza datelor obținute din sistem.
 - Are o structură simplă, flexibilă și instabilă.
 - Promovează un nivel înalt de participare a tuturor celor implicați în sistem.
 - Asigură informația la timp, stimulând astfel acțiunea importantă la nivelul sănătății publice.
 - Necesită resurse justificabile pentru stabilire și menținere.

Un sistem de supraveghere eficient: permite integrarea datelor epidemiologice, comportamentale, de laborator, demografice și a altor tipuri de date în vederea asigurării informației, necesară celor care trebuie să întreprindă acțiunea la nivelul sănătății publice.

Etica supravegheerii Sănătății Publice

Similar tuturor activităților medicale publice, practicienii pot aborda problemele etice asociate activităților de supraveghere. În special pro-

blemele legate de individualitate, confidențialitate și potențial necesar în cadrul contextului informațional sunt importante pentru stabilirea perioadei de organizare a sistemului de supraveghere. În final, un sistem de supraveghere, care doar colectează datele, dar nu facilitează utilizarea acestor date pentru acțiunea la nivelul sănătății publice, poate fi considerat un sistem neetic, deoarece el pierde resursele medicale publice valoroase, fără niciun beneficiu pentru public.

Suplimentar respectării regulamentelor țării sau instituției, care implementează sistemul de supraveghere, în abordarea problemelor etice referitor la sistemele de supraveghere, pot fi utile următoarele întrebări:

1. Puteți justifica sistemul de supraveghere în dependență de maximizarea beneficiilor potențiale ale sănătății publice și minimizarea riscului pentru public și indivizi?
2. Puteți justifica utilizarea oricăror identificatori și menținerea legăturii cu ei?
3. Ar trebui să majorați contextul informațional de la subiecții potențiali ai supravegherii?
4. Poate fi asigurată confidențialitatea informației colectate de la indivizi?
5. Au fost protocoalele supravegherii analizate de către colegi sau specialiștii străini?
6. Aveți vreun plan pentru a prezenta datele și rezultatele în fața colegilor, clinicienilor, comunității publice și publicului larg?
7. Aveți un oarecare plan pentru a garanta că rezultatele supravegherii vor conduce la realizarea acțiunii – modificarea practicii, centrarea resurselor și intervențiilor, monitorizarea în timp a tendințelor și stimularea altor activități pentru a ameliora sănătatea publică?

2.3. UTILIZĂRILE DATELOR DE SUPRAVEGHERE

Datele supravegherii sunt utilizate pentru monitorizarea cazurilor medicale în scopul determinării necesității acțiunii medicale publice și evaluării eficienței programelor. Este important a înțelege utilizările datelor de supraveghere, aplicarea lor în luarea deciziei și rolul lor în identificarea oportunităților științifice. Persoanele responsabile de sănătatea populației sunt dependente de datele supravegherii din motivul centrării asupra furnizării informației în scopul realizării acțiunii medicale publice și a mecanismului de evaluare a programelor de prevenire și control.

Datele supravegherii pot fi utilizate pentru următoarele scopuri:

Identificarea stării de sănătate a populației

- *Identificarea sindroamelor și agenților infecțioși.* Sindroamele noi au fost identificate în urma raportării, analizării și interpretării datelor descriptive ale supravegherii. De exemplu, cercetătorii au observat prezentările clinice unice și caracteristicile cazurilor supravegheate strict ale sindromului imunodeficienței dobândite (SIDA), care au sugerat că există o posibilă coeziune între aceste cazuri. Toți pacienții bolnavi de SIDA, care au fost examinați la Universitatea din California, la Centrul Medical din Los Angeles (UCLA) în anul 1981, au suferit de aceleași infecții oportune rare. Medicii de la UCLA au jucat un rol esențial în detectarea prezenței unei maladii noi în comunitatea lor, prin caracterizarea unui mod neobișnuit de dezvoltate a bolii de către indivizi, în funcție de regiune și de timp.
- *Estimarea importanței unei probleme medicale.* Datele de supraveghere sunt utilizate pentru a cuantifica dimensiunea unei probleme medicale sau problema maladii, datorată unei cauze specifice. Aceste estimări pot fi utilizate ca cifre inițiale pentru a da prioritate problemelor sănătății publice.
- *Determinarea distribuției geografice.* Prin reliefa regiunilor geografice cu o prevalență înaltă a rezultatelor medicale de interes,

resursele de prevenire și control pot fi centrate mai eficient. Tipurile geografice, de asemenea, pot genera ipoteza despre etiologia și răspândirea bolii.

- *Identificarea grupurilor supuși riscului înalt al unui fenomen medical care prezintă interes.* Informația dată este vitală pentru a da prioritate intervențiilor medicale și a aloca resursele. De exemplu, Sistemul de Monitorizare a Evaluării Riscului în Sarcină (SMERS), susținut de CPC (Centrele de Prevenire și Control al Maladiilor), colectează datele referitor la indicatorii sănătății materne și infantile în cazul fenomenelor medicale care se produc înainte, în timpul și după sarcină la femeile care dau naștere unui copil născut viu. Aceste date pot fi utilizate de către strategii pentru a evalua starea programelor medicale publice de prevenire a sarcinilor cu risc înalt și a rezultatelor nedorite ale sarcinii.

Monitorizarea tendințelor în rezultatele medicale

- *Identificarea modificărilor în apariția și distribuția maladiei în scopul implementării imediate a acțiunii pentru cazurile importante pentru sănătatea publică.* Aceasta este importantă, îndeosebi la nivel local, în cazul unei epidemii sau al unui focar de boală.
- *Identificarea modificărilor la agenții infecțioși și factorii gazdei în scopul evaluării potențialului dezvoltării maladiei pe viitor și al anticipării modificărilor evoluției naturale a bolii.* De exemplu, în anii '80, în Statele Unite a fost detectată creșterea numărului de cazuri de gonoree rezistentă la antibiotice. Supravegherea a dat posibilitate autorităților sănătății publice de a monitoriza răspândirea acestor tulpini rezistente. Datele supravegherii au facilitat activitățile profilactice și de tratament, indicând necesitatea modificărilor ghidurilor locale în cazul în care proporțiile tulpinilor gonococice, care au corespuns criteriilor de rezistență antimicrobiană, erau mai mari de sau egale cu 1% timp de două luni consecutiv.
- *Determinarea etiologiei și evoluției naturale a bolii prin supravegherea tendințelor pe termen lung și a modelelor de maladii în*

cadrul populațiilor. Identificarea modificărilor tendințelor pe termen lung reprezintă o informație utilă pentru factorii de decizie din domeniul sănătății publice, care necesită să centreze strategiile și să anticipeze necesitățile.

Evaluarea acțiunii la nivelul Sănătății Publice

- Coordonarea planificării, implementării și evaluării programelor de prevenire și control ale maladiilor, traumatismelor sau expunerilor la factorii nefavorabili.
- Detectarea impactului modificărilor practicilor asistenței medicale și politicii publice.

Stabilirea priorităților la nivelul Sănătății Publice

- *Alocarea resurselor sănătății publice în baza priorităților.*
- *Necesitățile proiectării pe viitor.* Datele supravegherii pot fi utilizate pentru planificarea necesităților pe viitor, pentru creșterea, diminuarea și stabilirea necesităților resurselor.

Asigurarea Bazei pentru Cercetări Epidemiologice

- *Generarea ipotezelor și stimularea cercetării.* Deoarece datele supravegherii descriu situația curentă a sănătății sau modificările situației medicale în dinamică, aceste date pot fi utilizate la generarea ipotezelor referitor la cauzele și factorii predictivi ai maladiei. Reieșind din aceste ipoteze, poate fi proiectat un studiu analitic pentru identificarea cauzelor specifice și a factorilor predictivi ai deceselor materne cauzate de hemoragie, și pot fi implementate intervențiile adecvate.

2.4. SURSELE DE DATE PENTRU SUPRAVEGHEREA SĂNĂTĂȚII PUBLICE

În multe exemple, analiza datelor colectate de rutină va genera baza pentru a evalua impactul unui fenomen medical special asupra sănătății publice. Datele colectate de rutină derivă din câteva surse din care poate fi obținută informația pentru supravegherea sănătății publice. Selecția și utilizarea adecvată a datelor din aceste surse depind, în primul rând, de tipul și scopul activităților care trebuie monitorizate.

Statistica demografică

Statistica demografică a nașterii, decesului, stării civile și divorțului este colectată în mod obișnuit în unele țări și reprezintă baza supravegherii în țările dezvoltate și în curs de dezvoltare. Totuși, informația confirmată medical referitor la decese este disponibilă doar pentru mai puțin de 30% din 50,5 milioane de decese care se produc anual. Statistica demografică este deosebit de importantă, deoarece în multe țări ea reprezintă singura formă a datelor medicale disponibile într-o formă standard ce pot fi utile pentru comparațiile globale. Statistica demografică este folosită în:

- Monitorizarea tendințelor pe termen lung.
- Identificarea diferențelor în starea de sănătate în cadrul subgrupelor rasiale sau al altor subgrupe de populație.
- Evaluarea diferențelor în funcție de zona geografică sau ocupație.
- Monitorizarea maladiilor sau deceselor care se consideră că pot fi prevenite.
- Organizarea activităților de planificare a sănătății.
- Generarea ipotezelor referitor la etiologia sau corelațiile maladei.
- Monitorizarea progresului spre obținerea ameliorării sănătății populației.

Deși utilitatea statisticii demografice a supravegherii variază în funcție de fenomenul medical, în general, statistica demografică este mai utilă pentru fenomenele care sunt ușor recunoscute la momentul nașterii sau decesului. Ratele mortalității derivate din înregistrările demografice vor

aproxima la maxim incidența reală a cazurilor cu o evoluție clinică de scurtă durată diagnosticate rapid și a cazurilor care sunt, de regulă, fatale.

Calitatea statisticilor vitale depinde de câțiva factori, inclusiv deplănătatea înregistrării vitale, exactitatea datelor extrase din certificate și transformarea informației în date computerizate. Cazurile înregistrate tind să difere de cele neînregistrate. De exemplu, decesele din zonele urbane sau ale celor care au beneficiat de o asistență medicală mai bună, au o probabilitate mai mare de a fi înregistrate, comparativ cu decesele din zonele rurale sau ale celor cărora li s-a prestat asistență medicală. Mai mult ca atât, este frecventă efectuarea mai tardivă a statisticii vitale finale la nivel național, chiar dacă certificatele de naștere și deces sunt completate rapid după producerea evenimentelor. Certificatele de deces nu pot furniza informația exactă despre impactul maladiilor cu rate joase ale cazurilor fatale sau perioade de latență îndelungată. În pofida acestor limitări, înregistrările demografice interpretează o funcție importantă în furnizarea informației pentru supravegherea diferitor cazuri medicale la nivel local, național și mondial. Analiza de rutină a datelor obținute la naștere sau deces poate indica spre domeniile care necesită investigații pe viitor.

Date cu privire la morbiditate

Datele cu privire la morbiditate sau datele referitor la maladii ori alte fenomene legate de sănătate sunt obținute din câteva surse, inclusiv rapoartele bolilor care trebuie declarate, datele spitalicești, datele instituțiilor din Asistența medicală primară specializată și ale clinicilor speciale, și datele de laborator. Registrele reprezintă o altă sursă valoroasă de date medicale.

Rapoartele maladiilor care trebuie declarate. Prestatorii serviciilor medicale sunt solicitați să raporteze despre anumite fenomene medicale care se produc în cadrul unei frontiere geopolitice (comitet, stat, provincie etc.). Cerințele raportării evenimentelor medicale variază de la o zonă geografică la alta, în funcție de prioritățile sau politicile medicale. În general, o maladie se consideră că trebuie declarată atunci când este vizibilă corelația dintre raportarea cazului și acțiunea la nivelul sănătății

publice (de exemplu, raportarea unui caz medical aflat sub supraveghere conduce la organizarea anumitor măsuri de către autoritățile medicale. Maladiile sexual transmisibile de tipul șancroidului, gonoreei, sifilisului, HIV infecției, SIDA trebuie raportate, conform legii, în multe țări ale lumii. În unele regiuni, avorturile și decesele materne sunt incluse în lista cazurilor raportabile.

În general, persoanele obligate să raporteze despre maladiile care trebuie declarate, fiind identificate sau suspectate, includ medicii, stomatologii, asistentele medicale și alți specialiști din sfera medicală, examinatorii medicali și administratorii spitalelor, clinicilor, sanatoriilor particulare, școlilor și grădinițelor. În unele cazuri, laboratoarele și publicul general sunt solicitați să raporteze despre bolile care trebuie declarate. Aceste rapoarte sunt utilizate de rutină de către agențiile medicale la toate nivelele supravegherii sănătății publice – local, național și global.

Datele spitalicești. Multe spitale rețin fișele de externare ale pacienților pentru scopurile administrative și financiare. Sistemele de supraveghere locale și naționale pot utiliza aceste date prin colectarea informației din fișele spitalelor în scopul supravegherii unui număr mare de fenomene medicale, inclusiv defectele la naștere, decesele copiilor și decesele materne, letalitatea, infecțiile nosocomiale etc. Informația necesară disponibilă din fișele de spitalizare poate include informația demografică, diagnosticele, durata spitalizării, rezultatul și altă informație despre pacient, care poate fi raportată fără identificarea indivizilor. Suplimentar la informația cu privire la severitatea maladiei, această informație poate la fel furniza date importante referitor la activitățile medicale.

Dezavantajul utilizării datelor din spital constă în faptul că ele se bazează pe instituția medicală, astfel încât nu este posibilă, de obicei, estimarea ratelor în baza populației. Datele spitalicești sunt cele mai utile în situațiile sau procedurile pentru care pacienții se spitalizează în mod tipic, de exemplu, operația cezariană, dar mai puțin în situațiile în care pacienții sunt tratați în afara mediului spitalicesc, spre exemplu, proces inflamator. Un alt dezavantaj este că spitalele private sau cele care deservesc pacienții în baza unui anumit tip de asigurare, pot admite doar

indivizi asigurați din punct de vedere economic. Astfel de spitale pot prezenta rate mai mici ale stărilor morbide severe sau ale deceselor, spre deosebire de restul comunității. Deci ratele care provin din datele spitalicești trebuie interpretate cu atenție, înainte de a fi generalizate la întreaga populație.

Datele clinice speciale/dispensarelor. Informația de la clinicile speciale poate fi utilă în special în cadrul supravegherii în cazul maladiilor sexual transmisibile (MST), tuberculozei etc. Datele respective sunt, de asemenea, bazate pe instituția medicală și astfel nu pot fi generalizate la populație.

Datele de laborator. Laboratoarele pot constitui o sursă utilă a datelor de supraveghere, în special în cazul maladiilor în care confirmarea de laborator este esențială pentru stabilirea diagnosticului (de exemplu, confirmarea HIV infecției). Supravegherea în baza datelor de laborator reprezintă un component important al profilaxiei și controlului infecțiilor tractului genital (ITG). Modalitatea tradițională de diagnosticare și tratament al ITG se efectuează în baza diagnosticului de laborator prin determinarea agentului etiologic care cauzează infecția. În țările dezvoltate, testele de laborator sunt utilizate pentru confirmarea infecțiilor simptomatice, precum și pentru detectarea infecțiilor asimptomatice, astfel furnizând date pentru supravegherea epidemiologică și monitorizarea sensibilității microorganismului față de tratamentul cu antibiotice (rezistența la antibiotice).

Registrele

Un registru servește pentru a include toate cazurile de boală sau categoria de boală (de tipul cancerului, defectelor la naștere sau vaccinării) în cadrul unui teritoriu definit. Informația este colectată din surse multiple (de exemplu, datele din fișele de externare ale pacienților, fișele de tratament, rapoartele de boală și certificatele de deces) și este corelată cu fiecare individ în dinamică (de exemplu, schema de vaccinare pentru un anumit copil în dinamică și prestarea serviciilor medicale de către mai mulți prestatori). Această corelație a subiecților în timp (dinamică) este caracteristică doar registrelor. Registrele au fost utilizate pentru a monitoriza

un număr mare de fenomene medicale și a identifica oportunități pentru activitățile de prevenire și control din domeniul sănătății publice.

Registrele pot fi formate în baza populației sau instituției medicale, deși registrele în baza populației, din care pot fi calculate ratele incidenței, sunt în general mai utile. Totuși, deși populația din grupul de risc nu este identificată, registrele în baza instituției medicale pot fi utile pentru o varietate de activități, inclusiv analizele descriptive și evaluarea eficienței tratamentului. Limitarea principală a registrelor constă în faptul că sistemele de colectare a datelor de calitate înaltă sunt costisitoare pentru formarea și menținerea lor și astfel nu sunt în general disponibile în toate zonele geografice. De asemenea, complexitatea procesului de colectare a datelor face mai dificil fluxul rapid de date.

Studiile asupra grupurilor-țintă și studiile la nivel de gospodărie

Informația care poate fi obținută din studii include starea morbidă, comportamentele asociate cu boala, factorii de risc și datele serviciilor medicale. Studiile pot figura sau ca studii transversale, care se desfășoară o singură dată, sau ca studii periodice pe scară largă. Informația în baza populației referitor la maladiile care nu trebuie declarate (raportate) este deseori obținută doar prin utilizarea studiilor asupra indivizilor, care pot cuprinde cazurile ce nu se prezintă la instituțiile medicale. Studiile care se desfășoară o singură dată nu furnizează informația ce poate fi utilizată pentru evaluarea tendințelor; studiile continue sau periodice sunt mai utile în scopurile supravegherii, deoarece ratele pot fi monitorizate în dinamică într-o regiune specifică.

De exemplu, studiile demografice și de sănătate furnizează date de calitate înaltă și sunt organizate de rutină în țările dezvoltate; totuși, costul desfășurării unor astfel de studii reprezintă o limitare serioasă pentru țările în curs de dezvoltare.

Identificarea la nivel de comunitate

Identificarea în comunitate a fenomenelor medicale se produce atunci, când persoanele considerate uneori ca fiind „informatori principali” raportează informația din comunitate la sectorul medical. Informatorii „cheie” pot fi reprezentați prin asistenții tradiționali la naștere, lucră-

torii medicali din provincie, conducătorii provinciilor sau pur și simplu subiecții care contactează strâns în comunitate. De exemplu, cazurile de tuberculoză care se produc în cadrul comunității pot să nu fie raportate unei instituții medicale și de aceea nu vor fi incluse în sistemul de supraveghere bazat pe instituția medicală. Modalitatea de identificare în comunitate este importantă pentru situațiile în care un număr semnificativ de cazuri medicale nu se prezintă sistemului de prestare a serviciilor medicale și astfel nu sunt identificate prin intermediul oricărei alte modalități de supraveghere discutate anterior.

2.5. TIPURILE SISTEMELOR DE SUPRAVEGHERE

Raportarea complexă (raportarea de tip „santinelă”)

Sistemele de raportare complexă colectează informația despre toate cazurile unui fenomen medical special care este supravegheat. Datele colectate de rutină despre asistența pacientului sunt acumulate pe o bază regulată și sunt raportate. Colectarea de rutină a datelor referitor la asistența pacienților include spectrul total al fenomenelor medicale identificate în instituțiile medicale și poate include informația din fișele de spitalizare ale bolnavului, vizitele la domiciliu și eforturile asistenței mobile prestate de către lucrătorii medicali. Alte surse de date complexe pentru sistemul de supraveghere reprezintă rapoartele de boală care trebuie declarate și studiile asupra sănătății reproducerii. Deoarece raportarea complexă furnizează informații diferite pentru agențiile de colectare a datelor, poate fi necesară cercetarea detaliată prudentă pentru identificarea tendințelor și modificărilor importante. Sistemele de raportare complexă sunt frecvent utilizate în țările în curs de dezvoltare, unde resursele de colectare a datelor, orientate spre fenomene medicale speciale, pot fi extrem de limitate.

În opoziție, *supravegherea de tip „santinelă”* monitorizează fenomenele medicale-cheie prin selectarea locurilor, regiunilor geografice, fenomenelor, prestatorilor sau vectorilor. În cadrul acestui sistem, instituțiile medi-

cale selectate sunt considerate ca *centre de supraveghere de tip „santinelă”*, fiind solicitate să raporteze fenomenul medical supravegheat. Deși centrele de supraveghere de tip „santinelă” pot fi formate în baza unui eșanțion, ele sunt selectate, de obicei, din cauza probabilității de observare a fenomenului medical special în acest loc, și pentru cooperare în procesul de raportare. Supravegherea de tip „santinelă” include un număr mare de activități medicale, în scopul obținerii informației la timpul potrivit.

Într-un sistem de supraveghere de tip „santinelă”, datele sunt raportate, de regulă, în fiecare săptămână, astfel încât focarele și alte cazuri medicale neobișnuite pot fi detectate rapid. Deoarece sunt implicate mai puține centre, datele corecte de la centrele de supraveghere de tip „santinelă” sunt, de obicei, mai exacte și mai complete și acumularea datelor este mai puțin costisitoare, comparativ cu sistemele de supraveghere complexă. Informația obținută din sistemele de supraveghere este totuși, ca regulă, nereprezentativă pentru populația generală și deseori insuficientă pentru a calcula ratele și rapoartele.

Sistemele în baza populației (sistemele în baza instituției medicale)

Termenul „*în baza populației*” este utilizat pentru a descrie informația colectată despre toate persoanele dintr-o anumită unitate geografică, spre deosebire de informația *în baza instituției medicale*, care poate caracteriza doar persoanele din zona care cuprinde instituția medicală dată.

Supravegherea în baza populației este în special importantă în multe țări în curs de dezvoltare, din motivul decalajelor în accesul la instituțiile medicale și starea de sănătate în regiunile urbane și rurale. Metodele supravegherii în baza populației includ înregistrarea demografică, studiile periodice în domeniul sănătății și supravegherea la nivel local (de exemplu, nivelul inferior al sistemului de sănătate). Supravegherea *în baza instituției medicale* poate include interviurile finale, grupurile de focar și examinările fișelor medicale clinice, rapoartele de supraveghere și evaluare. Grupurile de focar sunt frecvent utilizate ca o etapă primară în generarea ideilor despre cauza apariției fenomenelor și comportamentelor și sunt utile în proiectarea sistemelor de supraveghere. *Interviurile finale* necesită interviuarea pacienților care au finisat vizitele lor

la instituțiile medicale. Intervievările finale sunt ideale pentru evaluarea progresului la nivel local și pot fi utilizate în colectarea informației referitor la indicatorii procesului ai obiectivelor medicale, riscurilor medicale, comportamentului medical și intervențiilor medicale.

Un moment important în organizarea sistemelor de supraveghere constă în faptul că sistemele bazate pe instituțiile medicale în general nu includ cazurile din afara sistemului de prestare a asistenței medicale.

Datele primare și datele secundare

Datele colectate în scopurile supravegherii sunt numite *date primare*, iar datele acumulate din alte motive (de exemplu, înregistrările financiare și administrative), dar utilizate în scopurile supravegherii, sunt denumite *date secundare*.

Supravegherea activă și supravegherea pasivă

Sistemele de colectare a datelor supravegherii primare sunt, de regulă, clasificate ca active sau pasive. Supravegherea *pasivă* sau *inițiată de prestator* reprezintă o formă de colectare a datelor, în care prestatorii serviciilor medicale expediază raporturile la departamentul de sănătate în baza setului de legi și regulamente cunoscute. Majoritatea supravegheților de rutină se bazează pe raportarea pasivă, în care prestatorii serviciilor medicale raportează la nivel local despre maladiile care trebuie declarate în baza cazului individual. Sistemele pasive sunt deseori limitate din motivul lipsei de date complete și reprezentative. Ele pot să nu fie suficient de sensibile pentru detectarea focarelor. Avantajul sistemelor pasive este că ele necesită mai puțin personal pentru menținerea lor, comparativ cu sistemele active, și astfel sunt mai puțin costisitoare.

Fiind prezentate deficiențele sistemelor de supraveghere pasive, sistemele mai active pot fi necesare în situațiile de importanță medicală publică specială. Supravegherea *activă* sau *inițiată de către departamentul de sănătate* implică utilizarea regulată și solicitarea de rutină a rapoartelor de la raportorii potențiali, pentru a majora raportarea situațiilor sau maladiilor specifice.

În condițiile resurselor insuficiente, supravegherea activă este deseori utilizată pentru perioade scurte de timp din motive discrete, așa cum

este eliminarea unei condiții speciale din populație. Supravegherea activă poate fi utilizată pentru evaluarea reprezentativității rapoartelor pasive, majorarea amplitudinii raportării situațiilor specifice sau suplimentarea investigațiilor epidemiologice.

2.6. COMPONENTELE PROCESULUI DE SUPRAVEGHERE

Procesul de supraveghere constă din cinci componente principale:

1. stabilirea scopurilor și obiectivelor;
2. colectarea datelor;
3. analiza datelor;
4. interpretarea datelor;
5. comunicarea sau diseminarea informației referitor la supraveghere, care este corelată direct cu acțiunea la nivelul sănătății publice.

Stabilirea scopurilor și obiectivelor: supravegherea în baza obiectivelor medicale și a indicatorilor programului.

Identificarea obiectivelor medicale evaluabile, atribuirea priorității și corelarea tipului sistemului de supraveghere cu obiectivele date va produce o conexiune solidă între procesul de supraveghere și acțiunea în domeniul sănătății publice. Este util de a începe cu anticiparea acțiunilor și de a decide care acțiune medicală publică dvs. doriți să o realizați; ce decizii trebuie să se ia referitor la o problemă medicală specială? Sistemul de supraveghere care rezultă este mai important pentru utilizatorii informației, care stimulează capacitatea de utilizare și eficiența acestuia. Deoarece există o relație de rudenie între programele de supraveghere și cele de sănătate, procesul de supraveghere ajută la proiectarea și perfecționarea programelor de intervenție medicală, conducând la o utilizare eficientă a resurselor.

Indicatorii sunt utili în evaluarea progresului spre obiectivele medicale definite în prealabil, precum și în evaluarea obiectivelor medicale. Un indice este o măsură care, fiind comparată cu nivelul standard sau dorit de realizare, furnizează informația referitor la rezultatul medical

sau procesul de management. Indicatorii pot servi în calitate de markeri ai procesului de ameliorare a sănătății populației. Un indice poate fi o măsură directă a impactului sau una indirectă, care apreciază progresul spre scopurile specifice ale programului. Datele-indici sunt colectate periodic în dinamică pentru a urmări progresul spre obiectivele sistemului. Indicatorii *impactului* furnizează informația despre rezultatele finale, dar nu prezintă esența modalității de obținere a rezultatului. Din acest motiv, combinarea indicilor impactului cu indicatorii *procesului* (activitățile programului) și *rezultatului* (rezultatele acestor activități) furnizează informația esențială pentru evaluarea sistemului de supraveghere.

Problema clasificării indicilor este discutată pe larg și definițiile variază în cadrul diferitor organizații, însă indicatorii procesului, rezultatului și impactului reprezintă esența discuției. Indicatorii procesului sunt în general mai ușor evaluabili, comparativ cu indicatorii rezultatului sau impactului.

Indicatorii utili în epidemiologia sănătății populației

Indicatorii impactului: reflectă modificările fenomenului medical primar care prezintă interes (de exemplu, morbiditatea, mortalitatea) și alte rezultate medicale.

Indicatorii rezultatului: reflectă modificările în domeniul cunoștințelor, atitudinilor, comportamentelor sau disponibilității serviciilor necesare, care derivă din activitățile programului.

Indicatorii procesului: evidențiază acțiunile necesare pentru implementarea programului în scopul obținerii rezultatelor intenționate.

Totuși, indicatorii procesului sunt limitați prin faptul că ei nu evaluează eficiența procesului și nici nu apreciază fenomenul primar față de interes. Astfel, indicatorii procesului pot să nu fie corelați obligator cu indicatorii rezultatului. Corespunzător, deși indicatorii procesului sunt utili pentru o perioadă scurtă de timp, indicatorii rezultatului și impactului trebuie utilizați, în ultimă instanță, în evaluarea modificărilor reale ale stării sănătății.

Pentru fiecare obiectiv medical definit în prealabil, indicele de evaluare a acestui obiectiv trebuie, de asemenea, să fie definit, similar următorului exemplu:

Tabelul 2.2.

**Exemple de tipuri de obiective și indicatori
în domeniul sănătății reproducerii**

	Obiectivul programului	Indicatorul	Definiția	
Indicele procesului	100% din femeile însărcinate vor fi examinate la sifilis înainte de naștere	Numărul implicat în examinarea la sifilis	Numărul femeilor care nasc într-o perioadă de timp specificată, care au fost testate la sifilis în timpul sarcinii	× 100
			Numărul de nașteri cu nou-născuți vii într-o perioadă de timp specificată	
Indicele rezultatului	Reducerea procentajului de femei însărcinate cu testul pozitiv de diagnosticare a sifilisului la naștere de la x% la (x-n)%	Infecția sifilitică la femeile însărcinate	Numărul femeilor însărcinate testate la sifilis într-o perioadă de timp specificată, la ele identificându-se rezultate pozitive	× 100
			Numărul femeilor însărcinate testate la sifilis la naștere într-o perioadă de timp specificată	
Indicele impactului	Reducerea ratei mortalității perinatale de la y% la (y-n)%	Rata mortalității perinatale	Numărul deceselor în perioada perinatală (de la 22 de săptămâni de gestație până 7 zile de viață, inclusiv) într-o perioadă de timp specificată	× 100
			Numărul total de nașteri (cu nou-născuții vii plus decese fetale) pe parcursul aceleiași perioade de timp	

Adaptat din: Sănătatea reproducerii în situațiile de refugiere: un manual din domeniul interagenției. Geneva, Elveția; Membrul Superior al Națiunilor Unite pentru Refugiați; 1999.

Scopul corelării supravegherii cu obiectivele medicale este de a reafirma conceptul că supravegherea reprezintă un sistem care utilizează informația din multiple surse, pentru a influența starea de sănătate, ceea

ce este mai favorabil comparativ cu raportarea simplă a maladiei. Suplimentar, corelația îi ajută pe planificatori să cugete într-un mod creativ asupra eforturilor de a construi un sistem de supraveghere, în scopul evaluării tuturor obiectivelor medicale prioritare.

Colectarea datelor

Sursele de date pentru supravegherea sănătății publice și metodele de colectare a datelor au fost descrise în secțiunile anterioare. În general, există momente speciale, care trebuie reținute referitor la colectarea datelor. În primul rând, sursele de date și metodele de colectare trebuie să fie testate în prealabil, pentru a garanta validitatea lor. Instruirea personalului implicat în colectarea datelor reprezintă o etapă importantă în stabilirea unui sistem de supraveghere. Mecanismele de colectare a datelor trebuie să stabilească minimul de informație necesar pentru supravegherea fenomenului medical, în scopul ameliorării calității datelor și prevenirii unei probleme suplimentare a sistemului de sănătate. Trebuie demonstrată clar utilizarea fiecărui element al datelor colectate prin supraveghere.

Metodele de colectare de rutină a datelor dintr-un sistem pot fi controlate periodic, folosind alte metode, pentru a majora caracterul amplu al datelor; de exemplu, rapoartele asupra bolilor care trebuie declarate pot fi suplimentate cu informația din studii sau cu raportarea de tip „santinela”. Mecanismele utilizate în colectarea datelor trebuie să dispună de o formă standard, pentru a facilita analiza datelor și compararea rezultatelor din alte sisteme de supraveghere sau studii. Standardizarea formei sistemelor de colectare a datelor permite includerea datelor cu comiterea erorilor minimale. Utilizarea unei forme standardizate devine mai importantă în modificarea aplicării tehnologiei informaționale în problemele sănătății publice. În funcție de resursele regiunii particulare, această modificare poate fi importantă la moment sau în viitor, odată cu disponibilitatea resurselor.

1. O maladie infecțioasă, cronică sau zoonoză; traumatismul; expunerea la factorii nefavorabili; factorul de risc sau comportamentul defensiv; sau alt fenomen supravegheat asociat cu acțiunea la nivelul sănătății publice.

2. Identificarea realizată de către cine și în ce mod?
3. Procesul de raportare:
 - includerea datelor și editarea posibilă;
 - garantarea confidențialității.
4. Managementul datelor:
 - colectarea;
 - includerea;
 - editarea;
 - păstrarea;
 - analiza;
 - generarea raportului;
 - distribuirea raportului;
 - garantarea confidențialității.

Analiza datelor referitor la supraveghere

Capacitatea de a analiza, a interpreta și a prezenta corespunzător datele referitor la supraveghere este o abilitate importantă a lucrătorilor din sfera medicală. Colectarea regulată și sistematică a informației referitor la supraveghere permite de a descrie în dinamică fenomenele medicale desfășurate în populația aflată sub supraveghere. În efectuarea unei analize, datele supravegherii sunt, de regulă, comparate cu valoarea presupusă, precum și cu informația inițială. Analiza detaliată include determinarea numerelor și ratelor reale. Similar altor date epidemiologice descriptive, datele supravegherii sunt, de obicei, analizate în funcție de perioada de timp, de regiune și persoană.

Timpul. Descrierea în dinamică este o modalitate importantă de detectare a tendințelor în fenomenul medical supus supravegherii. Compararea numărului de rapoarte ale cazurilor, primite pe parcursul unui interval anumit de timp (de exemplu, zile, săptămâni, luni), poate ajuta la identificarea modificărilor exacte în calcularea numărului de cazuri într-un interval de timp. Compararea numărului de cazuri pentru perioada de timp curentă cu numărul raportat în timpul aceluiași interval în anii premergători poate facilita determinarea particularităților sezoniere ale fenomenului medical.

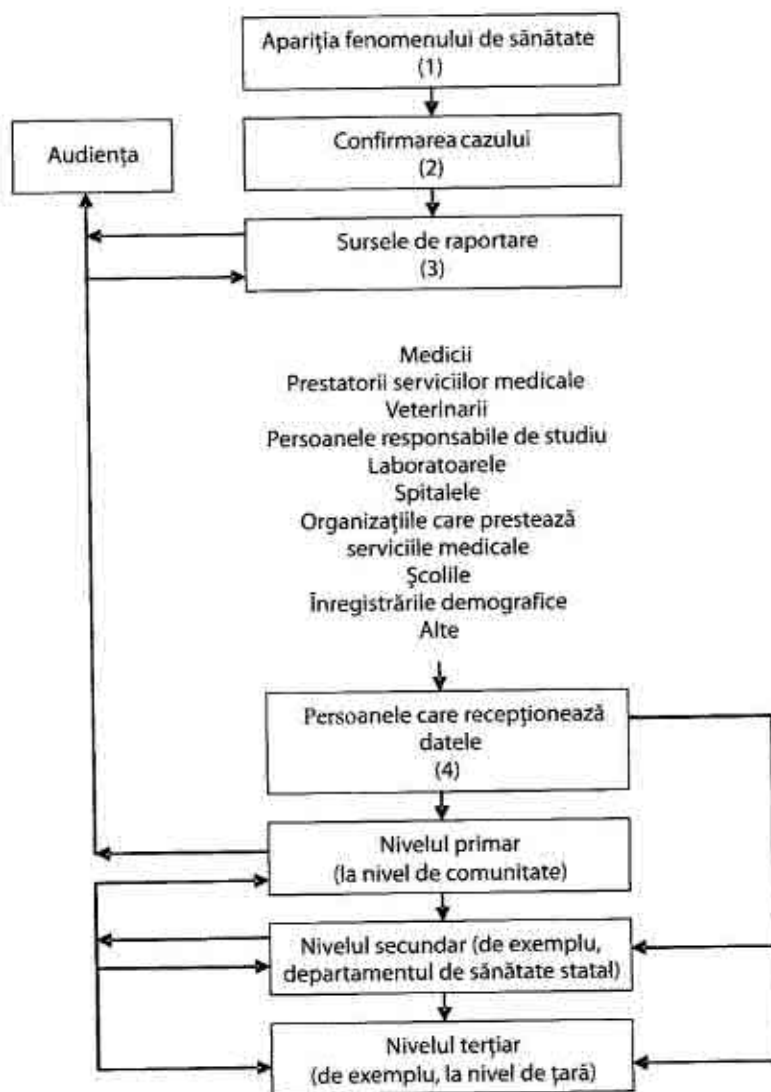


Fig. 2.1. Reprezentarea schematică simplă a unui sistem generic de supraveghere.

Ilustrarea grafică a fenomenului medical în dinamică este o modalitate de a identifica tendințele pe termen lung (seculare). Este utilă notarea fenomenelor semnificative, care probabil au influențat tendințele seculare în datele de supraveghere grafic vizibile. Aceste fenomene pot include implementarea sau excluderea programelor de intervenție, modificări ale definiției cazului, utilizată în supraveghere, modificări ale conștientizării situației date de către public sau majorarea intensității supravegherii. În plus, perioada de timp îndelungată între stabilirea rezultatului medical și raportarea problemei trebuie luată în considerare atunci, când se analizează în dinamică datele de supraveghere. Pentru a minimaliza inexactitățile datelor, intervalul dintre identificarea și raportarea cazului trebuie identificat și utilizat corespunzător în scopul raportării tuturor cazurilor. Selectarea intervalului adecvat pentru analiză este dependentă de situația medicală aflată în procesul de studiere și poate varia de la momentul expunerii până la manifestarea simptomelor, de la apariția simptomelor până la stabilirea diagnosticului, sau de la stabilirea diagnosticului până la raportarea cazului la autoritățile din domeniul sănătății publice.

Regiunea. Analiza ajută la identificarea regiunii, unde are loc majorarea numărului de cazuri și poate la fel releva focarele izolate ale fenomenului medical care nu au fost detectate în analiza în funcție de timp. De exemplu, chiar dacă frecvența generală a unei anumite probleme este în descreștere, atunci nivelele (inclusiv creșterile) numărului de cazuri poate varia în funcție de regiunea geografică. Identificarea acestor regiuni focale permite centrarea eficientă a resurselor profilactice. Dimensiunea unității pentru analiza geografică este determinată de tipul fenomenului medical aflat sub supraveghere. De exemplu, în unele condiții excepționale pot fi adecvate regiunile mari de tipul statelor sau țărilor, în timp ce pentru fenomenele, care se întâlnesc frecvent sau în situațiile de focar, regiunile mici pot fi cele mai adecvate.

Persoana. Analiza datelor de supraveghere în funcție de persoană furnizează informația despre caracteristicile celor care sunt supuși problemei medicale sau celor cu o probabilitate mai mare de a fi expuși

la fenomenul medical aflat sub supraveghere. Variabilele demografice utilizate cel mai frecvent în analizele în funcție de persoane sunt: vârsta, sexul și rasa sau etnicitatea. Alte variabile, reprezentate prin starea civilă, ocupația, profitul și factorii de risc ai anumitor rezultate medicale, pot fi utile, deși majoritatea sistemelor de supraveghere nu colectează în mod obișnuit o astfel de informație. Sistemele de supraveghere au fost, de asemenea, utilizate în studierea caracteristicilor comportamentale ale populației.

Interacțiunile dintre timp, regiune (loc) și persoană pot să camufleze particularitățile maladiei în populațiile specifice. Trecerea de la ratele brute la ratele specifice variabile pe parcursul etapei de analiză poate clarifica efectele interacțiunilor dintre timp, regiune și persoană și relevă într-o măsură mai mare tendințele importante în datele de supraveghere.

Planul de analiză a datelor:

1. Identificarea ratelor sau indicilor posibili până la colectarea datelor.
2. Calcularea ratelor, rapoartelor, proporțiilor.
3. Prepararea tabelelor, graficelor și hărților.
4. Compararea ratelor cu valorile presupuse, ratele de referință și ratele inițiale.
5. Utilizarea metodelor probabilității statistice pentru a determina, dacă diferențele aparente ale ratelor sunt semnificative.
6. Atribuirea priorității pentru cele mai importante probleme medicale – ratele mortalității și morbidității specifice de caz.
7. Identificarea subgrupelor supuse celui mai înalt risc.
8. Identificarea factorilor potențial responsabili de mortalitate și morbiditate

Informatica în domeniul sănătății publice

Informatica în domeniul sănătății publice este aplicarea științei și tehnologiei informaționale în practica și cercetarea sănătății publice. Definiția dată a informaticii sănătății publice include mai mult decât computerizarea informației referitor la sănătatea publică. Ea reprezintă capacitatea tehnologiilor disponibile de a dirija informația sau acele tehnologii includ foaia și condeiu, calculatoarele de buzunar, computerele, aplicările

multimedia ori o rețea de telecomunicații globale. Scopul informaticii sănătății publice este de a „accelera și simplifica” conversia ipotezelor referitor la distribuirea și determinanții maladiilor în cadrul populațiilor în informația utilă și de a facilita diseminarea cunoștințelor noi pe căile, care vor stimula practica sănătății publice.

Informatica sănătății publice poate fi aplicată în unele componente ale supravegherii.

Inregistrarea și raportarea cazurilor. Amploarea raportării cazului depinde în măsură mare de gradul de efort necesar, pentru ca practicianul din sfera medicală să înregistreze și să raporteze asupra cazului medical, și de etapele ulterioare necesare pentru a continua procesul de raportare la toate nivelele sistemului de supraveghere. Două concepte principale în ameliorarea raportării sunt **standardizarea** și **integrarea**. Prin utilizarea sistemelor de clasificare standardizate pentru raportarea datelor medicale (de exemplu, Clasificarea Internațională a Maladiilor, revizia a zecea [CIM-10]), datele supravegherii pot fi raportate eficient la toate nivelele sistemului de supraveghere. Modalitățile de înregistrare structurate, standardizate și definițiile variabile pentru raportarea datelor medicale permit flexibilitatea sistemelor de colectare a informației locale (de exemplu, diferite aplicații actualizate, variabile suplimentare de interes la nivel local), în timp ce se creează o bază de date integrată, comună referitor la fenomenele medicale.

Transmiterea datelor. Tehnologiile asociate cu informatica sănătății publice facilitează transmiterea datelor de supraveghere primară prin transferurile electronice, telecomunicații și conectarea la computer. Utilizarea Internetului sporește la toate nivelele de supraveghere, începând cu introducerea de către indivizi a informației lor personale în sistemele de date bazate pe Internet.

Analiza datelor. Utilizarea unui computer în analiza datelor de supraveghere este importantă pentru oricine, exceptând cele mai simple sisteme, și tehnologiile noi modifică modalitatea de analizare. Exemplul primar constă în utilizarea sistemelor informației geografice (SIG) în ilustrarea grafică și analiza modificărilor în distribuția spațială a fenomenelor medicale.

Raportarea și diseminarea rezultatelor supravegherii. Tehnologiile informaționale noi au majorat în măsură vizibilă accesibilitatea rezultatelor supravegherii prin intermediul transferului electronic al rapoartelor, accesului la Internet și prezentărilor multimedia. Suplimentar, modalitățile noi de prezentare a datelor în formă de tabele, grafice și hărți pot stimula perceperea vizuală a semnificației bolii și a modificărilor dinamice în tendințele acesteia. Aceste reprezentări vizuale pot fi extrem de eficiente în prezentarea datelor de supraveghere pentru cei care iau decizii, fiind capabili să realizeze prompt acțiunea la nivelul sănătății publice.

Cheia spre dezvoltarea unui sistem de supraveghere eficient constă în utilizarea maximă a tehnologiilor disponibile și în preconizarea pe viitor a integrării tehnologiilor noi acolo unde ele vor fi cele mai utile. În procesul de proiectare și implementare a oricărui sistem de supraveghere, lucrătorii din sfera medicală publică trebuie să abordeze următoarele întrebări:

1. Realizarea căror sarcini specifice, componente ale supravegherii sănătății publice, poate fi facilitată prin utilizarea tehnologiilor informaticii, în scopul unei interpretări mai rapide, mai ușoare și mai exacte?
2. Ce funcții ale informaticii sunt adecvate, utile și aplicabile pentru fiecare sarcină?
3. Ce capacități ale acestei tehnologii au fost deja utilizate sau se află în proces de dezvoltare?
4. Ce utilizări potențiale ale tehnologiei informaționale pot fi identificate în prezent?

În țările cu resurse limitate, un sistem de înregistrare a materialelor, bine planificat și dirijat, poate continua să fie cel mai eficient sistem de raportare disponibil. Totuși, „deoarece sistemele informației de supraveghere sunt implementate, fiecare efort trebuie efectuat în scopul incorporării proceselor standardizate pentru conexiunea și integrarea sistemului, protocoalelor pentru schimbul de date și accesului la informație, elementelor de date referitor la asistența medicală și schemelor de clasificare standard”.

Interpretarea datelor referitor la supraveghere

Interpretarea este un proces de transformare a datelor obținute din studiul de supraveghere în informația utilizată pentru realizarea acțiunii. Datele referitoare la calitate joacă un rol important în permiterea personalului medical de a modifica și a perfecționa modalitatea de procedare în domeniul lor și în centrarea atenției strategilor asupra stării de sănătate a populației. Datele nu trebuie interpretate în mod izolat, ci mai bine în baza cunoștințelor generale despre etiologia, epidemiologia și evoluția naturală a bolii sau a fenomenului medical. Interpretarea datelor de supraveghere furnizează informația care poate fi utilizată în identificarea epidemiei, monitorizarea tendințelor, evaluarea politicii publice și proiectarea necesităților pe viitor.

Identificarea epidemiei. Prin intermediul supravegheii sistematice, în analiza datelor poate fi identificată o creștere a numărului de cazuri a fenomenului medical până la proporții epidemice. Datele supravegheerii deseori furnizează informația adecvată pentru a detecta majorarea prevalenței unui fenomen medical. La etapa de interpretare, este important de a considera dacă tendințele sunt stabile, cresc și descresc în mod treptat, sau demonstrează o majorare bruscă care depășește rezultatele presupuse. Câțiva factori totuși pot conduce la o multiplicare a numărului de cazuri raportate, inclusiv modificările în cadrul populației, condiționate de migrațiune, procedeele diagnostice perfecționate, ameliorarea tehnicilor de raportare și modificările în sistemul de supraveghere sau ale metodelor. Deși oricare variație în incidența și prevalența unui fenomen medical trebuie apreciată ca fiind serioasă, este important de a lua în considerare acești factori atunci, când se ajunge la anumite concluzii.

Monitorizarea tendințelor. În datele de supraveghere, tendințele temporare pe termen lung trebuie explicate la etapa de interpretare. Supravegherea este în special indispensabilă în cazul maladiilor cronice sau în cazul sănătății reproducerii, în care intervențiile bazate pe tendințele pe termen lung au un impact mai mare decât în epidemii, ceea ce necesită investigare și măsuri de control rapide. Colectarea datelor regulate, sistematice de supraveghere permite monitorizarea adecvată a diferitor

fenomene medicale și poate ajuta la determinarea strategiilor corespunzătoare de intervenție și profilaxie.

Evaluarea politicii publice. Intervențiile medicale și impactul politicilor asupra acestor intervenții poate fi evaluat prin utilizarea datelor de supraveghere. Evaluarea datelor de supraveghere poate stimula luarea deciziei de management în scopul utilizării mai eficiente a resurselor, ameliorării operațiunilor de program și beneficiului public maximal.

Proiectarea necesităților pe viitor. Pe viitor tendințele pot fi prognosticate prin examinarea datelor de supraveghere curente și prin aplicarea modelelor matematice pentru aceste date. De exemplu, atunci când apar modificări ale factorilor de risc într-o populație supusă riscului de dezvoltare a unui fenomen medical, modificările morbidității și mortalității condiționate de fenomenul medical pot fi presupuse, utilizând datele de supraveghere.

Limitările datelor de supraveghere. Trebuie reținute câteva momente, atunci când se analizează datele din sistemele de supraveghere. În primul rând, cunoștințele despre beneficiile și neajunsurile metodelor de colectare a datelor și raportarea sistemelor vor asigura perspicacitatea tendințelor care derivă din analiza datelor; sunt oare reale tendințele observate în date? Analiza trebuie să se desfășoare de la procedurile simpliste la cele mai complexe. Fiți conștienți de calitatea datelor colectate și de oricare discrepanțe, atunci când se raportează din surse multiple, deoarece acești factori, la rândul lor, dictează nivelul de analizare a datelor cu comiterea minimală a erorilor și interpretării incorecte.

Exactitatea datelor de supraveghere este evaluată în funcție de *siguranța și validitatea* lor. Este important să cunoaștem dacă un anumit fenomen medical este raportat concludent de către diferiți observatori (siguranța) și, de asemenea, dacă raporturile despre fenomenul medical aflat în studiere reflectă situația reală (validitatea). Un alt concept de bază, care trebuie considerat în analiza datelor de supraveghere, îl reprezintă eroarea ecologică (ecological fallacy). Eroarea ecologică poate apărea la interpretarea observărilor asupra grupurilor. Eroarea ecologică poate exista în formă de *eroare de grupare*, care apare din cauza pierderii

informației în timpul grupării indivizilor, sau de *eroare de specificare*, ca și consecință a definirii grupului. Sunt necesare precauții pentru a reduce șansele erorii ecologice prin analiza subseturilor de date, în scopul relevării tendințelor diferite în datele de supraveghere.

Limitările datelor colectate trebuie să fie recunoscute, interpretate și raportate. Raportarea inadecvată poate fi inevitabilă, deoarece majoritatea sistemelor de supraveghere se bazează pe situațiile raportate de către prestatorii serviciilor medicale. Totuși, în timp ce raportarea insuficientă este relativ persistentă, datele complete mai pot fi utilizate în identificarea tendințelor în maladie. O altă problemă a supravegherii constă în faptul că raportarea eronată poate falsifica estimările severității maladii. De exemplu, o problemă medicală care necesită spitalizare are o probabilitate mai mare de a fi raportată, decât problemele identificate în instituția ambulatorie. Această eroare poate fi redusă prin ajustarea raportării incorecte, sau prin colectarea datelor din surse multiple, acolo unde este posibil. La interpretarea datelor supravegherii este necesară conștientizarea contradicțiilor în definițiile cazului și orice modificări ale definițiilor existente, ce pot afecta exactitatea raporturilor de cazuri. În general, analiștii de date trebuie să asigure reprezentativitatea cazurilor raportate, concordanța în definițiile cazului și responsabilitatea majoră în oportunitatea colectării și raportării datelor.

Comunicarea rezultatelor supravegherii

Comunicarea rezultatelor supravegherii constituie următoarea etapă a procesului de transformare a datelor în informația necesară pentru realizarea acțiunii. Informația referitor la supraveghere servește la informarea și stimularea destinatarilor, deci este potrivit de a *comunica*, decât pur și simplu a distribui informația referitor la supraveghere. Distribuirea implică un proces unidirecțional în care informația este transmisă de la un punct la altul, în timp ce comunicarea reprezintă un proces colaborativ, implicând cel puțin un expeditor și un destinatar. Astfel, procesul de comunicare a datelor supravegherii este incomplet până atunci, când destinatarii vor recunoaște recepționarea (distribuirea) și caracterul amplu al informației (feedback). Personalul medical are o probabilitate mai

mare de a continua ocupația interesantă de a colecta informația, în cazul în care el cunoaște ceea ce a fost utilizat și realizat.

Persoanele care necesită să primească comunicarea despre informația referitor la supraveghere includ indivizi, care raportează cazurile și furnizează datele (de exemplu, prestatorii serviciilor medicale, conducătorii laboratoarelor) și indivizi, care necesită cunoștințe în scopuri administrative, planificarea programului și luarea deciziilor. Este important faptul că rezultatele și recomandările generate de date conduc la acțiunea concretă în scopul atingerii obiectivelor medicale prestabilite.

În funcție de resursele disponibile și necesitățile audienței, există multe căi posibile de comunicare a datelor de supraveghere, inclusiv simpla tablă de clasă, afișele și broșurile, publicațiile formale, mediul electronic (sistemele de telecomunicații, faxul și conferințele de tip audio, video), mass-media și adunările publice. Indiferent de audiența centrată sau calea de comunicare, informația trebuie prezentată într-o formă simplă și clară. Reprezentările grafice și alte prezentări vizuale par a fi mai eficiente în procesul de circulație a informației, comparativ cu prezentările tabelare convenționale ale cifrelor.

Aspectul comunicativ al supravegherii trebuie să fie evaluat periodic, pentru a garanta că informația referitor la supraveghere a fost comunicată persoanelor care au nevoie de ea și că informația aduce beneficii populației prin inițierea acțiunii sau răspunsului medical public adecvat. Deși evaluările formale pot să nu fie efectuate întotdeauna, aceste obiective trebuie permanent să fie luate în considerare, atunci când se preconizează comunicarea datelor supravegherii. În ultimă instanță, comunicarea eficientă a informației referitor la supravegherea sănătății publice reprezintă o corelație decisivă în procesul de traducere a informației științifice în practica medicală publică.

Implementarea acțiunii la nivelul sănătății publice în baza datelor supravegherii

Implementarea acțiunii medicale publice, ca rezultat al informației integrate prin intermediul supravegherii, depinde, în primul rând, de eficiența de distribuire a datelor la persoanele responsabile din domeniul

sănătății publice și strategii, responsabili de coordonarea și finanțarea strategiilor și programelor la nivelul sănătății publice. Analiza și interpretarea datelor de supraveghere furnizează o bază de identificare a problemelor și soluțiilor posibile în interiorul sectorului sanitar. Activitățile continue ale supravegherii permit evaluarea și modificarea eforturilor intervențiilor care sunt deja în progres. Atunci când datele sunt furnizate într-o manieră oportună la sectorul de sănătate, ele pot fi utilizate pentru planificarea, elaborarea, implementarea și evaluarea programelor referitor la sănătatea publică. Această conexiune între colectarea datelor și acțiunea la nivelul sănătății publice continuă să constituie o corelație vitală, care reliefează valoarea și utilitatea supravegherii în calitate de metodă.

2.7. EVALUAREA SISTEMELOR DE SUPRAVEGHERE

Analiza regulată a sistemului de supraveghere stabilit permite cadrului medical de a modifica și a perfecționa acțiunile medicale care au loc în domeniul corespunzător. Aceasta poate constitui prima etapă în evaluarea modului de abordare a necesității informației referitor la supraveghere pentru obținerea unui rezultat medical nou, dacă informația dată poate fi colectată prin modificarea sistemului existent sau dacă este necesară instituirea unui sistem nou. Evaluarea sistemelor de supraveghere reprezintă o etapă-cheie în promovarea utilizării maxime a resurselor medicale publice și trebuie să includă recomandări, în scopul ameliorării calității și eficienței. Evaluarea sistemelor de supraveghere promovează utilizarea maximă a resurselor sănătății publice prin garantarea că problemele sănătății publice se află sub supraveghere, că sistemele de supraveghere operează eficient și că informația distribuită de către sistemele de supraveghere este utilă pentru practica medicală publică. Evaluarea unui sistem de supraveghere a sănătății publice implică evaluarea atributelor sistemelor, inclusiv sensibilitatea, oportunitatea, reprezentativitatea, valoarea predictivă, exactitatea și caracterul amplu

al informației descriptive, simplitatea, flexibilitatea și acceptabilitatea. Evaluarea sistemului trebuie să ia în considerare acele atribute, care sunt de cea mai înaltă prioritate pentru un anumit sistem și obiectivele acestuia în ansamblu.

Elementele evaluării sistemelor de supraveghere

O evaluare detaliată trebuie să identifice modalitățile de ameliorare a operațiunii și eficienței sistemului.

Pe scurt, în evaluarea unui sistem de supraveghere trebuie realizate următoarele sarcini:

- A.** Implicarea factorului de decizie în procesul de evaluare.
- B.** Descrierea sistemului de supraveghere pentru a evalua:
 1. Descrierea importanței pentru sănătatea publică a fenomenului medical aflat sub supraveghere.
 2. Descrierea scopului și operațiunii sistemului de supraveghere.
 3. Descrierea resurselor utilizate în operarea sistemului.
- C.** Centrarea asupra modului de evaluare.
 1. Determinarea scopului specific al evaluării.
 2. Identificarea factorilor de decizie care vor recepționa rezultatele și recomandările referitor la evaluare.
 3. Considerarea asupra modului de utilizare a informației supuse evaluării.
 4. Specificarea întrebărilor care vor fi soluționate prin evaluare.
 5. Determinarea standardelor pentru evaluarea realizării unui sistem de supraveghere.
- D.** Acumularea dovezilor credibile referitor la organizarea unui sistem de supraveghere:
 1. Indicarea gradului de utilitate.
 2. Descrierea fiecărui atribut al sistemului.
- E.** Justificarea și formularea concluziilor, recomandărilor.
- F.** Garantarea utilizării rezultatelor evaluării și împărtășirea experienței dobândite.

2.8. DESCRIEREA FIECĂRUI ATRIBUT AL SISTEMULUI

Simplitatea

Simplitatea unui sistem de supraveghere a sănătății publice se referă atât la structura sa, cât și la facilitatea funcționării sale. Sistemele de supraveghere trebuie să fie cât mai simple posibil, realizând obiectivele sale.

Schema care ilustrează fluxul de date și legătura inversă într-un sistem de supraveghere poate ajuta la evaluarea simplității și complexității unui sistem de supraveghere. În evaluarea simplității unui sistem trebuie să fie luați în considerare următorii indici:

- tipul și totalitatea datelor necesare pentru a stabili prezența fenomenului de sănătate (de exemplu, a fost respectată definiția cazului);
- tipul și totalitatea altor date referitor la cazuri (de exemplu, informația demografică, comportamentală și referitor la expunerea la fenomenul de sănătate);
- numărul organizațiilor implicate în recepționarea raporturilor de cazuri;
- nivelul de integrare cu alte sisteme;
- metoda de colectare a datelor, inclusiv numărul și tipurile surselor de raportare și timpul consumat pentru colectarea datelor;
- nivelul de supraveghere, necesară pentru actualizarea datelor referitor la caz;
- metode de operare cu datele, inclusiv timpul consumat pentru transferul, includerea, editarea, păstrarea și menținerea datelor;
- metode pentru analiza și distribuirea datelor, inclusiv timpul consumat pentru pregătirea datelor pentru a fi distribuite;
- necesitățile de instruire ale personalului;
- timpul consumat pentru menținerea sistemului.

Simplitatea este corelată strâns cu acceptabilitatea și oportunitatea. Simplitatea, de asemenea, influențează asupra cantității resurselor, necesare în operarea sistemului.

Flexibilitatea

Un sistem flexibil de supraveghere a sănătății publice se poate adapta la modificarea necesităților informaționale sau la condițiile de operare care necesită puțin timp suplimentar, personal sau finanțări alocate. Sistemele flexibile se pot acomoda, de exemplu, la fenomenele medicale noi, la modificările în definițiile cazului sau la tehnologia și variațiile în finanțarea sau raportarea surselor. În plus, sistemele care utilizează formatele standard ale datelor (de exemplu, în schimbul datelor electronice) pot fi ușor integrate cu alte sisteme și, astfel, pot fi considerate flexibile.

Flexibilitatea este probabil cel mai bine evaluată retrospectiv, prin observarea modalității în care sistemul răspunde la solicitările noi.

Calitatea datelor

Calitatea datelor reflectă complexitatea și validitatea datelor înregistrate în cadrul sistemului de supraveghere a sănătății publice.

Examinarea procentajului răspunsurilor „necunoscute” sau „lipsa răspunsului” la punctele din formularele de supraveghere reprezintă o modalitate directă și facilă de a aprecia calitatea datelor. Datele de calitate înaltă vor determina un procentaj mai mic de astfel de răspunsuri. Totuși, evaluarea completă a complexității și validității datelor din sistem poate necesita un studiu special. Valorile datelor înregistrate în cadrul sistemului de supraveghere pot fi comparate cu valorile „veridice” prin intermediul, de exemplu, al analizării datelor selectate, corelației cu înregistrarea specială, sau interviuării pacientului. Suplimentar, calcularea sensibilității și valorii predictive pozitive pentru datele din sistem ar putea fi utilă în evaluarea calității datelor.

Calitatea datelor este influențată de performanța testelor diagnostice și de screening (de exemplu, definirea cazului) în cazul unui fenomen legat de sănătate, claritatea textului imprimat sau formularelor de supraveghere electronice, calitatea instruirii și supravegherii persoanelor care completează aceste formulare de supraveghere, și de precauția exercitată în operarea cu datele. Analiza acestor implicații ale sistemului de supraveghere a sănătății publice furnizează o modalitate indirectă de evaluare a calității datelor.

Acceptabilitatea

Acceptabilitatea reflectă dorința persoanelor și organizatorilor de a participa în sistemul de supraveghere.

Acceptabilitatea se referă la dorința persoanelor din agențiile de sponsorizare care operează în sistem și a persoanelor din afara agențiilor de sponsorizare (de exemplu, persoanele care sunt solicitate să raporteze datele) de a utiliza sistemul. Pentru evaluarea acceptabilității, trebuie să fie luate în considerare momentele de interacțiune dintre sistem și participanții săi, inclusiv persoanele care suportă un fenomen legat de sănătate și cele care raportează cazurile.

Indici cantitativi ai acceptabilității pot include:

- rata participării subiecților sau agențiilor (dacă aceasta este înaltă, atunci cât de rapid a fost atinsă);
- ratele finalizării interviurilor și ratele refuzului de a răspunde la întrebări (dacă sistemul implică interviuatori);
- caracterul deplin al formularelor de raportare;
- rata raportării de către medici, laborator, spitalul/instituția medicală;
- oportunitatea raportării datelor.

Unii din acești indici ar putea fi obținuți în urma analizării formularelor de raportare a supravegherii, în timp ce altele ar necesita studii speciale.

Unii factori care influențează acceptabilitatea unui sistem special sunt:

- importanța pentru sănătatea publică a fenomenului legat de sănătate;
- recunoașterea de către sistem a contribuției persoanei;
- distribuirea datelor grupate la sursele de raportare și părțile interesate;
- răspunsul sistemului la sugestii și comentarii;
- raportarea timpului limitat la timpul disponibil;
- facilitatea și costul raportării datelor;
- garantarea statutară federală și statală a păstrării și confidențialității datelor;

- abilitatea sistemului de a proteja păstrarea și confidențialitatea datelor;
- necesitățile statutare federale și statale pentru colectarea datelor și raportarea cazului;
- participarea din comunitatea în care funcționează sistemul.

Sensibilitatea

Sensibilitatea unui sistem de supraveghere poate fi caracterizată în baza a două nivele. În primul rând, la nivelul de raportare a cazului, sensibilitatea se referă la proporția cazurilor unei maladii (sau alt fenomen de sănătate), detectate de către sistemul de supraveghere. La al doilea nivel, sensibilitatea se referă la abilitatea de a detecta focarele, inclusiv abilitatea de a monitoriza modificările numărului de cazuri în dinamică.

Metodele. Calcularea sensibilității unui sistem de supraveghere a sănătății publice este influențată de probabilitatea că:

- anumite maladii și alte fenomene de sănătate se declanșează în populația aflată sub supraveghere;
- cazurile unor anumite fenomene de sănătate se află sub supraveghere medicală, sunt supuse testărilor de laborator, sau de altfel sunt la atenția instituțiilor, cărora li se solicită raportarea.
- fenomenele de sănătate vor fi diagnosticate/identificate, reflectând abilitatea prestatorilor serviciilor medicale și sensibilitatea testelor diagnostice și de screening (de exemplu, definirea cazului);
- cazul va fi raportat la sistem.

Situațiile date se pot extinde prin analogie asupra sistemelor de supraveghere a sănătății publice, care nu corespund modelului tradițional de prestare a serviciilor medicale. De exemplu, sensibilitatea unui sistem de supraveghere a morbidității sau factorilor de risc, bazat pe telefonie, este afectată de:

- numărul persoanelor care dispun de telefoane, care sunt la domiciliu atunci când li se telefonează și care sunt de acord să participe;
- abilitatea persoanelor de a înțelege întrebările și de a identifica corect poziția lor;
- dorința persoanelor responsabile de a raporta poziția lor.

Gradul, în care aceste situații sunt analizate, depinde de sistem și de resursele disponibile pentru evaluarea sensibilității. Primul pas în evaluarea sensibilității – presupunând că majoritatea cazurilor raportate sunt clasificate corect – este de a estima proporția din numărul total de cazuri detectate de către sistem în populația supravegheată, reprezentată în acest raport prin $a/(a+c)$ (tabelul 2.3).

Tabelul 2.3.

Calcularea sensibilității* și valorii predictive pozitive pentru un sistem de supraveghere**

Detectarea de către sistem	Situația prezentă		
	Da	Nu	
Da	Veridic pozitivă a	Fals pozitivă b	a + b
Nu	Fals negativă c	Veridic negativă d	c + d
	a + c	b + d	Total

* Sensibilitatea $= a/(a+c)$

** Valoarea predictivă pozitivă (VPP) $= a/(a+b)$

Supravegherea maladiilor care pot fi prevenite prin vaccinare aduce un exemplu, unde detectarea focarelor constituie o problemă critică. Modalitățile, care au fost recomandate pentru majorarea sensibilității de raportare a maladiilor ce pot fi prevenite prin vaccinare, ar putea fi aplicate în cazul altor fenomene de sănătate. De exemplu, sensibilitatea unui sistem poate fi majorată prin:

- organizarea supravegherii active (ca exemplu, contactarea tuturor prestatorilor sau instituțiilor responsabile de cazurile care se raportează);
- utilizarea standardelor externe (sau altor indicatori ai supravegherii) pentru a monitoriza calitatea raportării cazului;
- identificarea cazurilor importante;

- identificarea numărului de cazuri de maladii suspectate, care sunt raportate, investigate și excluse din grupul fenomenelor medicale;
- monitorizarea efortului diagnostic (de exemplu, identificarea prezentei necesităților de laborator pentru testele diagnostice);
- monitorizarea circulației agentului (ca exemplu, virus sau bacterie) care cauzează maladia.

Capacitatea unui sistem de supraveghere a sănătății publice de a detecta focarele sau alte modificări ale incidenței și prevalenței ar putea fi majorată substanțial în cazul, în care în sistem sunt incluse testele diagnostice detaliate. De exemplu, utilizarea subtipării moleculare în supravegherea infecțiilor cauzate de *Escherichia coli* O 157:H7 în Minnesota a majorat capacitatea sistemului de supraveghere de a detecta focarele, care de altfel puteau să nu fie identificate.

Evaluarea sensibilității unui sistem de supraveghere necesită:

- a) colectarea sau accesul la datele care sunt, de obicei, neesențiale pentru sistem, în scopul determinării frecvenței reale a maladii în populația aflată sub supraveghere și
- b) validarea datelor colectate de sistem. Exemplele de surse de date utilizate în evaluarea sensibilității sistemelor de supraveghere a sănătății publice sau ale informației din domeniul sănătății publice includ înregistrările medicale și registrele. Suplimentar, sensibilitatea poate fi evaluată prin estimarea cazurilor totale în populația supusă supravegherii, prin utilizarea tehnicilor de captare-recaptare.

Pentru a evalua adecvat sensibilitatea unui sistem de supraveghere a sănătății publice, poate fi necesară calcularea de mai multe ori a atributului acestuia. Ca exemplu, sensibilitatea poate fi determinată pentru datele din sistem, pentru fiecare sursă de date sau pentru sursele combinate de date, pentru maladiile specifice supravegheate, sau pentru fiecare din perioadele de timp cu durata de un an. Utilizarea diagramei Venn poate ajuta la detectarea evaluării sensibilității pentru sursele combinate ale datelor din sistem.

Valoarea predictivă pozitivă

Valoarea predictivă pozitivă (VPP) este proporția de cazuri raportate, care realmente suportă un fenomen legat de sănătate, supus supravegherii.

Metode. Evaluarea sensibilității și VPP asigură diferite perspective referitor la gradul de funcționare a sistemului. În funcție de obiectivele sistemului de supraveghere a sănătății publice, evaluarea VPP poate fi necesară, oricând va fi evaluată sensibilitatea. În acest raport VPP este reprezentată prin $a/(a+b)$.

În evaluarea VPP, accentul primar se plasează pe confirmarea cazurilor, raportate prin sistemul de supraveghere. Influența VPP asupra utilizării resurselor sănătății publice poate fi considerată din aspectul a două nivele.

La nivelul de detectare a cazului, VPP afectează totalitatea resurselor, utilizate pentru investigările cazului. De exemplu, în unele state, fiecare caz de hepatită A raportat este investigat rapid de către asistenta medicală responsabilă de sănătatea publică și persoanele din grupul de risc care au fost în contact cu pacienții, sunt supuși tratamentului profilactic. Un sistem de supraveghere cu VPP joasă, având drept consecință raportările frecvente ale cazurilor „fals pozitive”, va conduce la centrarea resurselor incorecte.

La nivelul detectării focarului (sau epidemiei), rata înaltă a raportărilor eronate ale cazurilor poate declanșa o examinare inadecvată a focarului. De aceea, proporția epidemiilor care sunt reale, fiind identificate prin sistemul de supraveghere, poate fi utilizată în evaluarea acestui atribut.

Calcularea VPP poate necesita ca înregistrările să fie efectuate în baza investigațiilor, stimulate de informația obținută din sistemul de supraveghere a sănătății publice. La nivelul de detectare a cazului, înregistrarea numărului de investigații finalizate ale cazului și proporția persoanelor raportate, care realmente au suportat un fenomen de sănătate supravegheat, ar permite calcularea VPP. La nivelul de detectare al focarului, recenzia rapoartelor activității personalului, înregistrărilor deplasărilor,

și registrelor de telefonie poate majora evaluarea VPP. Pentru unele sisteme de supraveghere, totuși, analiza datelor externe pentru sistem (spre exemplu, înregistrările medicale), poate fi necesară pentru confirmarea cazurilor în scopul calculării VPP. Exemplele surselor de date, utilizate în evaluarea VPP a sistemelor de supraveghere a sănătății publice sau a informației din sfera sănătății, includ înregistrările medicale, registrele și certificatele de deces.

Pentru a evalua adecvat VPP a sistemului, pot fi necesare mai multe calculări ale atributului. Ca exemplu, VPP poate fi determinată pentru datele din sistem, pentru fiecare sursă de date sau surse combinate de date, sau pentru fenomenele de sănătate specifice.

VPP este importantă, deoarece o valoare joasă semnifică că niciun caz nu poate fi identificat și pot fi identificate focarele, care nu sunt veridice, dar în schimb reprezintă artefacte ale sistemului de supraveghere a sănătății publice (de exemplu, „un pseudofocar”). Raporturile fals pozitive pot conduce la intervențiile care nu sunt necesare și focarele detectate fals pot determina investigații costisitoare și probleme inoportune în populația supravegheată. Un sistem de supraveghere a sănătății publice cu o VPP înaltă va conduce la un număr mai mic de resurse direcționate incorect.

VPP reflectă sensibilitatea și specificitatea definirii cazului (spre exemplu, testele diagnostice și screening în cazul fenomenului de sănătate) și prevalența fenomenului de sănătate în populația supravegheată. VPP poate crește odată cu majorarea specificității definirii cazului. În plus, comunicarea adecvată între persoanele care raportează cazurile și agențiile destinate poate conduce la creșterea VPP.

Reprezentativitatea

Un sistem de supraveghere a sănătății publice, care este reprezentativ, descrie exact evoluția fenomenului de sănătate în dinamică și distribuția sa în populație în funcție de regiune și persoană.

Metode. Reprezentativitatea este evaluată prin compararea caracteristicilor fenomenelor raportate cu totalitatea fenomenelor veridice. Deși informația de mai sus în general nu este cunoscută, este posibilă

considerarea reprezentativității datelor de supraveghere în baza cunoștințelor despre:

- caracteristicile populației, inclusiv vârsta, starea socioeconomică, accesul la asistența medicală și regiunea geografică;
- evoluția clinică a bolii sau altui fenomen de sănătate (spre exemplu, perioada de latență, modul de transmitere și rezultatul (de exemplu, decesul, spitalizarea sau invaliditatea);
- practicile medicale predominante (de exemplu, circumstanțele de interpretare a testelor diagnostice și modalitățile de îndreptare la medic);
- sursele multiple de date (de exemplu, ratele mortalității în comparație cu datele incidenței și raportările datelor de laborator în comparație cu raportările medicilor).

Reprezentativitatea poate fi examinată prin studii speciale, care caută să identifice eșantionul, alcătuit din totalitatea cazurilor. De exemplu, reprezentativitatea unui sistem de supraveghere a traumatismului în diferite regiuni a fost examinată, utilizând un eșantion sistematic alcătuit din persoanele supuse traumatismului. Studiul a examinat evaluările statistice ale variabilelor populației (de exemplu, vârsta, sexul, mediul de reședință, tipul traumatismului și internarea în spital) și a conchis că diferențele în distribuția traumatismelor în baza de date a sistemului și distribuția lor în datele selectate nu ar trebui să afecteze abilitatea sistemului de supraveghere de a realiza obiectivele sale.

Pentru multe fenomene de sănătate, care sunt supravegheate, analiza și interpretarea adecvată a datelor necesită calcularea ratelor. Numitoarele pentru aceste calcule de rate sunt deseori obținute dintr-un sistem de date separate complet, susținut de o altă agenție (de exemplu, Biroul de Recensământ din Statele Unite în colaborare cu administrațiile statale). Alegerea unui numitor pentru calcularea ratelor trebuie să fie precaută, pentru a garanta reprezentarea exactă a fenomenului de sănătate în dinamică, în funcție de regiune și de persoană. De exemplu, numitoarele și numărătoarele trebuie să fie comparabile referitor la anumite categorii (ca exemplu, rasa, vârsta, mediul de reșe-

dință și/sau perioada de timp), și sursa pentru numitor trebuie să fie o sursă sigură în dinamică, atunci când se apreciază tendințele în rate. Suplimentar, trebuie să se acorde atenție selectării populației standard, în scopul ajustării ratelor.

Pentru a generaliza rezultatele datelor de supraveghere la întreaga populație, datele din sistemul de supraveghere a sănătății publice trebuie să reflecte exact caracteristicile fenomenului de sănătate supravegheat. Aceste caracteristici sunt corelate în general cu perioada de timp, regiunea, și persoana. Un rezultat important al evaluării reprezentativității unui sistem de supraveghere este identificarea subgrupelor de populație, care ar putea fi excluse sistematic din sistemul de raportare, datorită metodele inadecvate de monitorizare a lor. Acest proces de evaluare permite modificarea potrivită a procedeeleor de colectare a datelor și presupunerea mai exactă a incidenței fenomenului de sănătate în populația țintă.

Oportunitatea

Oportunitatea reflectă rapiditatea desfășurării etapelor în sistemul de supraveghere a sănătății publice.

Metode. Un exemplu simplificat al etapelor unui sistem de supraveghere a sănătății publice este inclus în acest raport (figura 2.3). Poate fi examinat intervalul de timp între două din aceste etape. Intervalul care este considerat, de regulă, primul, este durata de timp dintre declanșarea fenomenului de sănătate și raportarea acestui fenomen la agenția din domeniul sănătății publice, responsabilă de instituirea măsurilor de prevenire și control. Factorii care influențează asupra duratei de timp, fiind implicați în acest interval, pot include: conștientizarea simptomelor de către pacient, beneficierea de către pacient a asistenței medicale, diagnosticul medicului curant sau solicitarea testului de laborator, laboratorul care raportează rezultatele testului la medic sau agenția responsabilă de sănătatea publică și medicul care raportează fenomenul la nivelul agenției date. Un alt aspect al oportunității este timpul necesar pentru identificarea tendințelor, focarelor sau impactului măsurilor de prevenire și control. Factorii care influențează asupra procesului de

identificare includ severitatea și caracterul transmisibil al fenomenului de sănătate, completarea cu personal în cadrul agenției responsabile de sănătatea publică și comunicarea între agențiile și organizațiile implicate în domeniul sănătății publice. Cel mai important interval de timp poate varia în funcție de tipul fenomenului de sănătate supravegheat. În cazul maladiilor infecțioase sau acute, de exemplu, poate fi utilizat intervalul de la declanșarea simptomelor sau data expunerii la factorul nefavorabil. În cazul maladiilor cronice ar putea fi mai util de a examina timpul consumat de la stabilirea diagnosticului, decât de la declanșarea simptomelor.



Fig. 2.2. Exemplul simplificat al etapelor într-un sistem de supraveghere.

Stabilitatea

Stabilitatea se referă la siguranța (de exemplu, abilitatea de a colecta, a procesa și a furniza datele corect, fără riscul potențial al erorilor) și disponibilitatea (abilitatea de a fi operațional în caz de necesitate) sistemului de supraveghere a sănătății publice.

Metode. Indicii stabilității sistemului pot include:

- numărul stopărilor neprevăzute ale activității și staționările datorate tehnicii de calcul a sistemului;
- costurile implicate în repararea tehnicii de calcul a sistemului, inclusiv părțile (persoanele) implicate, deservirea tehnică și durata de timp necesară reparării;
- perioada de timp în care sistemul funcționează complet;
- perioada de timp reală sau dorită, necesară ca sistemul să colecteze sau să recepționeze datele;
- perioada de timp reală sau dorită, pentru ca sistemul să proceseze datele, inclusiv transferul, includerea, editarea, păstrarea și justificarea datelor;
- perioada de timp reală sau dorită, necesară ca sistemul să ofere datele.

Lipsa resurselor sigure poate afecta stabilitatea unui sistem de supraveghere a sănătății publice. De exemplu, lipsa forțelor de muncă poate amenința siguranța și disponibilitatea. Bineînțeles, indiferent dacă fenomenul de sănătate este monitorizat, o funcționare stabilă este importantă pentru menținerea viabilității sistemului de supraveghere. Sistemele de supraveghere nesigure și nedisponibile pot reține sau stopa realizarea acțiunii la nivelul sănătății publice.

O evaluare mai formală a stabilității sistemului poate fi efectuată prin procedeele de modelare. Totuși, modalitatea mai utilă ar putea implica evaluarea stabilității în baza scopului și a obiectivelor sistemului.

CAPITOLUL 3

NOȚIUNI GENERALE DESPRE STUDII EPIDEMIOLOGICE

3.1. CARACTERISTICA GENERALĂ A STUDIILOR EPIDEMIOLOGICE

Studiile epidemiologice pot fi împărțite în două clase majore: studii primare și studii secundare. În acest capitol sunt descrise studiile primare, iar în capitolul 13 „Tipuri de reviu” – studiile secundare.

Studiile primare sunt divizate în studii observaționale și experimentale (figura 3.1). Diferența dintre ele constă în faptul că cercetătorul are sau nu are sub control expunerea care este evaluată – agentul potențial care poate cauza sau determina evoluția unei boli (vom folosi termenul de boală pentru a ne referi la problema de sănătate care ne interesează).

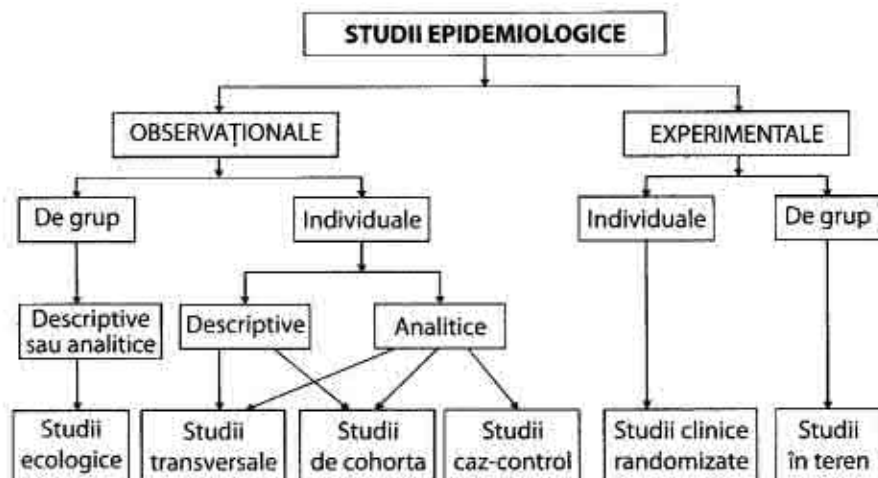


Fig. 3.1. Studii epidemiologice primare.

În studiile experimentale cercetătorul controlează, de obicei, expunerea. Astfel de studii furnizează dovezi mai puternice despre prezența sau lipsa unei asocieri dintre o expunere și o problemă de sănătate în comparație cu studiile observaționale (neexperimentale). Exemple tipice de studii experimentale sunt testarea clinică a substanțelor terapeutice noi (de ex. evaluarea ART în tratamentul bolnavilor cu SIDA) sau programele de instruire a comunității în domeniul ocrotirii sănătății (de ex. campaniile pentru încurajarea planificării familiale). Unitatea de cercetare poate fi un bolnav sau un grup de populație.

Studiile observaționale (neexperimentale) cuprind majoritatea studiilor epidemiologice. Unitatea de cercetare poate fi un caz de îmbolnăvire/bolnav sau un grup de populație.

Studiile observaționale individuale se împart în două subgrupuri mari: studii descriptive și studii analitice.

Studiile descriptive se efectuează atunci când se cunoaște relativ puțin despre factorii de risc sau despre istoria naturală a unei anumite boli. De obicei, un studiu descriptiv este orientat mai mult asupra modelelor de apariție a bolii în funcțiile de grupurile de persoane, regiunile geografice și perioadele de timp. De exemplu, sindromul decesului subit la copii (sudden infant death syndrome – SIDS), o cauză majoră de mortalitate postneonatală, are o etiologie puțin cunoscută. Studiile descriptive menite se determină dacă SIDS apare mai frecvent în anumite grupuri etnice, în anumite regiuni geografice sau în anumite perioade de timp ale anului ar putea fi utile.

Studiile analitice, uneori numite studii etiologice, sunt efectuate pentru a testa anumite ipoteze despre o boală specifică. De exemplu, dacă un grup etnic ar înregistra o frecvență relativ înaltă de decese în urma SIDS, cercetătorul ar putea să determine factorii de risc mai specifiți în cadrul aceluși grup etnic.

În general, diferența dintre epidemiologia descriptivă și cea analitică este mai mult una legată de scop decât de metodă (Kleibaum și alții, 1982). Deosebirile principale se referă la folosirea grupurilor pentru comparare, măsurarea rezultatului sau asocierii și generarea de

ipoteze față de testarea lor. Așadar, studiile descriptive nu selectează, de obicei, persoanele în grupuri de comparare, cercetătorii formează deseori grupurile interne de comparare după ce examinează statisticele descriptive inițiale. De exemplu, să admitem că au fost colectate date cu privire la istoria sarcinilor și metodele de contracepție de la un eșantion de femei. Folosind statistici descriptive simple, putem rezuma datele cu privire la mărimea familiei, tipurile de contracepție și alți factori. În altă analiză, aceleași date pot fi reanalizate prin crearea grupurilor interne de comparare în funcție de metoda preferată de contracepție. Apoi vom putea compara diferite caracteristici (de ex., mărimea familiei, regiunea geografică etc.) în funcție de metoda de contracepție aleasă.

În general, asocierile observate în studiile descriptive servesc de multe ori ca bază pentru obținerea de date mai specifice și pentru testarea ipotezelor în studiile suplimentare. Concluzii cu privire la factorii de risc din cercetarea neexperimentală trebuie să fie obținută în mai multe studii înainte ca ele să fie acceptate pe larg. În mod similar, plauzibilitatea biologică a unei anumite descoperiri influențează acceptarea sa de către comunitatea științifică.

Metodologia studiului (*eng. study desing*) determină protocolul de selectare a persoanelor pentru studiu și metoda de culegere a datelor. Metodologia constituie diferența principală dintre epidemiologia descriptivă și cea analitică. Epidemiologia analitică implică selectarea și compararea a două sau mai multe grupuri de persoane în funcție de expunere sau de boală pentru a determina asocierea dintre expunere și boală. Cu toate că epidemiologia descriptivă nu selectează, de obicei, persoanele pe baza de expunere sau boală, studiile descriptive pot împărți participanții în subgrupuri pentru comparare.

Expunerea include factorii potențiali de risc ce pot interveni în etiologia bolii, precum și intervențiile pentru tratarea bolii. În mod similar, boala include orice problemă de sănătate în continuitate de la sănătatea perfectă până la deces. Astfel, în contextul epidemiologiei reproducerii, exemple de expunere sunt vârsta maternă, metodele de

contracepție sau procedurile chirurgicale; exemple de afecțiuni sunt greutatea mică la naștere, inflamațiile pelvine, sarcina ectopică sau complicațiile chirurgicale. În funcție de întrebarea cercetării, o caracteristică poate fi expunere sau boală. De exemplu, greutatea mică a nou-născutului la naștere este un factor de risc pentru mortalitatea neonatală, în aceeași timp, greutatea mică la naștere poate fi o consecință a asistenței prenatale insuficiente. Prin definiție, o expunere trebuie să precedă apariția bolii.

Epidemiologia analitică se orientează mai mult asupra măsurării efectului pentru a cuantifica gradul de asociere dintre expunerea și problema de sănătate studiată. Aceste măsuri ale efectului sunt exprimate, de obicei, sub formă de raporturi sau sub formă de diferențe între rate, probabilități și proporții. Pe lângă evaluarea magnitudinii efectului etiologic (sau preventiv) ca urmare a unei expuneri particulare, unele măsurări ale efectului indică proporția apariției (sau a prevenirii) bolii în cadrul unui anumit subgrup sau populație.

Epidemiologia descriptivă pune accent pe generarea ipotezelor, iar epidemiologia analitică – pe testarea ipotezelor; ambele metode de studiu pot folosi teste statistice.

Studiile epidemiologice descriptive pot sugera factorii potențiali de risc care pot fi modificați pentru a reduce sau a preveni afecțiunea. Aceste informații generează ipoteze care vor fi verificate apoi în studiile analitice. Prin testarea ipotezei, epidemiologia analitică caută să confirme sau să infirme (să respingă) asocierile raportate anterior (Hennekens și Buring, 1987). Atât generarea ipotezei, cât și testarea ei implică formularea exactă a ipotezelor cercetate și a întrebărilor care să descrie asocierea dintre efectul studiat și expunerea studiată. În *Exemplul 3.1*, studiul clinic a fost proiectat pentru a verifica ipoteza cercetată, conform căreia rata de apariție a infecției după inserarea dispozitivelor intrauterine (DIU) de către asistentele medicale este diferită de rata de apariție a infecției după inserarea DIU de către ginecolog.

Exemplul 3.1***Studiu clinic**

Furnizorul de servicii medicale și rata de apariție a infecției după inserarea dispozitivelor intrauterine.

Problema: există diferențe între ratele de apariție a infecției după inserarea dispozitivelor intrauterine de către asistentele medicale și de către ginecolog?

Ipotezele cercetării: rata de apariție a infecției după inserarea DIU de către asistentele medicale diferă față de rata de apariție a infecției după inserarea DIU de către ginecologi.

Tipul de studiu: studiu clinic controlat.

Criteriile de eligibilitate: femeile între 30 și 45 de ani care au avut cel puțin o sarcină.

Lotul₁ (Tratate): femeile cu dispozitivele intrauterine inserate de către asistentele medicale constituie grupul de tratament.

Lotul₀ (Netratate): femeile cu dispozitivele intrauterine inserate de ginecologi constituie grupul de control.

Rezultatul: fiecare lot de femei este urmărit periodic, pentru a evidenția orice apariție a infecției. Atât pentru grupul de tratament, cât și pentru cel de control trebuie să fie folosită aceeași metodă de evaluare a infecției.

Metode de colectare a datelor: Indiferent cine a inserat dispozitivul intrauterin, pacienții sunt vizitați de două ori pe săptămână, pe durata a șase luni, de către asistenta medicală, pentru a determina dacă a apărut infecția. Asistenta medicală nu știe care femei fac parte din grupul de tratament și care fac parte din grupul de control.

**Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDCAtlanta, 2001.*

Studiul experimental

Metodologia studiului (study desing) se referă la modul în care sunt formate și comparate grupurile de persoane cu anumite caracteristici, pentru a evalua asocierea dintre un factor de risc sau expunere și o boală sau un efect.

Din punct de vedere științific, tipul ideal de studiu este experimentul. Trăsătură distinctivă a unui experiment este faptul că cercetătorul determină expunerea fiecărui participant și apoi observă apariția unui eveniment particular (de exemplu a unei boli). De obicei, cercetătorul stabilește și criteriile de eligibilitate pe care subiecții trebuie să le satisfacă înainte ca aceștia să fie atribuiți unei anumite expuneri. În cercetările din domeniul sănătății, experimentele sunt folosite de cele mai multe ori pentru a evalua un tratament nou. Această metodă, care se referă la experimentul clinic, implică repartizarea indivizilor către una din două sau mai multe intervenții terapeutice.

Metodologia unui studiu clinic poate să includă, de asemenea, și elementul de selecție aleatorie (numit, de obicei, studiu clinic prin selecție aleatorie). Epidemiologul atribuie la întâmplare subiecții din studiul unui anumit tratament, bazându-se pe probabilitatea distribuirii unui număr egal de subiecți pentru fiecare grup de tratament. *Exemplul 1* descrie un experiment care are scopul să evalueze complicațiile introducerii dispozitivelor intrauterine de către diferite tipuri de profesioniști medicali. Dacă în acest exemplu s-ar fi folosit repartizarea nealeatorie, atunci personalul clinic ar fi putut introduce unele erori la desemnarea profesionistului (de ex. prin atribuirea persoanelor cu un prognostic mai bun către asistenta medicală).

În cadrul unei repartizări aleatorii simple, fiecare subiect eligibil are șanse egale de a fi tratat de oricare tip de profesionist medical. Repartizarea aleatorie este efectuată de personalul clinic în urma deschiderii unui plic sigilat ce conține tipul de tratament pentru fiecare persoană eligibilă. Selecția aleatorie minimizează posibilitatea erorilor și constituie o bază teoretică pentru folosirea modelelor statistice și pentru testarea ipotezelor.

Studiul observațional (neexperimental)

Din punct de vedere etic, majoritatea studiilor experimentale pentru cercetarea factorilor de risc sunt inacceptabile. De exemplu, un cercetător care încearcă să observe efectele fumatului pasiv asupra greutății la naștere nu trebuie să repartizeze aleator mamele însărcinate la condițiile de mediu în care acestea ar fi sau nu ar fi expuse fumului de țigară. Majoritatea studiilor epidemiologice sunt neexperimentale.

Deși nu este posibil ca expunerea să fie repartizată, în studiile neexperimentale ar trebui să se regăsească alte caracteristici ale unui experiment bun. Una din aceste caracteristici este colectarea fără erori a datelor de la toate grupurile incluse în studiu. Două posibilități de colectare a datelor fără erori sunt folosirea de formulare standardizate pentru colectarea datelor pentru toate grupurile de studiu și folosirea observatorilor care nu știu cărui grup îi aparține subiectul din studiu. În studiile experimentale cercetătorul nu trebuie să știe în care lot este încadrat subiectul din studiu, el este considerat „*orb*”. Atunci când nici cercetătorul, nici participantul nu cunosc statutul de expunere, metoda este numită „*dublu orb*”.

În mod similar, în studiile neexperimentale cercetătorul trebuie să folosească același chestionar sau procedeu de laborator pentru a obține date de la toți subiecții de studiu. Cercetătorii care utilizează studiile neexperimentale ar trebui să încerce să folosească observatori „*orbi*” pentru colectarea datelor, cu toate că acest lucru nu este întotdeauna practic sau posibil.

Cercetătorii care efectuează corect studiile neexperimentale selectează subiecții în funcție de criterii predefinite și obiective. Astfel, subiecții de studiu trebuie să reprezinte grupuri reproductibile și comparabile de persoane.

Folosind studiile neexperimentale, selectăm persoanele pe bază de expunere sau pe bază de rezultat (boală). Selecția bazată pe expunere este analogă cu metoda experimentală prin aceea că cercetătorul știe nivelul de expunere (sau al unui tratament particular) a unei probleme de sănătate. Acest tip este numit studiul de cohortă sau de urmărire (*eng. follow-up*). Într-un studiu de cohortă cercetătorul urmărește cohorta (un lotul definit de persoane expuse) până la apariția rezultatului.

Majoritatea studiilor de cohortă se bazează pe includerea persoanelor expuse și neexpuse la momentul studiului. În studiul de cohortă care se bazează pe statutul prezent de expunere poate fi numit studiu prospectiv de cohortă. Pentru a selecta indivizi în vederea urmăririi pot fi folosite și datele din trecut despre expunere. Acest tip a fost de cele mai multe ori folosit în epidemiologia muncii, unde clasificarea profesiilor poate indica riscurile de expunere. Acest tip de studiu se numește studiu retrospectiv de cohortă. *Exemplul 3.2* ilustrează un studiu retrospectiv de cohortă care are scopul de a determina asocierea dintre fumatul pasiv și infecțiile respiratorii la copii. În acest exemplu, epidemiologul trebuie să identifice familiile care au copii mai mici de 12 ani, care locuiesc acasă. Copiii se consideră expuși fumatului, dacă cel puțin un fumător locuiește în aceeași gospodărie, sau neexpuși, dacă niciun fumător nu locuiește în aceeași gospodărie cu ei.

Exemplul 3.2*

Studiu prospectiv de cohortă. Fumatul și cancerul pulmonar

Problema: Este asociată expunerea la fumul de tutun cu creșterea numărului de infecții respiratorii la copii?

Ipoteza cercetării: expunerea pasivă la fumul de tutun este asociată cu frecvența crescută a infecțiilor respiratorii.

Tipul de studiu: studiul de cohortă privind copii expuși și neexpuși fumului de tutun în casele lor.

Lotul (Expuși): copii mai mici de 12 ani, care trăiesc în case unde se află cel puțin un fumător.

Lotul (Neexpuși): copii mai mici de 12 ani, care trăiesc în case unde nu se află niciun fumător.

Rezultatul: Rezultatul este infecția respiratorie la copii. Familiile vor fi contactate o dată pe lună pe durata unui an, pentru a determina frecvența infecțiilor respiratorii. Metoda de evaluare a frecvenței nu trebuie să varieze în funcție de statutul de fumător.

*Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDC Atlanta, 2001.

Atunci când selecția se face în funcție de rezultat (boală) și nu în funcție de expunere, cercetătorul acumulează informații despre istoricul expunerii de la subiecții din studiu, bolnavi și non-bolnavi. Subiecții care au rezultat (boală) sunt numiți cazuri, iar subiecții fără rezultat (boală) sunt numiți persoane de control. Acest tip de studiu este numit studiu caz-control, deși unii cercetători preferă să-l numească studiu caz-referent. *Exemplul 3.3* ilustrează un studiu caz-control pentru studierea cancerului glandei mamare în relația cu folosirea anterioară a contraceptivelor.

Exemplul 3.3*

Studiu caz-control Folosirea contraceptivelor orale și cancerul glandei mamare

Problema: Influențează folosirea contraceptivelor orale asupra apariției cancerului de sân?

Ipoteza cercetării: folosirea contraceptivelor orale este asociată cu cancerul de sân.

Tipul de studiu: studiul caz-control privind femeile spitalizate cu diagnosticul recent de cancer de sân.

Lotul₁ (Cazuri): femeile selectate din unele spitale în momentul diagnosticului inițial de cancer la sân pe parcursul unui an.

Lotul₀ (Control): femeile fără cancer selectate din aceleași spitale pe parcursul unui an.

Expunerea: Atât cazurile, cât și persoanele de control sunt supuse unui interviu personal standardizat cu scopul de a obține informații despre folosirea anterioară a contraceptivelor orale. Ambele grupuri de femei trebuie să fie intervievate la fel.

**Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDCAtlanta, 2001.*

În timpul studierii etiologiei unei boli (studiul caz-control), este de preferat să se selecteze persoanele cu diagnostic recent al bolii (cazuri noi) în locul persoanelor cu o istorie de boală (cazuri vechi). Metodologia

studiului trebuie să specifice cum vor fi identificate cazurile noi de boală și cum vor fi ele deosebite de cazuri vechi. Cauza bolii este atribuită factorilor care au fost prezenți până la debutul sau incidența ei. Este mult mai probabil că distribuția factorilor de risc printre persoanele la care se dezvoltă boala este regăsită la cazurile noi. Prevalența (P) bolii depinde atât de incidența bolii (I), cât și de durata medie a ei (D) ($P = I \times D$). Toate persoanele cu cazuri vechi de boală pot să prezinte foarte bine factorii asociați cu supraviețuirea, decât cu cauza bolii. De exemplu, femeile cu cancer ovarian supraviețuiesc o perioadă relativ scurtă. Prin urmare, un studiu caz-control care implică numai femei cu cancer ovarian care supraviețuind le subreprezintă pe cele care au decedat la scurt timp după diagnostic; prin urmare, factorii de risc asociați cu evoluția rapidă a bolii ar putea fi pierduți din studiu.

Studiile descriptive selectează, de obicei, persoanele care reprezintă un segment al populației și nu selectează persoanele pe bază de expunere sau de boală. Studiile analitice selectează subiecții de studiu sau pe baza expunerii (persoanele sunt urmărite în timp până la apariția unui anumit rezultat) sau pe baza bolii (sunt obținute date despre expunerile care au avut loc în trecut).

Așadar, scopul studiilor analitice constă în determinarea factorilor de risc ce determină unele stări sau evenimente de sănătate. Ei se deosebesc prin două caracteristici: direcția studiului și secvența temporală.

Pentru a determina **direcția cercetării**, trebuie să răspundem la întrebarea: „Cu ce începem cercetarea – cu expunere (E) sau cu rezultat (R)?”. Direcția studiului **înainte** – cercetarea merge de la E la R (este caracteristic pentru studiile de cohortă); direcția studiului **înapoi** – cercetarea merge de la R spre E (este caracteristic pentru studiile caz-control) și studiile **nedirecționate** – E și R sunt prezente în același timp (este caracteristic pentru studii transversale).

Pentru a determina **secvența temporală**, trebuie să răspundem la întrebarea: „A apărut rezultat (R) la momentul începerii studiului sau nu?”. În funcție de răspuns, obținem studiul prospectiv și studiul retrospectiv: **studiul prospectiv** – R apare **după** începerea studiului (este caracteristic

pentru studiile de cohortă) și **studiul retrospectiv** – R a apărut **înainte** de a începe studiul (este caracteristic pentru studiile caz-control).

3.2. TABELUL DE CONTINGENȚĂ 2 X 2

Pentru analiză, în studiile experimentale și studiile analitice se completează tabelul direcțional. De obicei, acest tabel este unul de tip 2 x 2, cu o axă reprezentând expunerea și o alta reprezentând rezultatul (boala) (figura 3.2). Datele astfel structurate pot fi folosite pentru a măsura asocierea (de ex. riscul relativ (RR) sau raportul probabilităților (RP) (eng.: OR – odds ratio) și pentru testele statistice corespunzătoare.

		Expunerea		
		<i>Expuși</i>	<i>Neexpuși</i>	
Rezultatul	Prezent	a	b	m_1
Absent	c	d	m_0	
		n_1	n_0	
$a + b + c + d = t$				

Fig. 3.2. Tabelul 2 x 2 pentru un studiu caz-control sau de cohortă.

De obicei, „Tabelul de contingență 2x2” este prezentat în felul următor:

Tabelul 3.1.

Tabelul de contingență 2x2

Loturile de studiu	REZULTAT		
	DA	NU	TOTAL
Lotul I	a	b	m_1
Lotul II	c	d	m_0
TOTAL	n_1	n_0	t

Conținutul celulelor

- a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultat așteptat;
- b = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultat așteptat;
- c = numărul de pacienți din lotul martor care au rezultat așteptat;
- d = numărul de pacienți din lotul martor care nu au rezultat așteptat.

- a + b = numărul total de pacienți din lotul experimental (Lotul I);
- c + d = numărul total de pacienți din lotul martor (Lotul II);
- a + c = numărul total al celor care au rezultat așteptat;
- b + d = numărul total al celor care nu au rezultat așteptat;
- a + b + c + d = suma celor patru celule și mărimea eșantionului pentru studiului.

Diferența de risc – DR (*eng. risk difference*) (Rothman și Boice, 1979) este diferența aritmetică dintre două riscuri și se calculează din figura 3.2 ca:

$$DR = \frac{a}{a+c} - \frac{b}{b+d} = \frac{a}{n_1} - \frac{b}{n_0}$$

Intervalul de încredere, folosind teste statistice, se calculează în felul următor:

Intervalul de încredere pentru DR : $DR^{(1 \pm z/\alpha)}$,

unde z – o variabilă cu nivelul dorit de precizie (1,96 pentru o probabilitate de 95 %; 1,65 – pentru o probabilitate de 90 %)

$$\chi^2 = \frac{(t - 1)(ad - bc)^2}{n_1 n_0 m_1 m_0}$$

Diferența de risc se mai numește risc atribuibil (*eng. attributable risk*). Folosind riscul atribuibil, este posibil să fie estimat excesul bolii în

populația totală, care poate fi calculat prin înmulțirea riscului atribuit cu proporția persoanelor expuse din populație.

RAP = DR x proporția persoanelor expuse din populație.

Riscul relativ al incidenței cumulative – RR-IC (*eng. cumulative incidence relative risk*) pentru un studiu clinic randomizat sau un studiu de cohortă este raportul dintre riscul bolii în grupul neexpus; se calculează din figura 3.2 ca:

$$RR - IC = \frac{\frac{a}{n_1}}{\frac{b}{n_0}}$$

Intervalul de încredere, folosind teste statistice, se calculează în felul următor:

Intervalul de încredere pentru RR – IC = RR – IC $(1 \pm z / x)$,

unde z este o variabilă normală, iar x este definit din (3). Raportul probabilităților – RP (*eng. odds ratio* – OR) pentru un studiu caz-control constituie probabilitatea bolii în grupul expus, raportată la probabilitatea bolii în grupul neexpus; se calculează din figura 3.2:

$$RP = \frac{a \times d}{b \times c}$$

intervalul de încredere estimat pentru odds ratio, folosind teste statistice, se calculează în felul următor:

Intervalul de încredere pentru RP = RP $(1 \pm z / x)$.

Folosind aceste date toți participanții din studiu sunt clasificați în expuși și neexpuși, și bolnavi sau sănătoși; cu aceste date se completează cele patru celule ale acestui tabel 2 x 2. Pentru studiile de cohortă aceste date ne dau posibilitatea să ne apreciem proporția persoanelor la care se dezvoltă boală în două (sau mai multe) grupuri de expunere după o anumită perioadă de timp. Această proporție se mai numește și **incidență cumulativă**.

O măsură a incidenței care încorporează durata de timp pe parcursul căreia o persoană a fost urmărită până la apariția rezultatului este

densitatea incidenței (numită, de asemenea, incidență persoană-timp). Datele de tip persoană-timp pot fi introduse într-un tabel 2 x 2, în care celulele tabelului (a și b din figura 3.3) reprezintă numărul de cazuri înregistrate printre persoanele expuse și neexpuse; **totalurile** de la sfârșitul fiecărei coloane reprezintă numărul de persoane-timp pentru fiecare grup de expunere. Persoana-timpul este obținut prin adunarea perioadei de timp (de ex. numărul de zile, luni sau ani) în care individul a fost expus sau neexpus până la momentul când persoana dezvoltă rezultatul, abandonează studiul sau studiul se termină (m_1 reprezintă numărul total de persoane cu rezultatul prezent; t reprezintă numărul total de persoane-timp).

		Expunerea		
		Expuși	Neexpuși	
Rezultatul	Prezent	a	b	m_1
	Persoane-timp	n_1	n_0	t

Fig. 3.3. Tabelul 2x2 pentru datele de densitate a incidenței.

Analiza de tip persoană-timp ne permite să includem mai multe informații obținute într-un studiu de cohortă. Putem include date despre persoane care sunt pierdute din urmărire până la finalul studiului. Datele de tip persoană-timp constituie, de asemenea, baza pentru analiza supraviețuirii, care ne permite să evaluăm rata rezultatului la diferite intervale în cadrul perioadei totale de urmărire. Formulele prezentate mai sus pot fi aplicate la datele de tip persoană-timp, cu condiția ca n_1 , n_0 și t să reprezinte date de tip persoană-timp în locul datelor obținute prin numărare, iar x va fi definit în felul următor:

$$x = \frac{a - m_1 \times n_1 / t}{\sqrt{m \times n_1 \times n_0 / t^2}}$$

IPOTEZA CERCETĂRII. PUTEREA ȘI VOLUMUL EȘANTIONULUI. TIPURI DE ERORI

4.1. IPOTEZA CERCETĂRII

Una dintre problemele cele mai importante în proiectarea unui studiu este volumul corespunzător al eșantionului. Un eșantion prea mic va limita concluziile care pot fi făcute în urma studiului, iar un eșantion prea mare va duce la pierderi inutile de timp, bani și eforturi de a ajunge la concluzii care pot fi obținute și cu număr mai mic de subiecți. Pentru a calcula cel mai mic volum al eșantionului care ne permite să atingem obiectivele studiului, ne putem baza pe teoria statistică. Din cauza considerațiilor practice, naturii studiului și a resurselor disponibile, volumul pe care în final îl alegem pentru eșantion va fi un compromis între ceea ce este necesar pentru a satisface cerințele statistice și ceea ce poate fi real îndeplinit.

În timpul proiectării unui studiu trebuie să folosim formule statistice cu scopul de a determina numărul de subiecți necesari pentru obținerea puterii statistice specificate, sau invers, de a determina puterea statistică pentru un anumit volum de eșantion. Testarea statistică a ipotezei este bazată pentru determinarea volumului eșantionului și pentru aprecierea puterii statistice.

Ipoteza nulă

Pentru a face inferențe, cercetătorii folosesc principiile testării ipotezei. Orice studiu încearcă să demonstreze sau să respingă o ipoteză ori o presupunere cercetată despre expunerile la potențiali factorii de risc sau despre eficacitatea diferitor metode de tratament. Pentru a verifica ipoteza, cercetătorul admite că nu există nicio diferență între expunerile la factorii de risc sau metodele de tratament. Această presupunere este numită „ipoteza nulă”. Mai jos sunt prezentate exemple de exprimări ale ipotezei nule pentru diferite tipuri de studii:

- Studiu clinic randomizat: Noul tratament are aceeași eficacitate ca și cel de control.
- Studiu de cohortă: Proporția indivizilor expuși la care pare rezultatul studiat este egală cu proporția indivizilor neexpuși la care pare rezultatul studiat.
- Studiu caz-control: Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat este egală cu proporția persoanelor de control expuse.

Testarea ipotezei urmărește să stabilească validitatea ipotezei nule în fața unei ipoteze alternative prin dovezile adunate în cadrul unui studiu. De exemplu, ipoteza alternativă pentru studiul de cohortă menționat mai sus ar putea afirma că proporția indivizilor expuși la care pare rezultatul studiat este mai mare decât proporția indivizilor neexpuși la care pare rezultatul studiat. Studiile clinice randomizate, studiile caz-control și studiile de cohortă au scopul să obțină dovezi care ar sprijini sau respinge ipoteza nulă în favoarea ipotezei alternative. Specificarea ipotezei nule și a celei alternative constituie baza pentru determinarea volumului eșantionului.

Testarea ipotezei

Luarea deciziei este o componentă a procesului de testare a ipotezei. Cercetătorul trebuie să folosească datele obținute din studiu pentru a determina una dintre cele două decizii posibile – să accepte sau să respingă ipoteza nulă. Cercetătorul trebuie să fie conștient de cele două tipuri de erori care pot afecta această decizie (tabelul 4.1).

Tabelul 4.1.

Testarea ipotezei și rezultatele posibile

<i>Decizia în urma studiului</i>	<i>Ipoteza nulă</i>	
	<i>adevărată</i>	<i>falsă</i>
Acceptarea ipotezei nule	Decizia corectă	Eroarea de tip II
Respingerea ipotezei nule	Eroarea de tip I	Decizia corectă

Eroarea de tip I. Dacă respingem ipoteză nulă, care în realitate este adevărată, dar datele din studiu indică faptul că ea este falsă, atunci am comis o eroare de tip I. Probabilitatea de a comite această eroare este denumită prag de semnificație a studiului (eng. **level of significance**) sau nivel alfa (α).

Eroarea de tip II. Dacă acceptăm o ipoteză nulă, care în realitate este falsă, dar datele din studiu indică faptul că ea este adevărată, atunci am comis o eroare de tip II. Probabilitatea de a comite eroare de tip II este denumită nivel beta (β).

Puterea și nivelul de încredere.

Probabilitatea de a respinge o ipoteză nulă atunci când ea este într-adevăr falsă este denumită puterea statistică ($1 - \beta$) a testului (eng. **statistical power**). Puterea este probabilitatea de a detecta diferența dintre nivelul de expunere sau metodele de tratament, atunci când această diferență într-adevăr există.

Probabilitatea de a accepta ipoteza nulă atunci când ea este adevărată se numește nivelul de încredere ($1 - \alpha$) al testului (eng. **confidence level**). Nivelul de încredere este probabilitatea de a nu găsi nicio diferență între nivelul de expunere sau metodele de tratament atunci când această diferență nu există.

Când se ia decizia de a accepta sau a respinge ipoteza nulă, starea adevărată a lucrurilor nu este cunoscută. Indiferent cât de mic ar fi α și β , întotdeauna avem de a face cu un element de hazard și există întotdeauna probabilitatea să luăm o decizie greșită. O decizie de acceptare a ipotezei nule nu demonstrează faptul că ea este adevărată; o decizie de respingere a ipotezei nule nu demonstrează faptul că ea este falsă.

4.2. PUTEREA ȘI VOLUMUL EȘANTIONULUI

Ipoteza nulă este respinsă atunci când pragul de semnificație bazat pe datele din studiu depășește pragul de semnificație (α) stabilit pentru verificarea ipotezei. Pentru a ne proteja de eroarea de tip I, pragul de semnificație este stabilit, de obicei, la nivelul unei probabilități suficient de mică, precum $\alpha = 0,05$. Cu cât crește volumul eșantionului, cu atât un test statistic are mai multe șanse să deosebească diferențele minore în nivelurile de expunere sau metodele de tratament; prin urmare, posibilitatea de a respinge ipoteza nulă este mai mare. Trebuie să stabilim anumite limite pentru volumul eșantionului pentru a fi siguri că doar diferențele importante sau practice sunt detectate în procesul testării statistice.

Invers, dacă ipoteza nulă este în realitate falsă, probabilitatea că ea să fie corect respinsă (adică, puterea testului $1 - \beta$) depinde în primul rând de volumul eșantionului. Cu cât este mai mare eșantionul, cu atât puterea studiului este mai mare. Un studiu cu o putere suficient de mare ne permite să detectăm o diferență între metodele de tratament sau nivelurile de expunere, atunci când această diferență într-adevăr există. Dacă un studiu are putere insuficientă, atunci un rezultat care nu atinge pragul de semnificație (adică ipoteza nulă este acceptată) poate fi atribuit atât lipsei de putere, cât și faptului că ipoteza nulă este corectă. De obicei, puterea statistică, $1 - \beta$, se alege între 1,08 și 0,95.

Puterea unui studiu este factorul crucial în interpretarea rezultatelor care indică faptul că nu există o diferență clinic importantă între două metode de tratament sau nivelul de expunere. Acele diferențe care sunt clinic importante sunt, de obicei, determinate de către cercetător și stabilite la debutul studiului. În rezumat, atât pragul de semnificație (α), cât și puterea studiului ($1 - \beta$) sunt importante în determinarea volumului eșantionului.

Determinarea volumului eșantionului

Una din primele întrebări ce apar în timpul proiectării unui studiu din domeniul sănătății reproducerii este: „Câți subiecți vor trebui selecționați pentru studiu?” Pentru a răspunde la această întrebare, cercetătorii

trebuie mai întâi să răspundă la alte întrebări care oferă informații despre ceea ce intenționează ei să obțină din studiu. În esență, studiul trebuie conceput în cadrul unui test al ipotezei.

Exemplul 4.1*

O comparație bilaterală

Informații necesare pentru a calcula volumul eșantionului pentru un studiu clinic randomizat

Estrogenul a fost asociat cu majoritatea efectelor secundare nedorite ale contraceptivelor orale combinate. Dozele mai mici de estrogen ar trebui să micșoreze frecvența și durata efectelor secundare, precum greața, cefaleea și voma. A fost proiectat un studiu clinic randomizat pentru a compara rata continuării utilizării contraceptivelor de către femei, care au luat o doză standard de contraceptiv oral (1,0 mg noretindron cu 50 μ g mestranol) și aceeași rată în rândul femeilor care au luat o doză mică de contraceptiv oral (1,0 mg noretindron cu 35 μ g mestranol). În timpul proiectării studiului s-au formulat câteva întrebări cu scopul de a determina volumul corespunzător al eșantionului.

Care este scopul studiului (formularea ipotezei)?

De a vedea dacă femeile care primesc o doză mică de contraceptiv oral (tratament nou) au o rată mai înaltă de continuare a utilizării contraceptivelor decât femeile care primesc o doză standard de contraceptiv oral (tratament de control). Cauzele care duc la întreruperea folosirii contraceptivelor orale prezintă interes, dar nu reprezintă scopul studiului. Ipoteza nulă afirmă ca nu există nicio diferență a ratei de continuare a utilizării contraceptivelor de către femeile care folosesc doze mici și cele care folosesc doze standard de contraceptive orale.

Cum se măsoară rezultatul?

Utilizarea continuă a contraceptivului oral pe parcursul primelor 12 luni ale studiului.

Ce rezultat este așteptat în cazul dozei standard de contraceptiv oral (proporția în grupul de control este notată cu p_0)?

Studiile precedente au demonstrat că după 12 luni, rata utilizării în grupul de control era de 60% ($p_0=0,60$). Prin urmare, rata întreruperii după 12

luni va fi de 40%. Pentru acest exemplu s-a ales observarea continuării utilizării, deși întreruperea folosirii ar fi fost la fel de bună.

Cât de mică este diferența care trebuie detectată (d) între rezultatele tratamentelor și care este puterea statistică necesară pentru a detecta această diferență?

A fost anticipată o creștere a ratei de continuare a utilizării pentru femeile care au primit doze mici de contraceptiv oral. Totuși, această rată poate fi mai mică pentru femeile care au primit doze standard din cauză că cele care au primit doze mici ar putea prezenta hemoragii externe. În calitate de diferență semnificativă statistic dorim să detectăm o diferență de 10% în ceea ce privește ratele de continuare a utilizării ($d=0,10$). Adică, pe baza ratei prognozate a continuării utilizării de 60% pentru femeile din grupul dozei standard, noi dorim să obținem că rata de continuare a utilizării în grupul dozei mici este statistic semnificativ diferită ca și valoare de cel puțin 50% sau cel mult 70%. Mai mult, trebuie să existe o probabilitate de 0,90 (sau 90%) (adică puterea testului $=0,90$), că o diferență de 10% a ratei de continuare a utilizării va fi detectată în calitate de diferență semnificativă statistică.

Dacă cele două metode de tratament nu diferă în ceea ce privește rezultatul, ce risc dorim să ne asumăm (a) ca studiul să demonstreze că aceste metode de tratament sunt semnificativ diferite?

Putem risca cel mult un $\alpha=0,05$ sau o probabilitate de 5% că va fi detectată o diferență a ratelor de continuare a utilizării, atunci când această diferență nu există.

Ce proporție a femeilor care sunt admise în studiu va abandona folosirea contraceptivelor înainte de sfârșitul studiului, din motive diferite de rezultatul studiat?

Deoarece folosirea continuă este rezultatul studiat, toate motivele de abandonare a studiului vor fi considerate întreruperi ale utilizării contraceptivelor orale.

Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDC Atlanta, 2001.

Volumul eșantionului este determinat apoi prin aplicarea metodologiei statistice, care cuantifică relația dintre diferiți parametri ce descriu testul respectiv al ipotezei. Cercetătorul trebuie să specifice parametrii care vor fi folosiți în formule.

În exemplul 1 sunt prezentate informațiile necesare pentru a calcula volumul eșantionului pentru un studiu clinic randomizat. Potrivit acestor informații, volumul necesar al eșantionului pentru studiu clinic poate fi calculat atât $\alpha = 0,05$, $1 - \beta = 0,90$, $p_0 = 0,60$, $d = 0,10$, $f=0$. Informații similare trebuie să fie furnizate pentru toate tipurile de studiu.

În timpul comparării unui tratament nou și a unui tratament de control, a indivizilor expuși și neexpuși sau a subiecților din grupul cazurilor și acelor din grupul control, cercetătorii pot fi interesați doar în detectarea diferențelor într-o singură direcție. De exemplu, putem dori să determinăm dacă noul tratament este mai bun decât cel de control, dacă expunerea la factorii de risc studiați mărește probabilitatea de apariție a rezultatului studiat sau dacă mai mulți subiecți din grupul caz decât din cel de control au fost expuși la factori de risc.

Determinarea volumului eșantionului se va discuta în cadrul fiecărui tip de studiu.

Ajustarea volumului eșantionului pentru non-răspuns

Dacă informația va fi colectată direct de la subiecții din studiu, atunci trebuie să luăm în considerare problema lipsei răspunsului (eng. **nonresponse**) în timpul estimării volumului eșantionului. **Non-răspunsul** poate fi atribuit mai multor motive, inclusiv rezultatului de a participa sau a continua participarea în studiu, imposibilității de a localiza participanții la studiu și informațiilor incorecte cu privire la listele de selecție. Formulele pentru calculul volumului eșantionului furnizează numărul de subiecții de la care trebuie obținută informația completă și nu numărul de subiecți care trebuie selectați pentru studiu. Pentru a satisface nivelul de încredere $(1-\alpha)$ și toleranța specificată pentru studiu, cercetătorii trebuie să estimeze nivelul așteptat al non-răspunsului și să mărească corespunzător volumul estimat al eșantionului.

Pentru a ajusta valorile volumului eșantionului, ținând cont de non-răspuns, formulele volumului eșantionului trebuie înmulțite cu un factor:

$$q = \frac{1}{1-f},$$

unde f – rata estimării non-răspunsului.

Alte considerații în determinarea volumului eșantionului

Teoria statistică folosită pentru a obține volumul eșantionului include câteva presupuneri. Dacă unele din aceste presupuneri nu sunt îndeplinite, atunci formula pentru calculul volumului eșantionului poate să nu fie corectă. Determinarea volumului eșantionului este influențată cel mai mult de două dintre aceste presupuneri:

1. populația din care provine eșantionul este infinit de mare;
2. eșantionul este selectat aleatoriu.

În realitate, ambele condiții sunt de multe ori nerespectate. Totuși putem aplica ajustări pentru a corecta volumul estimat al eșantionului în studiile pentru care una sau ambele condiții nu sunt respectate.

Deși presupunerea existenței unei populații infinite de mari din care să provină eșantionul nu va fi niciodată adevărată, putem folosi formulele standard pentru calculul volumului necesar al eșantionului, cu condiția ca numărul populației respective să fie mare, în comparație cu eșantionul. Dacă numărul populației care ne interesează nu este mare, atunci trebuie aplicată corecția populației finite (*eng. finite population correction – fpc*). De regulă, acest indice trebuie să fie aplicat dacă eșantionul conține mai mult de 5%-10% din populație. Indicele *fpc*, după care se obține volumul ajustat al eșantionului n' , se calculează astfel:

$$fpc = \frac{n}{1+n/N},$$

unde:

n – volumul eșantionului, N – volumul populației-țintă.

Dacă numărul populației-țintă nu este cunoscut cu exactitate, este suficientă și o aproximare a acestuia. Aplicarea **fpc** va reduce volumul eșantionului. Prin urmare, ignorând **fpc** atunci când este necesar, cercetătorii folosesc un eșantion mai mare decât este necesar pentru obținerea preciziei dorite. Indicele **fpc** este aplicabil mai des pentru studiile descriptive și pentru selectarea persoanelor de control.

Formulele pentru calculul volumului eșantionului sunt obținute în condiția că pentru formarea unui eșantion dintr-o populație se folosește metoda aleatorie simplă. Din considerente practice, precum costul, timpul și resursele necesare pentru efectuarea unui studiu, de puține ori este posibil să obținem eșantion prin selecție aleatorie.

Evaluarea puterii statistice

Există o serie de motive pentru care evaluarea puterii statistice pentru un anumit volum al eșantionului este importantă. Dacă circumstanțele studiului limitează volumul eșantionului, atunci sunt necesare date despre puterea statistică a studiului dat. De asemenea, cercetătorii pot calcula puterea statistică în timpul evaluării rezultatelor raportate de alții. Conceptul de putere statistică nu poate fi aplicat pentru studiile descriptive, deoarece aceste studii nu sunt comparabile (adică nu este implicată testarea ipotezei).

Interpretarea puterii studiilor publicate

O practică epidemiologică bună, de specialitate, o constituie raportarea puterii (*eng. power*) odată cu raportarea rezultatelor studiului. Multe studii publicate nu menționează puterea. De obicei, este posibil să se calculeze puterea unui studiu publicat din informația oferită de autori. Puterea reprezintă probabilitatea că datele studiului vor indica o diferență dintre tratamente sau expuneri, atunci când această diferență într-adevăr există. Puterea unui studiu este deosebit de importantă pentru interpretarea rezultatelor care indică faptul că există o diferență semnificativă între tratamentele sau nivelurile de expunere considerate. Dacă puterea este mare, atunci nu avem niciun motiv să punem la îndoială concluziile studiului. Însă, dacă studiu are o putere insuficientă, atunci un rezultat care indică lipsa unei diferențe semnificative (adică

acceptarea ipotezei nule) poate fi atribuit deficitului de putere, dar nu posibilității că ipoteza nulă este corectă. Studiile publicate cu putere neadecvată probabil nici nu ar fi trebuit efectuate.

Un studiu cu o putere neadecvată nu permite cercetătorului să testeze ipoteza studiată. Cercetătorii care proiectează un studiu ar trebui să ia în considerare puterea statistică pe care o oferă un anumit volum al eșantionului. Dacă din calcule reiese un nivel necorespunzător de puteri, volumul eșantionului poate fi crescut până la atingerea unei puteri adecvate. Dacă limitările în ceea ce privește volumul eșantionului există din alte considerente, precum costul, timpul și resursele, atunci poate că nu este fezabilă efectuarea studiului.

Studiile clinice randomizate

Fiind dat volumul eșantionului pentru fiecare grupă n , P_0 , P_1 și α , din formula dată poate fi calculată puterea unui studiu clinic randomizat:

$$Z_b = \frac{\sqrt{n(1-f)} \times |P_0 - P_1| - Z_\alpha \times \sqrt{2 \times P \times (1-P)}}{\sqrt{2 \times P \times (1-P)}}$$

unde:

n – volumul eșantionului pentru fiecare grup;

P_1 – proporția estimată sau observată a indivizilor care primesc tratamentul de control și care au rezultat studiat;

P_0 – proporția estimată sau observată a indivizilor care primesc tratamentul nou și care au rezultat studiat $P = (P_0 + P_1) / 2$;

$|P_0 - P_1|$ – diferența în valoarea absolută dintre P_0 și P_1 ;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul;

Z_β – determinat din *tabelul 4.2* în baza valorilor pragului de semnificație α ;

Z_α – calculat prin formula 1. Puterea statistică a studiului, $1 - \beta$ poate fi găsită în *tabelul 4.3* corespunzător acestei valori a Z_β . O valoare a Z_α mai mare de 0,0 indică o putere statistică mai mare de 0,50; o valoare a Z_β mai mică de 0,00 indică o putere statistică mai mică de 0,50.

Tabelul 4.2.

 Z_α pentru calculul volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
α	Z_α	$Z_{\alpha/2}$
0,10	1,28	1,65
0,05	1,65	1,96
0,025	1,96	2,24
0,01	2,33	1,58

Tabelul 4.3.

 Z_β pentru calculul volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
β	$1 - \beta$	Z_β
1,50	0,50	0,00
0,40	0,60	0,25
0,30	0,70	0,53
0,20	0,80	0,84
0,15	0,85	1,03
0,10	0,90	1,28
0,05	0,95	1,65
0,025	0,975	1,96
0,01	0,99	2,33

În exemplul 4.2 s-a obținut a valoare a lui Z_β egală cu 0,14. Urmărind coloana $1 - \beta$ din tabelul 4.3, găsim pentru puterea statistică a studiului ($1 - \beta$) valori între 0,5 și 0,6. O putere statistică între 0,5 și 0,6 este considerată destul de mică, deoarece există numai o șansă din două că studiul va putea distinge o diferență de 10% între cele două tipuri de doze de contraceptive orale în ceea ce privește continuarea utilizării.

Exemplul 4.2***Calculul puterii pentru un studiu clinic randomizat**

În cadrul unui studiu clinic care compară ratele de continuare a utilizării în cadrul tratamentului cu contraceptive orale în doze mici și în rândul utilizărilor în doze standard din Colombo, Sri Lanka, cercetătorii au crezut că vor putea să recruteze 400 de femei pentru studiu (câte 200 pentru fiecare grup). Ei doreau ca pragul de semnificație să fie $\alpha = 0,05$ și cunoșteau din studiile anterioare că aproximativ 70% de femei care au luat o doză standard de contraceptiv oral au continuat să folosească contraceptivul cel puțin de un an. Cercetătorii au dorit să determine dacă femeile care au luat o doză mică de contraceptiv înregistrează o diferență de 10% față de primul grup în ceea ce privește continuarea utilizării pe parcursul unui an (adică $< 60\%$ sau $> 80\%$). Din formulă puterea statistică este:

$$Z_b = \frac{\sqrt{200 \times 0,1} - 1,96 \times \sqrt{2 \times 0,65 \times 0,35}}{\sqrt{2 \times 0,65 \times 0,35}} = 0,14$$

unde $n = 200$; $P_0 = 0,7$; $P_1 =$ (din cauză că este o comparație bilaterală, valoarea lui P_0 se alege mai aproape de 0,5); $p = (P_0 + P_1)/2 = 0,65$; $P_0 - P_1 = 0,1$; $f = 0$; $\alpha = 0,05$; $Z_\alpha = 1,96$.

Puterea $(1 - \beta)$ se determină din tabelul 2.3. Pentru Z_b puterea corespunzătoare este între 0,5 și 0,6.

*Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDCAtlanta, 2001.

Studiile de cohortă

Calculul puterii pentru studiul de cohortă este identic cu cel folosit pentru studiile clinice randomizate. El folosește notațiile introduse în secțiunea despre determinarea volumului eșantionului pentru studiile de cohortă.

$$Z_b = \frac{\sqrt{n(1-f)} \times |P_0 - P_1| - Z_\alpha \times \sqrt{2 \times P \times (1-P)}}{\sqrt{2 \times P \times (1-P)}}$$

unde:

n – volumul eșantionului pentru fiecare grup;

P_1 – proporția estimată sau observată a indivizilor din grupul neexpus la care a apărut rezultatul studiat;

P_0 – proporția estimată sau observată a indivizilor din grupul expus la care a apărut rezultatul studiat;

$$P = (P_0 + P_1) / 2$$

$P_0 - P_1$ = diferența în valoarea absolută dintre P_0 și P_1 ; f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul;

Z_α – determinat din tabelul 4.2 în baza valorilor pragului de semnificație, precum și în funcție de tipul de comparație unilaterală sau bilaterală;

Z_β – calculat prin formula respectivă.

Este folosit pentru a stabili puterea statistică a studiului, $1 - \beta$ poate fi găsită în tabelul 4.2. O valoare a Z_β mai mare de 0,0 indică o putere statistică mai mare de 0,50; o valoare a Z_β mai mică de 0,0 indică o putere statistică mai mică de 0,50.

În **exemplul 4.3** s-a obținut o valoare a lui Z_β egală cu 2,75. Căutând această valoare în coloana de sub Z_β din tabelul 4.3 se determină puterea $1 - \beta$ care în acest caz depășește valoarea 0,99. Astfel, cercetătorul ar putea reduce volumul eșantionului, având în continuare o putere statistică bună.

Exemplul 4.3*

Calculul puterii pentru un studiu de cohortă.

În cadrul unui studiu, care a urmărit să compare rata complicațiilor în rândul femeilor care au suportat sterilizarea prin ligaturarea trompelor cu bandă de silastic cu rata complicațiilor în rândul femeilor care au suportat sterilizarea prin electrocoagularea trompelor, cercetătorul a anticipat includerea unui număr de 4000 de subiecți. El a estimat că la 1% din femeile la care sterilizarea s-a efectuat cu bandă de silastic va apărea complicație. Cercetătorul dorește să poată detecta, considerând statistic semnificativ (pentru $\alpha = 0,05$), un procent al complicațiilor de 3% în

rândul femeilor care au fost sterilizate prin electrocoagularea trompelor. Cercetătorul anticipează o rată de abandonare a studiului de 5%. Folosind formula 1, puterea statistică a acestui studiu se calculează în felul următor:

$$Z_b = \frac{\sqrt{2000 \times (1 - 0,05)} \times 0,02 - 1,65 \times \sqrt{2 \times 0,02 \times 0,98}}{\sqrt{2 \times 0,02 \times 0,98}} = 2,75$$

unde $n = 2000$; $P_0 = 0,01$; $P_1 = 0,03$, comparație unilaterală; $P = (P_0 + P_1) / 2 = 0,2$; $P_0 - P_1 = 0,02$; $f = 0,05$; $\alpha = 0,05$; deci $Z_\alpha = 1,65$ (vezi tabelul 4.2, coloana comparației unilaterale).

Puterea $(1 - \beta)$ se determină din tabelul 4.3.

Pentru $Z_\beta = 2,75$ puterea corespunzătoare depășește 0,99.

*Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDCAtlanta, 2001.

Studiile caz-control

Calculul puterii pentru un studiu caz-control este identic cu cel pentru studiile de cohortă, dar, la fel ca și în determinarea volumului eșanționului, este necesară valoarea lui P_1 (valoarea proporției expușilor la factorii de risc investigați în rândul cazurilor). Amintiți-vă că P_1 este calculat din relația:

$$P_1 = P_0 \cdot OR / [1 + P_0 \cdot (OR - 1)],$$

unde:

P_0 = proporția subiecților din grupul de control, care se așteaptă să fie expuși sau pe care îi observăm că sunt expuși;

OR = probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși, împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși, pe care dorim să o detectăm ca fiind semnificativ diferită de 1.

După obținerea valorii P_1 , se poate calcula puterea studiului. Formula este valabilă pentru ambele situații – volumul egal sau inegal al grupurilor de control și de cazuri, și este următoarea:

$$Z_b = \frac{\sqrt{r \times n \times x} \times |P_0 - P_1| - Z_\alpha \times \sqrt{(r+1) \times P \times (1-P)}}{\sqrt{(r+1) \times P \times (1-P)}}$$

unde:

n – volumul eșantionului pentru cazuri;

r – raportul subiecților din grupul de control/subiecții în grupul cazurilor;

$r = 1$ pentru un număr egal de cazuri și subiecți de control;

$P = (r \cdot P_0 + P_1) / (r + 1)$;

$P_0 - P_1$ = diferența în valoarea absolută între P_0 și P_1 ;

Z_β – determinat din tabelul 4.2 în baza valorilor pragului de semnificație, precum și în funcție de tipul de comparație – unilaterală sau bilaterală;

Z_β – calculat prin formulă; este folosit pentru a determina puterea studiului după valorile din tabelul 4.3.

În exemplul 4.4, s-a obținut o valoare a lui Z_β egală cu -1,52. Puterea statistică este mai mică de 50% (tabelul 4.3). Cu toate că rezultatul testului statistic indică faptul că nu există o diferență semnificativă între proporția femeilor cu și fără cancer al sânului, care au folosit depomedroxiprogesteron acetat (DMPA), calculele puterii indică posibilitatea mai mică de 50 % de a detecta o diferență de mărime specificată, dacă asemenea diferență există într-adevăr. Un rezultat care indică lipsa unei diferențe semnificative între grupurile de studiu poate fi atribuit mai mult insuficienței de putere, decât posibilității că nu există într-adevăr diferență.

Exemplul 4.4*

Calculul puterii pentru un studiu caz-control

Există o legătură între folosirea depomedroxiprogesteronului acetat (DMPA) și creșterea riscului de apariție a cancerului de sân? Cazurile reprezintă femeile care frecventează o clinică de planificare familială și la care s-a diagnosticat cancer de sân pe parcursul unei perioade de 13 ani (Greenspan și alții, 1980). Subiecți de control sunt femeile care frecventează aceeași clinică de planificare familială și la care nu s-a diagnosticat boală. Rezultatele studiului au fost următoarele:

Efectul	Expunerea	
	Utilizarea DMPA	Neutilizarea DMPA
Femei diagnosticate cu cancer de sân	5	32
Femei fără cancer de sân	32	147

PR = 0,9 (95% IÎ: 0,3 – 2,6)

Femeile care au folosit DMPA au un risc mai mic al cancerului de sân în comparație cu femeile care nu au folosit DMPA, la un prag de semnificație de 0,05 diferența dintre grupuri nu a fost statistic semnificativă.

Care este puterea pentru aceste rezultate?

$n = 30$; $r = 179/30 = 5,97$; $\alpha = 0,05$; $Z_{\alpha} = 1,65$ (comparație unilaterală)

$P_1 = 0,17$; $P_0 = 0,18$; $P_0 - P_1 = 0,01$;

$P = (P_1 + r \cdot P_0) / (r - 1) = (0,17 + 5,97 \cdot 0,18) / (5,97 + 1) = 0,179$

$$Z_b = \frac{\sqrt{30 \times 5,97} \times 0,01 - 1,65 \times \sqrt{6,97 \times 0,179 \times 0,821}}{\sqrt{6,97 \times 0,179 \times 0,821}} = -1,52$$

Puterea $(1 - \beta)$ se determină din tabelul 4.3. Pentru $Z_b = -1,52$ puterea corespunzătoare este mai mică de 0,50.

*Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDC Atlanta, 2001.

4.3. TIPURI DE ERORI

În epidemiologie, **eroarea** este o deviație sistematică între valoarea adevărată a unei statistici (de ex. aprecierea riscului relativ) și valoarea estimată în cadrul studiului epidemiologic.

Există trei categorii principale de erori:

1. de selecție;
2. de informație;
3. de confuzie.

O proiectare corespunzătoare a studiului este, în primul rând, interesată de eliminarea erorilor potențiale. În general, eroarea poate fi minimizată dacă grupurile de subiecți din studiu (persoanele expuse și neexpuse în cadrul unui studiu randomizat sau studiu de cohortă, precum și cazurile și persoanele de control în cadrul unui studiu caz-control) sunt selectate și intervievate (sau furnizează informația în alt mod) în mod asemănător și influențate de factori de risc diferiți de cel care este studiat.

Factorii de risc externi pot scădea comparabilitatea grupurilor de studiu. Dacă putem măsura acești factori, atunci putem să ajustăm analiza în funcție de impactul lor. Însă, fără includerea suplimentară de participanți sau colectare de date, putem întâmpina dificultăți în ajustare pentru a elimina erorile de selecție și de informație care deja au apărut. Cu toate acestea, analiza poate să conțină variate scenarii de tip „caz cel mai nefavorabil” (eng. *worst case*) pentru estimarea modului în care erorile de selecție și de informație au modificat rezultatele. Analiza sensibilității evaluează situațiile *worst case* și determină cât de sensibile sunt rezultatele față de diferite erori potențiale.

Eroarea de selecție reprezintă prima clasă majoră de erori. Acest grup de erori se referă la modul în care indivizii sunt selectați pentru un studiu epidemiologic. Pentru a preveni eroarea de selecție, trebuie să selectăm toți subiecții de studiu (cazurile și persoanele de control sau persoanele expuse și neexpuse) în mod asemănător și din aceeași populație.

Într-un studiu clinic, subiecții de studiu sunt repartizați unui grup particular de tratament. În afară de tratamentul lor, toți subiecții trebuie să aibă un prognostic similar în privința problemei de sănătate sau a rezul-

tatului cercetat. Repartizarea aleatorie tinde să formeze grupuri similare cu riscuri similare pentru rezultatul cercetat.

Într-un studiu de cohortă epidemiologul include subiecții în studiu pe baza statutului lor de expunere. Scopul este de a obține două grupuri de persoane cu aceleași riscuri în ceea ce privește rezultatul analizat, cu excepția celui dat de expunerea specifică studiată. Eroarea de selecție se întâlnește de multe ori în studiile de cohortă, când persoanele sunt pierdute din urmărire sau când participarea lor este legată de efect.

Cercetătorii au descris diferite tipuri de eroare de selecție (Sackett, 1979). Cauza primară a erorii de selecție variază în funcție de metodologia studiului. De exemplu, în studiile de cohortă eroarea de selecție apare atunci, când rezultatul de sănătate influențează participarea la studiu. În studiile caz-control erori de selecție au loc atunci când factorii asociați cu expunerea influențează participarea la studiu (Rothman, 1986). Când există eroare de selecție, atunci relația dintre expunere și rezultat este diferită pentru participanții la studiu în comparație cu neparticipanții eligibili. Dacă se identifică factorii care reflectă exact eroarea de selecție, atunci putem face ajustarea pentru a elimina această eroare în analiză (Rothman, 1986).

Eroarea de informație (cunoscută și sub denumirea de eroare de observare, clasificare sau de măsurare) reprezintă a doua clasă majoră de erori. Acest grup de erori se referă la modul în care este obținută informația de la sau despre subiecții din studiu. Într-un tip ideal de studiu, informația despre toți subiecții din studiu trebuie colectată în mod similar.

Principalele tipuri de erori de informație sunt erorile datorate criteriilor de definire a cazurilor, eroarea de evocare, eroarea datorată interviuatorilor, eroarea datorată lipsei de date și eroarea prin falsificare.

O cale de evaluare a erorii de informație în timpul colectării informației este evaluarea sensibilității și a specificității unei anumite întrebări dintr-un chestionar sau în cazul unui screening este descrierea sensibilității și specificității testului.

Sensibilitatea unui test de screening este proporția persoanelor afectate de boală, pe care testul le-a clasificat ca fiind bolnave. Specificitatea este proporția persoanelor nonbolnave pe care testul le-a clasificat ca fiind

neafectate de boală. De exemplu, printre femeile cu cancer de col uterin, testul Papanicolau va clasifica în mod corect o anumită proporție de femei ca fiind afectate de cancer (această proporție reprezintă sensibilitatea testului Papanicolau pentru cancerul de col uterin). Printre femeile fără cancer de col uterin, testul Papanicolau va clasifica în mod corect o anumită proporție de femei ca fiind neafectate de cancer (această proporție reprezintă specificitatea testului Papanicolau pentru cancerul de col uterin).

În colectarea datelor, sensibilitatea și specificitatea se referă la clasificarea corectă a unei expuneri sau a altui factor de risc, precum și la clasificarea corectă a unei probleme de sănătate sau a altui rezultat. În exemplul următor oferim date pentru calcularea sensibilității întrebării „Ați fumat vreodată?” Deoarece întrebarea a clasificat corect 25 din 30 de fumători, sensibilitatea ei este de 25/30 sau 83,3%. Întrebarea a clasificat corect 55 din 70 de nefumători, deci specificitatea ei este de 55/70 sau 78,6%.

Pentru a crește sensibilitatea și specificitatea unei întrebări, trebuie să definim clar informația care ne interesează. Întrebarea trebuie să fie suficient de explicită pentru a obține informația dorită. Testarea-pilot și validarea întrebărilor vor face posibilă obținerea de date mai precise. Adoptarea întrebărilor testate anterior și validate în alte studii îmbunătățește calitatea datelor colectate și permite compararea directă a rezultatelor din studiul curent cu studiile anterioare.

Exemplul de mai sus demonstrează relația dintre sensibilitate și specificitate și eroarea de informație a unui factor de risc comun pentru multe afecțiuni – fumatul. Într-un studiu unde sunt comparate două sau mai multe grupuri, sensibilitatea și specificitatea pot varia în interiorul grupurilor care se compară. De exemplu, mamele copiilor cu greutate mică la naștere pot tinde să supraporteze fumatul, iar mamele copiilor cu greutate normală sau mare la naștere pot tinde să subraporteze fumatul.

Când eroarea de informație a unui factor de risc este aceeași în toate grupurile comparate (sensibilitatea și specificitatea sunt identice printre subiecții de studiu care au și care nu au afecțiunea sau rezultatul de sănătate), rezultă eroarea nediferențiată de informație. Când eroarea de informație variază între grupurile comparate (grupurile nu au aceeași

sensibilitate și specificitate), ca în exemplul dat, este vorba de eroarea diferențiată de clasificare.

Dacă datele sunt imperfecte, dar pot fi obținute aprecieri bune ale surselor de eroare de clasificare, atunci putem face o serie de ajustări simple în datele tabelare. Totuși, acest lucru nu este practic atunci când eroarea de clasificare depinde de mai mulți factori (Kleinbaum și alții, 1982).

Confuzia survine atunci când în apariția problemei de sănătate studiate se îmbină efectele a doi factori de risc.

Un factor de confuzie trebuie să satisfacă trei criterii:

- 1) să fie un factor de risc independent pentru problema de sănătate sau rezultatul studiat printre persoanele neexpușe;
- 2) să fie asociat cu expunerea cercetată din datele colectate;
- 3) să nu fie un intermediar în lanțul de la expunere la boală.

Spre deosebire de erorile de selecție și de informație, eroarea de confuzie poate avea o soluție analitică – cu condiția că putem identifica prezența unui anumit factor de confuzie.

Referitor la relația dintre asistența prenatală și greutatea fătului la naștere, din studiile anterioare se cunoaște că fumatul în timpul sarcinii determină greutate mică la naștere. Să admitem că femeile care primesc asistență prenatală sunt mai puțin înclinate să fumeze decât femeile care nu primesc asistență prenatală. Riscul relativ al incidenței cumulative de 3,7 (tabelul 4.4) indică faptul că copiii cu greutate mică la naștere sunt de 3,7 ori mai frecvent născuți de mame care nu au primit asistență prenatală decât de mame care au primit asistență prenatală.

Tabelul 4.4 este un tabel *brut*, ceea ce indică faptul că datele sunt combinate indiferent de nivelurile factorului de risc suplimentar (fumatul de către femeile însărcinate), ignorând efectul aceluia factor. Dacă studiul nu ar lua în considerare fumatul în timpul sarcinii în aprecierea efectului asistenței prenatale asupra greutății la naștere, atunci rezultatele ar putea deveni eronate din cauza statutului de fumător. O strategie pentru a elimina acest potențial factor de confuzie este de a colecta o suficientă informație despre fumatul în timpul sarcinii și apoi de a analiza rezultatele separat pentru fumători și nefumători.

Tabelul 4.4.

**Fumatul în timpul sarcinii ca factor de confuzie
al efectului asistenței perinatale asupra greutateii mici la naștere**
(Tabel brut)

Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	300	81	381
Nu	700	919	1619
Total	1000	1000	2000
RR - ICA = 3,7			

Tabelul 4.5.

**Fumatul în timpul sarcinii ca factor de confuzie
al efectului asistenței perinatale asupra greutateii mici la naștere**
(Tabel stratificat)

<i>Stratul 1. Mame care fumează</i>			
Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	290	21	311
Nu	610	79	689
Total	900	100	1000
RR - IC = 1,5			
<i>Stratul 2. Mame care nu fumează</i>			
Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	10	60	70
Nu	90	840	930
Total	100	900	1000
RR - IC = 1,5			

Tabelul 4.5 prezintă aceleași date, dar separate, în funcție de statutul de fumător al mamei. De obicei, o astfel de prezentare este numită analiză stratificată și fiecare categorie de fumător formează un strat. Este evident că riscul relativ al efectului asistenței prenatale printre fumători și nefumători este considerabil mai mic decât riscul relativ brut.

De fapt, ambele straturi înregistrează același risc relativ de 1,5. Dacă facem ajustarea pentru a elimina factorul de confuzie reprezentat de fumat, vom obține o valoare exactă a riscului relativ sumativ de 1,5. Diferența dintre riscul relativ sumativ (1,5) și riscul relativ brut (3,7) indică prezența unui factor de confuzie. Un risc relativ sumativ exact, obținut în urma standardizării pentru factorul de confuzie reprezentat de fumat, are valoarea de 1,5.

Riscul relativ Mantel-Haenszel sau odds ratio sumativ este folosit în studiile caz-control și pentru incidențele cumulative din studiile de cohortă cu scopul de a face ajustarea pentru a elimina efectele potențialilor factori de confuzie. Acest risc se calculează după formula de mai jos (Rothman și Boice, 1979):

$$RR = \frac{I(ai.di/ti)}{I(bi.ci/ti)}$$

unde i reprezintă stratul cu un anumit număr de ordine (Mantel și Haenszel, 1959).

Pentru a determina cum pot fi aplicate criteriile de evaluare a factorului de confuzie în exemplul 1, trebuie mai întâi să decidem dacă fumatul este un factor de risc pentru greutatea mică la naștere în rândul mamelor care primesc asistență prenatală (grupul *neexpus*).

1. Determinați riscul de greutate mică la naștere în rândul femeilor fumătoare și care nu au primit asistență prenatală. Pentru femeile care au fumat, riscul a fost de 21/100 sau 0,210 și, respectiv, în rândul femeilor care au primit asistență prenatală, dar nu au fumat – 60/900 sau 0,067.
2. Este oare fumatul un factor de risc de greutate mică la naștere în rândul femeilor care au primit asistență prenatală? Deoarece

probabilitatea greutății mici la naștere variază în funcție de fumat, rezultă că fumatul este un factor de risc în rândul femeilor care au primit asistență prenatală.

3. Determinați dacă fumatul este asociat cu asistența prenatală și dacă reprezintă un factor de confuzie.

În rândul femeilor care nu au primit asistență prenatală (grupul *ex-pus*) 900 din 1000 de femei (90%) au fumat. În rândul femeilor care au primit asistență prenatală, numai 100 din 1000 de femei (10%) au fumat. Dacă presupunem că studiul a obținut un eșantion corect, obținem că diferența dintre 90% și 10% este o dovadă clară că între fumat și asistența prenatală există o asociere invers proporțională. În fine, din cunoștințe reale știm că fumatul nu este un pas intermediar în lanțul dintre asistența prenatală și greutatea mică la naștere. Prin urmare, asistența prenatală nu este o cauză a fumatului.

Deci, fumatul, în cazul respectiv, reprezintă un factor de confuzie.

Altă strategie pentru eliminarea erorii date de confuzie este de a limita participarea la studiu. În **Exemplul 4.2**, studiul putea fi limitat la femeile care fumează, dacă ne interesează efectul asistenței perinatale în rândul fumătoarelor.

Cea mai eficace acțiune împotriva erorilor potențiale este anticiparea lor în faza de proiect a studiului. În particular, erorile de selecție și de informație sunt greu de înlăturat în analiză dacă nu se colectează informații suplimentare.

Tabelul 4.6.

Strategiile de abordare a erorilor în fazele de proiectare și de analiză ale unui studiu epidemiologic

Tipul de eroare	Strategiile de proiectare	Strategii de analiză
De selecție	<ul style="list-style-type: none"> • includerea tuturor cazurilor noi din regiunile geografice • evitarea autoîncluzerii • creșterea frecvenței contactelor în perioada de supraveghere • alocarea „oarbă” a expunerii 	<ul style="list-style-type: none"> • aprecierea probabilităților de selecție și de supraveghere • analiza sensibilității • obținerea datelor despre factorul de selecție și tratarea lui ca pe un factor de confuzie
De informație	<ul style="list-style-type: none"> • standardizarea măsurărilor, indiferent de expunerea la boală • folosirea observatorilor „orbi” • folosirea surselor de înlocuire în loc de a pierde participanții 	<ul style="list-style-type: none"> • aprecierea probabilităților de clasificare eronată • analiza sensibilității • Căutarea diferențelor sistematice între observatori
Confuzia	<ul style="list-style-type: none"> • colectarea informației despre factorii potențiali de confuzie • limitarea participării persoanelor cu același risc de bază al bolii • formarea de perechi pentru principalii factori potențiali de confuzie 	<ul style="list-style-type: none"> • stratificarea în cadrul analizei tabelare după potențialul factor de confuzie • folosirea ratelor ajustate pentru eliminarea confuziei • în etapa de analiză stratificarea după termenii folosiți la crearea perechilor

Probabilitatea p sau eroarea aleatorie

Erorile sistematice pot duce la rezultate greșite în orice stadiu al unei investigații. Efectele lor se referă în rezultatele care diferă sistematic de adevăr.

Probabilitatea reprezintă o eroare aleatorie. Călea primară de a reduce eroarea aleatorie este mărirea eșantionului de studii. Totuși, acest lucru este acceptabil numai atât timp cât este obținută informația mai precisă. Concret, pentru a aprecia cantitatea de informații prezentă într-un anumit studiu trebuie să evaluăm distribuția expunerii, a bolii sau a stării de sănătate și a altor factori de risc. Cu cât este mai multă informație disponibilă, cu atât va fi mai mică influența erorii aleatorii.

Deși mărirea eșantionului va reduce eroarea aleatorie, eficiența cu care colectăm informația de la un număr dat de participanți la studiu va afecta, de asemenea, această eroare.

Un studiu prospectiv de cohortă pentru o afecțiune rară (incidența egală cu 1 caz din 1000 de persoane neexpuse) care include 1000 de persoane expuse și 1000 de persoane neexpuse va aduce probabil mai puține informații decât un studiu caz-control cu 100 de persoane-caz și 100 de persoane-control.

Un alt impact asupra tipului de studiu și al numărului de persoane studiate îl are costul. ***Cel mai bun tip de studiu este cel care furnizează maximum de informație la cele mai scăzute costuri.***

O modalitate eficientă de a reduce eroarea aleatorie (micșorarea valorii p) este mărirea eșantionului. Cu toate că un eșantion mai mare va micșora variația estimărilor, doar volumul eșantionului nu va influența efectele erorilor de selecție, de informație și confuzia.

Valoarea p reprezintă probabilitatea că doar șansa este responsabilă de diferențele observate între grupurile de comparare.

Să admitem, de exemplu, că a fost efectuat un studiu cu scopul de a aprecia diferența dintre probabilitatea apariției infecției la două grupuri de pacienți cărora li s-au efectuat intervenții chirurgicale și care au fost apoi tratați cu două tipuri diferite de antibiotice (numite A și B). Dacă diferența observată a fost semnificativă la o valoare p de 0,05, atunci am

avut o probabilitate de 5% de a detecta această diferență când ea nu există. Trebuie menționat că valoarea p este o probabilitate condiționată; ea presupune că expunerea nu este asociată cu efectul. De exemplu, dacă toate persoanele care primesc antibioticele A și B au într-adevăr aceeași probabilitate de apariție a infecției, atunci valoarea p de 0,05 indică faptul că studiul are o probabilitate de 5% de a selecta grupuri de comparare cu probabilități diferite de apariție a infecției.

Influența probabilistică sau a întâmplării poate fi privită din două perspective. Dintr-un punct de vedere, apariția întâmplării este într-adevăr atribuită factorilor cauzali nemăsurabili și necunoscuți, care afectează asocierea între expunere și boală. Dacă acești factori ar putea fi cunoscuți perfect, atunci apariția bolii ar putea fi prognozată. Din alt punct de vedere, întâmplarea este ea însăși o sursă de cauzalitate reală, care nu poate fi cunoscută. Noi suntem întotdeauna puși în fața unor influențe imprevizibile. În timpul efectuării unui studiu nu putem face deosebire dintre aceste două surse potențiale de variabilitate. De aceea epidemiologii trebuie să se concentreze asupra dimensiunilor grupului studiat și asupra calității informației obținute.

Modificarea efectului

Modificarea efectului ia în considerare modul în care prezența unui factor suplimentar de risc schimbă magnitudinea asocierii dintre o expunere anumită și un rezultat de sănătate. Modificarea efectului se apreciază prin compararea magnitudinii a două sau mai multe estimări ale efectului, specifice pentru un anumit strat (ex.: riscurile relative pentru două grupe de vârstă). Modificarea efectului există atunci când aceste estimări sunt „substanțial” diferite una de alta. Adică, factorul de risc suplimentar modifică efectul expunerii asupra rezultatului.

Pentru a ilustra modificarea efectului, vom considera efectul asistenței prenatale asupra greutății la naștere, folosind diferența de risc (DR) în calitate de măsură a efectului. Din *tabelul 4.7* reiese că femeile care nu au primit asistență prenatală au un risc de 0,219 ori mai mare (21,9%) de a naște copii cu greutate mică la naștere, în comparație cu femeile care au primit asistență prenatală. Însă tabelul brut neglijează efectul fumatului.

Prin urmare, pentru a determina dacă modificarea efectului (sau confuzia) este prezentă, trebuie să examinăm datele stratificate după stratul de fumător.

Pentru că DR pentru efectul asistenței prenatale este mai mare în rândul mamelor nefumătoare (11,2%) decât în rândul mamelor nefumătoare (3,3%), rezultă că fumatul modifică efectul asistenței prenatale – *tabelul 4.7*. Când apare modificarea efectului este înșelător să se calculeze o valoare unică sumativă a asocierii – ca în *tabelul 4.8*. Valoarea sumativă ascunde efectul modifier al factorului suplimentar – fumatul. De asemenea, în funcție de distribuția factorului modifier, valoarea specifică sumativă va fi diferită de la un studiu la altul. De exemplu, dacă numărul de femei din stratul al doilea care nu au primit asistență prenatală ar fi majorat de la 100 la 200 (menținând aceeași incidență), atunci diferența sumativă de risc ar fi scăzut de la 0,06 la 0,05.

Comparând *tabelele 4.7 și 4.8*, observăm că un factor care modifică diferența de risc nu va modifica obligatoriu și măsurile folosite.

Modificarea efectului reprezintă un risc relativ. Astfel, modificarea efectului depinde parțial de interacțiunea dintre expunere și factorul modifier. De aceea ar trebui să așteptăm ca același factor modifier să apară și în alte studii care includ expunerea și boala dată.

Tabelul 4.7.

Efectul asistenței prenatale asupra greutății mici la naștere
(Tabelul brut)

Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	300	81	381
Nu	700	919	1619
Total	1000	1000	2000

Tabelul 4.8.

**Modificarea efectului și confuzia efectului asistenței
prenatale asupra greutateii mici la naștere**

<i>Stratul 1. Mamele care fumează</i>			
Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	290	21	311
Nu	610	79	689
Total	900	100	1000
DR = (290 / 900) - (21 / 100) = 0,322 - 0,210 = 0,112			
<i>Stratul 2. Mamele care nu fumează</i>			
Copiii cu greutate mică la naștere	Expunerea		Total
	Lipsa asistenței prenatale	Prezența asistenței prenatale	
Da	10	60	70
Nu	90	840	930
Total	100	900	1000
DR = (10 / 100) - (60 / 900) = 0,100 - 0,067 = 0,033			

Spre deosebire de modificarea efectului, factorii de confuzie nu depind de o anumită mărime a efectului și nici nu sunt neapărat observați în alte studii. Este totuși o posibilitate ca în cadrul unui studiu, un factor de risc să fie atât factor de confuzie, cât și de modificare a efectului.

Precizia (reproductibilitatea) – reprezintă gradul în care valorile obținute în urma măsurărilor repetate pe aceleași persoane și în condiții similare vor duca la același rezultat. De exemplu, distribuția valorilor medii în cadrul unor limite largi indică o lipsă de precizie, chiar dacă media unor valori medii poate să fie egală cu valoarea adevărată. Trebuie să fim siguri că măsurăm o caracteristică a persoanelor care este constantă (ex.: înălțimea) și nu reprezintă o sursă de variații. Precizia se deosebește de

eroare prin aceea că media unor măsurători eronate va continua să fie diferită de valoarea adevărată.

Există unele situații care pot duce la scăderea preciziei. După cum s-a vorbit despre erorile întâmplătoare, volumul mic al eșantionului poate duce la o precizie scăzută din cauza erorii de eșantionare. Altă cauză este colectarea datelor într-un mod nestandardizat sau insuficient structurat. Exemple de colectare a datelor insuficient structurată sunt întrebările formulate confuz în cadrul unui chestionar, interviuatori insuficient pregătiți. Aceste persoane nu vor obține, probabil, același răspuns în timpul colectării datelor, a doua oară. Imprecizia în timpul colectării datelor tinde să producă o eroare nediferențială de clasificare a informației, un tip al erorii de informație care reduce posibilitatea de a observa diferențele între două grupuri comparate.

Validitatea (acuratețea) unui studiu reprezintă măsura în care în urma studiului pot fi făcute inferențe.

Se cunosc două tipuri de validitate: internă și externă.

Pentru a ilustra relația dintre precizie și validitate poate fi folosită „tragerea la țintă”. Un țintaș bun nu știe că arma folosită de el nu a fost centrată și va lovi ținta pe aceeași suprafață mică (precizie mare), dar întotdeauna mai lateral de punctul central (validitate mică). Un alt țintaș poate lovi dispersat ținta în jurul punctului central (precizie mică), dar într-un mod simetric (validitate mare).

Validitatea internă constituie lipsa erorii printre grupurile comparate în cadrul unui anumit studiu. Dacă există una din cele trei categorii de eroare sistematică (de selecție, de informație și confuzie), atunci validitatea internă a acelu studiu este scăzută.

Validitatea externă se referă la posibilitatea de a generaliza rezultatele unui studiu dincolo de grupurile care participă în studiu. Posibilitatea de generalizare depinde de cât de bine reprezintă populația de studiu a populații. Înaintea examinării validității externe, comparațiile din cadrul studiului trebuie să fie considerate valide intern. De obicei, scopul unei cercetări științifice este de a obține un grad de generalizare, care să depășească ceea ce este cunoscut până la momentul efectuării ei. Însă,

dacă studiul este proiectat pentru populații limitate și unice, atunci putem să nu fim preocupați de o generalizare largă.

Puține studii sunt total lipsite de erori. În timpul evaluării validității unui studiu este important atât de a identifica erorile, cât și de a aprecia în ce mod acestea ar putea modifica rezultatele studiului. Deși erorile există, ele pot să nu fie destul de serioase pentru a schimba semnificativ concluziile unui studiu. Analiza sensibilității este o cale de determinare a influenței erorilor potențiale asupra concluziilor studiului.

În acest context, sensibilitatea reprezintă gradul în care rezultatele unui studiu s-ar modifica dacă o serie din datele obținute ar fi diferite.

CAPITOLUL 5

STUDIILE DESCRIPTIVE

5.1. CARACTERISTICA GENERALĂ

Studiile epidemiologice descriptive descriu modelele de apariție a bolilor sau de expunere la factorii de risc în funcție de persoană, loc și timp.

Studiile descriptive includ:

- Evoluția naturală a maladiei.
- Determinarea alocării resurselor.
- Sugerarea ipotezelor privind cauza bolii.

Persoana se referă la **cine** este afectat, locul stabilește **unde** este problema de sănătate mai mult sau mai puțin răspândită, iar timpul – **când** apare problema de sănătate. Această informație este foarte prețioasă pentru personalul din domeniul sănătății publice: administratori, clinicieni, epidemiologi și cercetători. Cunoștințele despre subgrupurile din populație, care sunt mai frecvent afectate, permit orientarea resurselor, programelor profilactice și de instruire spre aceste segmente ale populației. Identificarea caracteristicilor descriptive poate constitui primul pas în direcția determinării factorilor de risc care ulterior pot fi modificați sau eliminați pentru a reduce sau a preveni boala sau alte probleme de sănătate. Studiile descriptive pot furniza și informații importante pentru generarea ipotezelor specifice, care să fie apoi verificate în cadrul studiilor analitice (Hennekens și Buring, 1987).

Un studiu descriptiv de o calitate bună trebuie să răspundă la următoarele întrebări:

- Cine? (Who)
- Ce? (What)
- Când? (When)
- Unde? (Where)

Studiile descriptive au mai multe **scopuri**.

De exemplu, un studiu descriptiv al caracteristicilor demografice și al factorilor socioeconomi ai femeilor care au decedat în urma unei cauze legate de sarcină poate determina ce subgrupuri ale populației prezintă cel mai mare risc. Un studiu care descrie femeile, la care au apărut inflamații pelviene din grupul celor care folosesc dispozitive intrauterine (DIU), poate identifica factorii potențiali de risc și oferi informații pentru verificarea ipotezei în cadrul viitoarelor studii analitice.

Studiile descriptive sunt folosite și pentru a monitoriza tendințele pe termen lung în apariția rezultatelor de sănătate sau a expunerii lor (ex.: prevalența alăptării pe parcursul ultimilor zece ani).

Scopurile studiilor descriptive:

- determinarea modelor de incidență;
- descrierea în funcție de persoană, spațiu și timp;
- planificarea programelor de prevenție;
- generarea ipotezelor.

Cu toate că studiile descriptive, prin definiție, nu includ un grup formal pentru comparare, este posibilă efectuarea de comparații valabile. De exemplu, un studiu descriptiv al unei populații întregi sau al unei arii geografice întregi va include atât persoanele care prezintă, cât și cele care nu prezintă factorul de risc sau rezultatul de sănătate. Prin urmare, este posibil să comparăm caracteristicile persoanelor cu și fără o anumită expunere sau rezultat.

De exemplu, într-un studiu descriptiv al mortalității materne în spitalele din Chile, ratele și cauzele deceselor asociate cu sarcina din spitalele rurale au putut fi comparate cu cele din spitalele urbane. Un studiu descriptiv al nașterilor dintr-un singur spital poate compara caracteristicile femeilor care au avut naștere cu făt mort și caracteristicile femeilor care au avut naștere cu făt viu. Informațiile obținute din aceste comparații pot furniza indicații importante pentru studiile analitice ulterioare.

În cele 25 de țări studiate în cadrul studiul multinațional al fertilității (WFS), analizele indică faptul că acei copii născuți la scurt timp după o altă naștere decedau mai frecvent decât copiii născuți după un interval

mai lung. Pentru a minimiza diferențele socioeconomice care ar putea afecta spațierea nașterilor și mortalitatea, aceste date se referă numai la copiii mamelor fără educație. Acest studiu pune în centrul atenției importanța planning-ului familial pentru programele de ocrotire a sănătății mamei și a copilului, indiferent dacă controlul populației este sau nu un motiv. Nașterile la intervale scurte reprezintă o situație de risc crescut care influențează mortalitatea infantilă și cauzează alte probleme de sănătate pentru mamă. O spațiere mai mică de doi ani poate însemna greutate mică la naștere, alimentație mai săracă, perioade mai scurte de alăptare și o competiție mai mare pentru resursele și îngrijirea din partea familiei. Datele WFS au permis și efectuarea de comparații în ceea ce privește fertilitatea în funcție de vârstă, educație și mediul de rezidență (urban/rural), care au oferit informații importante pentru anumite țări în planificarea programelor lor de servicii pentru contracepție.

5.2. TIPURILE DE STUDII DESCRIPTIVE

În cadrul studiilor descriptive se efectuează trei tipuri fundamentale de comparații: demografice, geografice și temporale.

Personalul din domeniul sănătății publice trebuie să formuleze întrebarea cercetată pentru ca ea să fie soluționată de către studiul descriptiv în termeni de persoană, loc și timp.

Comparațiile demografice iau în considerare caracteristici legate de persoană (Cine?).

Datele descriptive despre *persoană* răspund la întrebări de tipul: **La cine apare boala sau problema de sănătate?** sau **Cine prezintă un risc mai mare de expunere?**

Persoanele afectate sau expuse sunt caracterizate după caracteristicile demografice și sociale de bază, cum sunt vârsta, sexul, starea civilă, rasa sau originea etnică, religia și indicatorii statutului socioeconomic.

Obiectul de studiu (Ce?)

Este necesară o definiție clară și foarte precisă a obiectului de studiu sau a întrebării de studiu.

Comparațiile geografice iau în considerare caracteristici de loc (Unde?).

Caracteristicile descriptive raportate la loc iau în considerare unde sunt cele mai mari și cele mai mici rate ale bolii? (adică, sunt cazurile de boală distribuite egal în raport cu țara, statul sau raionul țării, mediul de rezidență urban sau rural sau teritoriul din cadrul unei comunități locale afectate?)

Comparațiile temporale iau în considerare caracteristici de timp (Când?).

Datele descriptive despre timp răspund la întrebări de tipul: „**Când apare boala frecvent și când apare rar?**” și „**Este frecvența actuală a bolii diferită de frecvența corespunzătoare din trecut?**”

De exemplu: „Există ceva neobișnuit în distribuția apariției cazurilor de boală după an, anotimp, lună sau zi?”

Este necesar de a menționa că studiile descriptive pot cuprinde o gamă largă de perioade de timp, începând cu un studiu efectuat într-un anumit moment de timp și terminând cu studii care monitorizează tendințele pe termen lung în apariția efectelor asupra sănătății sau a expunerilor.

Sunt descrise patru tipuri de studii descriptive: raporturi de caz și serii de cazuri, studii descriptive ale incidenței, studii descriptive ale prevalenței și studii ecologice (de corelație).

5.2.1. Raporturi de cazuri și serii de cazuri

- profilul unui caz sau al unor serii de cazuri;
- generarea noilor ipoteze;
- interfață: medicină și epidemiologie;
- numai date despre numărător;
- nicio măsurare a apariției bolii.

Raportul de caz constituie o descriere detaliată de evoluție a semnelor bolii a unui singur pacient de către unul sau mai mulți medici. Pe

lângă descrierea semnelor, se efectuează și o descriere amănunțită a reacționării la tratament.

Rapoartele de serii de cazuri constituie o extindere a raportului de caz asupra unui grup de pacienți. De exemplu: distribuirea cancerului în funcție de vârstă, sex și ocupație.

Comparații ale ratelor bolii, care indică cine este cel mai mult, respectiv, cel mai puțin afectat, implică colectarea de date despre persoana afectată. **Cine** e afectat reprezintă un factor important care determină rezultatul, iar o descriere a tipurilor de persoane afectate poate fi folositoare pentru descrierea cauzelor bolii, precum și pentru orientarea programelor de sănătate și a resurselor spre aceste subgrupuri din populație.

Caracteristicile personale trebuie să includă *vârsta și sexul. Starea civilă, rasa, apartenența etnică și statutul socioeconomic, ocupația și educația* reprezintă alți factori importanți care sunt în relație cu apariția bolii.

În regiunile mai puțin dezvoltate, pentru evaluarea stării socioeconomice pot fi folosite variabile care indică disponibilitatea apei potabile, electricității și a sistemelor de canalizare. Caracteristicile importante sunt numărul de copii născuți, mărimea familiei, rangul nașterii, spațierea copiilor, asistența prenatală, folosirea contracepției și vârsta mamei.

Într-un studiu epidemiologic, **vârsta** trebuie întotdeauna să fie luată în considerare. În majoritatea cazurilor, cele mai mari variații în apariția bolii sunt în funcție de vârstă. Informația despre relația dintre vârstă și apariția rezultatului este importantă din două motive: în primul rând, studierea variațiilor de frecvență a rezultatului în funcție de vârstă ne poate ajuta să înțelegem factorii responsabili pentru dezvoltarea lui; în al doilea rând, asocierea dintre vârstă și frecvența unui rezultat sunt, de obicei, atât de puternice, încât vârsta poate duce la efecte indirecte care trebuie luate în considerare în timpul interpretării diferențelor de apariție a rezultatului în diferite populații (MacMahon, 1970).

Asocierea dintre frecvența bolii și vârstă este, de obicei, apreciată prin împărțirea numărului de cazuri de boală din fiecare grupă de vârstă la numărul total al populației din acea grupă de vârstă, obținându-se o succesiune de rate ale incidenței sau ale prevalenței specifice pentru

grupele de vârstă (MacMahon și Pugh, 1990). Aceste rate sunt utile pentru descrierea grupelor specifice de vârstă, care sunt cele mai afectate sau au cel mai mare risc. Datele pentru rezultatele legate de sănătatea reproducerii sunt, de regulă, pentru țările dezvoltate, restrânse între 15 și 44 de ani. Vârsta poate fi extinsă până la 49 de ani pentru țările în curs de dezvoltare.

Din cauză că unele rezultate apar mai frecvent la bărbați, iar altele mai frecvent la femei, într-un studiu epidemiologic trebuie luat în considerare și sexul.

De exemplu, apariția mai frecventă a cardiopatiei ischemice la bărbații tineri decât la femeile tinere este explicată parțial prin diferențele în funcție de sex ale factorilor de risc cunoscuți, precum lipidele sangvine, tensiunea arterială, fumatul, diabetul și obezitatea, iar parțial prin posibila protecție a femeii de către hormonii estrogeni până la menopauză (Freidman, 1980).

Grupurile **etnice** sau **rasiale** diferă deseori în ceea ce privește apariția bolii. În unele cazuri aceste diferențe sunt determinate genetic, cum ar fi cazul diferențelor dintre albi și negri cu privire la anemia cu celule falci-forme. În alte afecțiuni, explicația poate să nu fie atât de simplă, mai ales atunci când diferențele rasiale sau etnice sunt însoțite de diferențe ale factorilor socioeconomici și de mediu. O diferență în apariția bolii între grupurile culturale poate reflecta o diferență între factorii de risc, cum sunt expunerea frecventă la agenții infecțioși, dieta, asistența prenatală sau igiena personală. Diferențele observate pot fi explicate și prin accesul la asistența medicală sau acceptarea acestei asistențe. Totuși, studiile descriptive privind ratele de apariție a bolilor în rândul subgrupurilor etnice, rasiale sau locale ale unei singure populații pot fi utile pentru aplicarea măsurilor profilactice specifice și pot fi deosebit de folositoare pentru studiile epidemiologice ulterioare (Fox și alții, 1970; Hennekens și Buring, 1987).

Starea civilă apare în foile de observație și în înregistrările civile aproape tot atât de des ca și vârsta sau sexul. Starea civilă (ex.: necăsătorit, căsătorit, văduv) este deosebit de utilă în studiile epidemiologice

ale rezultatelor în domeniul reproducerii. De exemplu, studiile cu privire la cancerul de col uterin sau de sân au arătat prezența unor diferențe substanțiale în raport cu starea civilă. Cancerul de sân se dezvoltă mai frecvent la femeile celibatate sau la femeile care se căsătoresc târziu, pe când cancerul de col uterin este asociat cu căsătoria timpurie. Studiile analitice bazate pe aceste observări au sugerat următoarele: cancerul de col uterin este asociat cu activitatea sexuală la o vârstă precoce, iar prima sarcină la vârste tinere are un efect protector împotriva cancerului de sân (Freidman, 1980).

Statutul socioeconomic nu este, prin el însuși, o caracteristică măsurabilă, ci un concept teoretic. De obicei, el este evaluat indirect prin ocupație, nivelul de educație, venit și alți factori. Deoarece clasa socială reprezintă de multe ori un predictor de încredere al afecțiunilor care pot apărea, clasificarea persoanelor în grupuri, în funcție de caracteristicile socioeconomice, este deosebit de importantă pentru planificarea alocării resurselor de asistență medicală. S-a observat de mult un gradient socioeconomic marcat în ceea ce privește mortalitatea infantilă. De fapt, ratele de mortalitate infantilă au fost deseori folosite în calitate de indicator atât pentru standardul de viață, cât și pentru disponibilitatea serviciilor medicale în comparațiile dintre țări și dintre regiuni în cadrul țărilor (Freidman, 1980).

Pentru a aprecia **statutul socioeconomic**, pot fi folosite și alte informații, ca posesia diferitor obiecte de uz îndelungat (de ex., frigider, televizor) și tipul de reședință (de ex., numărul de camere, toaleta, sursa de apă potabilă, electricitatea). Indicatorii socioeconomi specifici trebuie luați în considerare în condiții individuale, deoarece fiecare societate își are propriul tip de economie, tradiții culturale și structură socială (Singh și Casterline, 1985).

Statutul socioeconomic este deseori evaluat prin angajarea în câmpul muncii și ocupație. Această informație se colectează ușor și apare frecvent în înregistrările colectate în mod curent. Ocupația este, de obicei, împărțită pe categorii după tip: profesională sau tehnică, clerică, calificată sau necalificată, agricolă și casnică. Înaintea stratificării populației

după ocupație poate fi necesară separarea datelor colectate în funcție de mediul de rezidență urban sau rural, deoarece distribuția după ocupație variază deseori semnificativ între regiunile urbane și cele rurale.

Venitul poate constitui o măsură mai directă a statutului socioeconomic decât ocupația. Însă datele despre venit deseori nu sunt accesibile sau sunt nerelevante în populațiile care practică schimbul în natură pentru a obține bunurile necesare. Nivelul de educație și al științei de carte sunt, de asemenea, indicatori ai statutului socioeconomic și, asemeni ca ocupație, de multe ori diferă substanțial între regiunile urbane și cele rurale.

Nivelul de alfabetizare poate fi evaluat întrebând persoanele cu școlarizare minimă dacă pot să citească o scrisoare sau un ziar (Zimbabwe National Family Planning Council, 1985).

5.2.2. Studiile descriptive de incidență

- Modele în apariția cazurilor incidente.
- Populația definită.
- Perioada de timp specificată.
- Distribuția cazurilor după anumiți factori de interes.

Studiile descriptive ale apariției bolii în funcție de timp sunt folosite pentru generarea ipotezelor etiologice posibile și pentru planificarea în viitor a necesarului medical. Aceste schimbări în timp sau trenduri au fost utile pentru epidemiologia reproducerii în studiul anumitor rezultate de sănătate ca mortalitatea infantilă, sarcina ectopică și sarcina în adolescență. Pot fi identificate trei tipuri principale de modificări temporale: fluctuații pe termen scurt (ex.: săptămâni într-o epidemie), modificări ciclice (ex.: modificări sezoniere) și tendințe seculare (ex.: modificările pe parcursul mai multor ani).

Modificările pe termen scurt sau fluctuațiile în ratele bolii sunt măsurate în ore, zile, săptămâni, luni. Ele se observă cel mai des în studiile epidemiilor de boli infecțioase sau ale intoxicațiilor alimentare. Ca exemple putem menționa contaminarea de scurtă durată cu bacterii a apei potabile

le, episoade de poluare acută a aerului care duc la epidemii de accese de astm și la o creștere a numărului zilnic de decese sau intoxicații alimentare din cauza contaminării bacteriene sau chimice (Fox și alții, 1970).

Studiile descriptive ale incidenței includ:

- Definirea cazului:
 - sistem continuu de raportare;
 - revizuirea înregistrărilor medicale în populații strict selectate.
- Numitorii, de obicei, obținuți prin datele de recensământ.
- Numărătorul și numitorul sunt greu de obținut pentru o populație bine definită.

Incidența unor afecțiuni înregistrează creșteri și scăderi ciclice sau regulate care se repetă. Ciclurile pot dura câțiva ani sau pot apărea anual, reprezentând variațiile sezoniere de apariție a bolii (Freidman, 1980). Cu toate că fluctuațiile sezoniere sunt de cele mai multe ori asociate cu bolile infecțioase, rezultatele din domeniul reproducerii prezintă și ele modificări ciclice. De exemplu, în Statele Unite există un model sezonier persistent în ceea ce privește numărul mediu de născuți vii într-o zi și, probabil, ratele de concepere a copiilor (National Center for Health Statistics, 1966). Pentru bolile din primii ani de viață, variațiile riscului, în funcție de anotimpul nașterii, pot sugera prezența unor factori de mediu care au acționat pe parcursul vieții intrauterine sau la începutul vieții (MacMahon și Pugh, 1970). În epidemiologia reproducerii examinarea tendințelor seculare sau pe termen lung, precum și a modificărilor de frecvență care au loc pe parcursul anilor sau decadelor, poate fi deosebit de utilă. De exemplu, o tendință seculară interesantă este modificarea vârstei primei menstruații între anii 1840 și 1970. Probabil că modificările în alimentație sunt responsabile de micșorarea evidentă a vârstei de apariție a primei menstruații pe parcursul acestor ani (Tanner, 1973).

5.2.3. Studiile descriptive ale prevalenței (studii transversale)

Studiile transversale constituie un tip de studiu epidemiologic observațional de bază în care toate variabilele de bază sunt înregistrate (studiate) instantaneu – poză foto. Este cel mai ieftin în realizare și cel mai rapid în efectuare din toate tipurile de studii epidemiologice observaționale.

Studii descriptive ale prevalenței:

- oferă o prezentare instantanee a unor populații bine definite;
- clasifică variabila bolii și, în același timp, alte variabile;
- reflectă toate maladiile existente;
- sunt cunoscute în calitate de studii transversale.

Într-un studiu transversal, subiecții sunt selectați pentru un punct fix de timp. Toți participanții sunt examinați, observați și chestionați în privința statutului sănătății, prezenței bolilor, expunerii curente sau trecute la factori de risc și alte variabile relevante.

Studiul transversal este un instantaneu al populației, într-un moment specificat. Iată de ce studiul transversal frecvent se folosește pentru descrierea altor variabile concomitente variabilei boală.

Eșantionul studiului transversal, de obicei, este mai reprezentativ populației generale studiate decât în cazul altor eșantioane.

Avantajele studiilor descriptive ale prevalenței: rapide, ieftine, utile. Un studiu transversal este o cale convenabilă și mai puțin costisitoare pentru determinarea și observarea legăturilor între câteva variabile-expunere și câteva variabile-boală. În cazul când boala (impactul) studiată este relativ comună populației și are o durată prelungită, studiul transversal poate asigura date suficiente pentru generarea ipotezelor referitor la relația variabilelor *Expunere - Boala*. Pentru testarea ipotezelor generate în urma unui studiu transversal, se vor utiliza studii epidemiologice mai costisitoare, în special studiile de cohortă și clinice randomizate.

Dezavantajele studiilor descriptive ale prevalenței: efectul de supraviețuire și nesiguranța legăturii temporale. Dezavantajele studiilor

transversale: identifică doar prezența cazurilor existente (prevalente) de boală, ignorând totalmente cazurile incidente și de durată. Aceasta reprezintă cauza, deoarece în cadrul acestor studii nu există date despre ce e primar: expunerea sau boala. Sunt luate în considerare doar cazurile existente care au supraviețuit îndeajuns, ca să fie studiate la moment. Maladiile de scurtă durată (răceala, gripa) sau sezoniere pot fi supra-reprezentate într-un studiu transversal, ce va indica prezența lor la un nivel înalt în momentul realizării studiului.

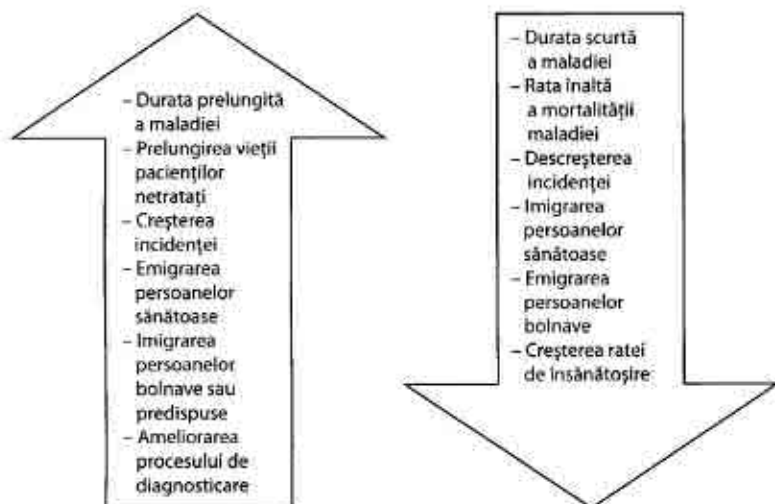


Fig. 5.1. Factorii ce influențează prevalența.

5.2.4. Studii ecologice (de corelație)

Studiile ecologice folosesc măsurările ce reprezintă caracteristicile întregii populații:

- Boala în relație cu expunerea la nivel colectiv.
- Date din grupuri, nu date individuale.
- Unitatea de observație este populația.

Obiectivul studiilor descriptive ecologice este corelarea dintre caracteristicile generale ale populației și frecvența problemelor de sănătate în aceeași perioadă de timp. Unitatea de observație a studiului de incidență este grupul de populație.

De exemplu, o serie de studii ale etiologiei cancerului de colon au sugerat importanța factorului alimentar, în special consumul de carne.

Tabelul 5.1.

Corelarea dintre consumul de carne și cancerul de colon

Consumul de carne	Incidența înaltă a ratei cancerului de colon în țara A	Incidența medie a ratei cancerului de colon în țara B	Incidența joasă a ratei cancerului de colon în țara C
Înalt	+		
Mediu		+	
Jos			+

În țara A, unde consumul de carne este înalt, și incidența cancerului de colon este înaltă. În același timp, în țara C, unde consumul de carne este jos și incidența cancerului de colon este joasă. Observațiile în cauză sugerează corelarea dintre consumul de carne și incidența cancerului de colon, ceea ce ne-a făcut să generăm ipoteze.

Studii ecologice (de corelație)

- Ex. Corelația dintre numărul mediu de țigări vândute și rata deceselor prin boli cardiovasculare în două țări.
- Limită: niciun fel de legătură la nivel de individ între expunere și boală.
- Tipuri: comparații și tendințe.

Avantajele studiilor ecologice (de corelație): rapide, ieftine, date disponibile.

Dezavantajele studiilor ecologice (de corelație): nivelul colectiv poate să nu fie egal cu nivelul individual; date inadecvate privind covariabilele; mediile pot ascunde legăturile complexe.

5.3. SURSELE ȘI METODELE DE COLECTARE A DATELOR PENTRU STUDIILE DESCRIPTIVE

Datele pentru studiile descriptive pot fi obținute din sistemele existente, precum sistemele de înregistrare a statisticilor vitale, sau pot fi colectate în cadrul studiilor. După cum a fost menționat anterior, majoritatea țărilor nu dispun de sisteme complete și precise de înregistrare a statisticii lor (Royston și Lopez, 1987). În consecință, vor trebui folosite alte surse de informație, inclusiv interviurile în cadrul anchetelor din domeniul sănătății, foile de observație din spitale sau dosarele clinice, registrele medicale, precum și observațiile sau măsurătorile directe (ex.: examenul fizic, indicii antropometrici).

Studiile pe bază de interviu sunt deosebit de utile pentru țările care nu și-au elaborat sisteme de înregistrare a morbidității și a mortalității și care au o prevalență înaltă a problemei de sănătate cercetată. Aceste studii permit, de asemenea, să se colecteze date demografice, despre factorii de risc și despre cauzele decesului cu scopul de a descrie problema de sănătate analizată în raport cu persoana, timpul și locul. Tipurile de date disponibile pentru studiu și metodele de colectare a lor depind, de obicei, de resursele existente și de amploarea problemei.

5.4. DETERMINAREA VOLUMULUI EȘANTIONULUI PENTRU STUDIILE DESCRIPTIVE

În cadrul unui studiu descriptiv suntem interesați să obținem o estimare a proporției populației care posedă sau dezvoltă un anumit rezultat de sănătate sau o anumită caracteristică. Deseori nu este posibilă evaluarea întregii populații, de aceea trebuie să obținem un eșantion din populație. Dacă eșantionul este format prin aplicarea principiilor statistice, atunci putem folosi teoria statistică pentru a trage concluzii despre proporția întregii populații care are acel rezultat sau acea caracteristică pe baza proporției indivizilor din eșantion, care au rezultatul sau caracteristica dată.

În studiile descriptive nu avem de verificat nicio ipoteză. Unica decizie care ar putea influența volumul eșantionului este cât de exactă dorim să fie estimarea. În această situație, pentru determinarea volumului eșantionului se aplică un mod de abordare bazat pe conceptul intervalelor de încredere.

După ce în urma măsurării eșantionului studiat se obține o proporție, putem elabora un interval de încredere a proporției. Cercetătorul trebuie să specifice un nivel de încredere pentru interval. Nivelul de încredere reprezintă probabilitatea ca intervalul de încredere să conțină proporția adevărată a populației. Cu cât nivelul de încredere este mai mare, cu atât intervalul de încredere este mai larg. De asemenea, nivelul de încredere reprezintă probabilitatea comiterii unei erori. După ce au fost specificate aceste valori, putem aplica metode statistice bazate pe conceptele intervalelor de încredere cu scopul de a calcula volumul corespunzător al eșantionului. Cu cât nivelul de încredere este mai mare, cu atât mai mare este și volumul eșantionului.

Volumul eșantionului depinde de următoarele informații:

d – distanța sau toleranța – cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată (în limitele 0,05);

$1 - \alpha$ – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței (d) proporției cercetate ($1 - 0,05$);

P – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. Valoarea conservativă a lui P este 0,5.

Folosind aceste informații, volumul necesar al eșantionului pentru un studiu descriptiv se calculează astfel:

$$n = P \times (1 - P) \times (z_{\alpha} / d)^2$$

Studiul descriptiv poate fi cel mai frecvent tip de studiu epidemiologic (Hennekens și Buring, 1987).

Avantajele studiilor descriptive:

- În general, se efectuează ușor.
- Sunt mai puțin costisitoare față de alte tipuri de studii epidemiologice.

- Pot dezvălui modelele de apariție a bolii și tendințele în timp.
- Permit colectarea de date despre factorii potențiali de risc importanți, ca vârsta, rasa, sexul și situarea geografică. Aceste date pot fi folosite pentru a compara prevalența și pentru a elabora ipoteze pentru studiile analitice ulterioare.
- Oferă o bază pentru planificarea, furnizarea și evaluarea serviciilor medicale pentru o populație dată.
- Creează puține probleme de natură etică.

Dezavantajele studiilor descriptive:

- Nu testează ipotezele etiologice. Nu există un grup formal pentru comparare, de aceea nu există nicio metodă corectă de apreciere dacă prevalența dată de studiu este mai mare sau mai mică decât s-ar fi așteptat.
- Relația temporală dintre problema de sănătate cercetată și expunerile potențiale nu poate fi ușor determinată. Acest fapt și lipsa grupului formal de comparare nu permit evaluarea cauzalității. Evaluarea cauzalității necesită studii analitice, ca studiile experimentale sau studiile clinice randomizate, studiile de cohortă și studiile caz-control.

CAPITOLUL 6

STUDIILE DE COHORTĂ

6.1. CARACTERISTICA GENERALĂ

Studiul de cohortă este un studiu epidemiologic analitic, în care populația studiată este alcătuită din persoane care sunt clasificate ca expuse sau neexpuse la un anumit factor de risc (grupuri de comparare). Aceste grupuri sunt urmărite pe o perioadă specifică de timp pentru a se estima incidența unui rezultat sau dezvoltarea unei probleme de sănătate (figura 6.1).

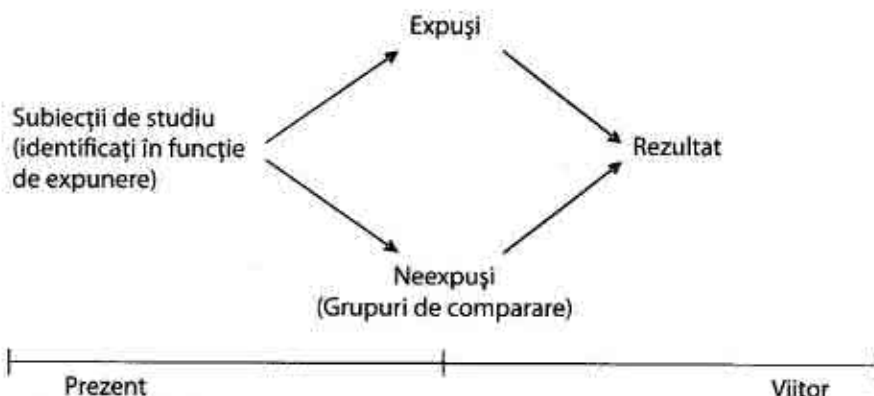


Fig. 6.1. Definirea grupurilor de comparare pentru studiile de cohortă.

Lotul expus este compus din persoane care au fost expuse unui factor de risc sau unui factor de protecție pentru o anumită problemă de sănătate. Lotul neexpus este compus din persoane care sunt asemănătoare celor din lotul supus expunerii, dar despre care să știe că nu au fost expuse la factorul de risc sau la cel de protecție. În funcție de scopul studiului – dacă studiul este elaborat să examineze un factor de risc sau un factor de protecție, persoanele din lotul expus sunt presupuse că pre-

zintă un risc mai mare sau mai mic de a dezvolta problema de sănătate față de persoanele din lotul neexpus.

În elaborarea unui studiu de cohortă, cercetătorii trebuie să expună clar ipoteza de cercetare și să specifice relația care se așteaptă să se stabilească între grupurile expuse și problema de sănătate analizată.

Studiul de cohortă presupune simulare cu studiile clinice randomizate prin aceea că ele se desfășoară de la expunere către rezultat. Totuși, spre deosebire de studiul clinic randomizat, cercetătorul observă și nu atribuie expunerea. Loturile studiate sunt identificate prin expunere înainte de apariția rezultatului final. Fiecare persoană din ambele loturi – expus sau neexpus (subiecții studiului) – este urmărită într-o manieră identică până apare unul din următoarele rezultate:

- subiecții studiului dezvoltă problema de sănătate studiată;
- subiecții studiului decedază;
- subiecții studiului sunt pierduți din urmărire.

În studiul clinic randomizat, cercetătorul alocă expunerea. În studiul de cohortă, gradul de expunere este determinat de:

- genetică sau biologie (de exemplu, persoane de genul masculin sau de genul feminin, prezența sau absența anemiei cu celule falciforme);
- alegerea conștientă făcută de subiect (fumător sau nefumător; persoană care folosește anticoncepționale sau care nu folosește);
- circumstanțe (domiciliul într-o regiune rurală prost deservită sau într-un oraș mare).

Studiul de cohortă poate fi de tip analitic și de tip descriptiv. Dacă studiul de cohortă implică măsurarea apariției efectului (bolii) în două sau mai multe cohorte, atunci este de tip analitic. Dacă este urmărită o singură cohortă, studiul include o serie de cazuri și este de tip descriptiv.

Studiile de cohortă se mai numesc studii de urmărire (*follow-up*), de incidență, longitudinale, etiologice, prospective. Sunt cele mai valide și de aceea sunt studii de „aur”.

În funcție de răspândirea în populație a factorului de risc, deosebim două tipuri de studii de cohortă.

Studiile de cohortă de tip I

Sunt îndeplinite când factorul de risc este frecvent răspândit în populație. În cercetare includem indivizi din populația generală, la care evaluăm prezența și absența factorului de risc. Împărțim populația în două cohorte: expuși și neexpuși la factorul de risc (figura 6.2.).

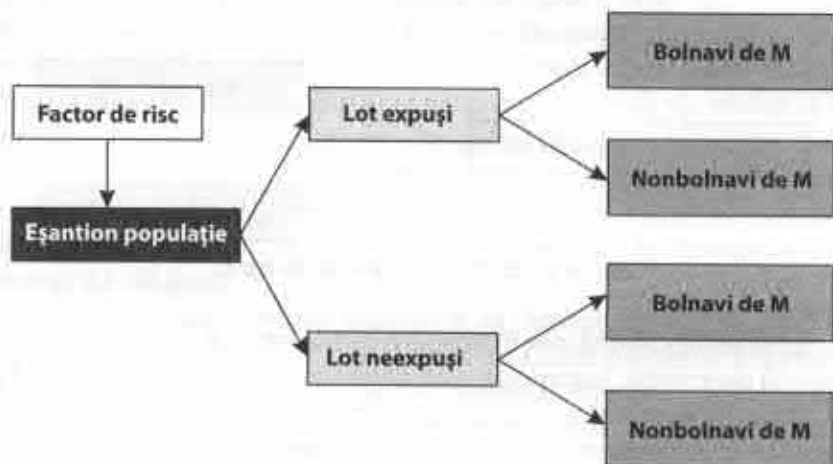


Fig. 6.2. Studiul de cohortă de tip I.

Așadar, în studiile de cohortă de tip I nu se alege lotul martor. Cele două loturi se diferențiază singure.

Studiile de cohortă de tip II

Se efectuează atunci când: frecvența factorului de risc nu este mare și expunerea afectează numai anumite categorii de populație. Cele două eșantioane se aleg din două populații diferite: expuși la factor de risc și neexpuși la factor de risc. În rest, studiul de cohortă de tip II se desfășoară și rezultatele sunt analizate la fel ca la studiul de tip I (figura 6.3).

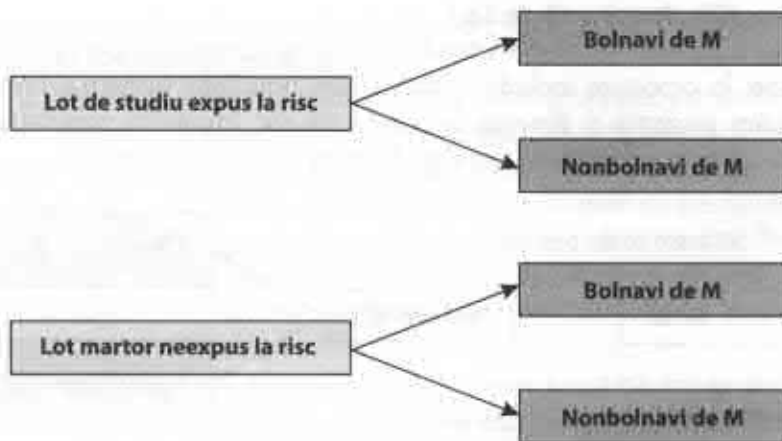


Fig. 6.3. Studiul de cohortă de tip II.

Studiile de cohortă pot fi prospective sau istorice. Într-un studiu de cohortă prospectiv, expunerea este determinată când începe studiul și grupurile de expuși și neexpuși sunt urmărite înainte în timp, pentru a se observa dacă apare rezultatul care ne interesează. Într-un studiu de cohortă istoric, subiecții din studiu prezintă deja problema de sănătate sau rezultatul și au fost expuși înainte ca studiul să înceapă. Expunerea și problema de sănătate sunt determinate din documentația medicală existentă. Un studiu de cohortă istoric constă din reconstituirea unui studiu de cohortă care a avut loc deja.

În studiile de cohortă, cercetătorii pot să examineze mai mult de o problemă de sănătate, care poate fi rezultatul expunerii studiate. De exemplu, într-un studiu al efectelor anticoncepționale orale, cercetătorii ar putea fi mai întâi interesați de bolile cardiovasculare, dar studiul ar putea oferi ocazia de a examina o varietate de alte rezultate presupuse ce ar avea legătură cu expunerea la anticoncepționale orale, incluzând tromboza venoasă profundă, infarctul miocardic și accidentele cerebrovasculare.

6.2. METODOLOGIA ȘI METODELE DE COLECTARE A DATELOR. SURSELE POPULAȚIEI LUATE ÎN STUDIU ȘI URMĂRITE

Un pas important în elaborarea unui studiu de cohortă este selecția populațiilor expuse și neexpuse, care pot fi urmărite în timp în mod adecvat. Este necesară o rată mare de urmărire pentru ambele grupuri de subiecți de studiu, pentru a considera valide concluziile studiului. Ambele grupuri, supuse și nesupuse expunerii, vor trebui să fie urmărite în mod identic, pentru a se determina dacă apare rezultatul studiat. De exemplu, dacă subiecții expuși sunt urmăriți prin interviu și examen fizic, subiecții neexpuși trebuie urmăriți prin metode identice de colectare a datelor, pentru a se minimiza eroarea în detectarea problemei de sănătate.

Populația folosită într-un studiu dat va depinde de expunerea și rezultatul analizate și de ușurința cu care se adună suficientă informație despre expunere și rezultat în cadrul populației. Alegerea populației studiate poate fi afectată de distanța dintre expunere și rezultat (latentă). Dacă latența este mare, va fi necesară o observare de durată. Ca surse potențiale pentru populația luată în studiu putem include populația generală, un eșantion dintre populația generală, grupuri speciale (precum asistente medicale sau angajate guvernamentale care pot fi urmărite ușor în timp), femei care frecventează clinici medicale și procedee de urmărire bune sau grupuri ocupaționale cu diferite niveluri de expunere. Populațiile sau eșantioanele de populații sunt mai adecvate pentru studii când expunerea este relativ obișnuită. Dacă expunerea studiată este una neobișnuită, cercetătorii trebuie să selecteze grupe speciale care au prezentat un nivel mai înalt de expunere decât populația generală. De exemplu, cercetătorii, care studiază o posibilă asociere dintre contraceptivele injectabile și cancer, ar putea să folosească o populație de femei care frecventează clinica de planning familial, în loc de femei din populația generală, în special dacă prevalența utilizării contraceptivelor în cadrul populației este mică.

Selectarea lotului expus

Într-un studiu de cohortă, lotul expus este format din persoane care prezintă expunerea analizată. Înainte ca indivizii expuși să fie identificați, cercetătorii trebuie să elaboreze o descriere clară și obiectivă a ceea ce constituie expunere. Când este posibil, definițiile trebuie să includă nivelurile minime acceptabile de expunere (ex.: mai mult de zece țigări pe zi) și durata minimă de expunere (ex.: utilizarea continuă a anticoncepționalelor pentru cel puțin un an). Alte criterii de eligibilitate pentru includerea în studiu, precum vârsta, sexul și absența unor probleme medicale preexistente, trebuie să fie, de asemenea, determinate. În special, indivizii nu trebuie să prezinte antecedente legate de rezultatul studiului. Un studiu de cohortă poate să aibă mai mult de un grup expus, avantajul utilizării a mai mult de un grup expus trebuie luat în considerare în proiectarea inițială a studiului. De exemplu, într-un studiu privind fumatul și întârzierea în dezvoltarea intrauterină, cercetătorii pot să compare fumatul masiv (>25 de țigări/zi) cu efectele fumatului mai redus (<20 de țigări/zi) asupra dezvoltării intrauterine. Studiul ar putea include două grupuri expuse: grupul care fumează <20 de țigări/zi și grupul care fumează >25 de țigări/zi. În analiză, ambele grupuri expuse trebuie să fie comparate cu femeile care nu fumează în timpul sarcinii (grupul neexpus). Totuși, numărul fumătoarelor cu peste 20 de țigări/zi poate fi prea mic pentru a permite concluzii valide în ceea ce privește asocierea. În general, dacă este nevoie de informații detaliate despre efectele diferitor niveluri de expunere, cercetătorii trebuie să se gândească să folosească mai mult de un grup expus.

În studiu preferențial ar trebui incluși numai subiecții care prezintă un risc potențial în ceea ce privește rezultatul analizat. De exemplu, cercetătorii care studiază fumatul și efectele sale adverse asupra sarcinii, trebuie să excludă femeile care au fost supuse unei operații de ligaturare a trompelor pentru că acestea prezintă risc de sarcină. Decizia de a include sau exclude indivizi din populația studiată va depinde de expunerea și rezultatul analizat și dacă eterogenitatea este asigurată prin restrângerea participării la anumite grupuri sau prin efectuarea analizei

stratificate după ce au fost colectate datele. În general, cu cât criteriile de admitere sunt mai restrictive, cu atât este mai dificil să se formeze o cohortă adecvată.

Selectarea lotului neexpus

Subiecții neexpuși trebuie să fie similari cu cei expuși în toate privințele, cu excepția faptului că ei nu trebuie să prezinte expunerea studiată. Grupul neexpus este utilizat pentru a se determina incidența problemei de sănătate în rândul celor față de expuși. Apoi, cercetătorii compară incidența în rândul persoanelor din grupul expus și din cel neexpus. Astfel, populațiile de expuși și neexpuși trebuie să fie cât mai asemănătoare posibil.

Într-un studiu de cohortă, subiecții neexpuși trebuie să aibă aceleași criterii generale pentru includerea în studiu ca și cei expuși (ex.: vârsta, sexul, absența unor probleme medicale preexistente, lipsa oricărui rezultat analizat). Ei trebuie să prezinte, de asemenea, și un risc potențial de manifestare a rezultatului studiat. În final, subiecților neexpuși trebuie să li se ofere aceeași posibilitate ca și celor expuși de a fi diagnosticați cu rezultatul studiat.

În mod ideal, subiecții neexpuși ar trebui selectați utilizându-se următoarele criterii:

- să se ia populația în totalitate sau un eșantion din populație (ex.: toate femeile care frecventează o anumită clinică sau un eșantion aleatoriu din populația unui sat);
- să se determine gradul de expunere al fiecărui individ;
- să se clasifice fiecare individ în categoria de expunere adecvată.

Prin utilizarea acestor grupuri încorporate sau de comparare internă, cercetătorii beneficiază de avantaje considerabile, care includ scăderea potențialului de eroare atribuibilă diferențelor dintre populațiile studiate și diferențelor în stabilirea rezultatului dintre subiecții expuși și cei neexpuși ai studiului.

Bazându-se pe aceste informații, cercetătorii au împărțit cohorta în femei care foloseau (la momentul studiului) sau au folosit (în trecut) anticoncepționale orale (expuse) și femei care nu au folosit niciodată anticoncepționale orale (neexpuse).

Să considerăm următorul studiu ipotetic de cohortă care utilizează și el un grup de comparare internă pentru a examina efectul greutatei mici la naștere asupra supraviețuirii 0-1 an a nou născutului. Cercetătorul a elaborat un studiu în care nașcuții vii din cinci sate au fost cântăriți la naștere, utilizându-se cântare simple, și au fost urmăriți timp de un an. Populația totală de copii ar putea fi împărțită într-un grup expus (masa la naștere <2500 g) și un grup neexpus (masa la naștere >2500 g) și ar putea fi urmărită la interval de o lună pentru a se determina rezultatul de supraviețuire la sfârșitul perioadei de studiu (prima aniversare a copiilor). Astfel, toți copiii cu masă mică la naștere ar putea fi folosiți ca grup expus și numai un eșantion din copiii cu masă la naștere >2500 g să fie folosit ca grup neexpus.

Într-un alt studiu ipotetic de cohortă, cercetătorii au folosit un grup de comparare internă pentru a investiga efectele anemiei asupra nașterilor premature în rândul populației de femei, care frecventează o clinică prenatală. Cercetătorii ar putea depista anemia la toate femeile care au venit la clinică pentru examenul prenatal inițial în primul lor trimestru de sarcină, în timpul unui an specificat. Femeile cu hemoglobina scăzută ar putea face parte din grupul expus, iar cele cu hemoglobina normală ar putea face parte din grupul neexpus. Femeile din ambele grupuri ar putea fi urmărite pentru a se determina care dintre ele au născut copii prematuri.

Când nu poate fi selecționat un grup neexpus din cadrul aceleiași populații, pot fi utilizate două metode mai puțin ideale. Prima metodă compară grupul expus cu un alt grup, cu o componentă similară, dar care nu prezintă expunerea. A doua metodă compară rezultatele obținute pentru subiecții expuși cu o rată din populație. Utilizând această metodă, cercetătorii compară rezultatele dintr-un studiu de cohortă și experiența populației generale, în timp ce cohorta este urmărită. De exemplu, cercetătorii ar putea să compare ratele de mortalitate ale femeilor care au folosit anticoncepționale orale și au decedat datorită tromboemboliei și ratele de mortalitate ale femeilor de vârste comparativ apropiate în cadrul populației generale. Această metodă este posibilă numai când sunt disponibile ratele din populație (de ex. de mortalitate).

Formarea de perechi

Formarea de perechi se referă la procedeele de selectare a unui lot de studiu și a unui lot de comparare, astfel încât ele să fie comparabile în ceea ce privește factorii externi (Last, 1988). Formarea de perechi la nivel individual implică identificarea indivizilor pentru grupul de comparare în așa fel încât fiecare să semene cu un anumit subiect de studiu și de comparare pentru variabilele pentru care se fac perechi (Last, 1988). În cazul formării de perechi de frecvență cercetătorul estimează numărul subiecților expuși dintr-un subgrup dat, înainte ca studiul să înceapă. Estimarea se bazează pe o analiză preliminară a distribuției persoanelor cu expunerea analizată; apoi în studiu este inclus numărul necesar de subiecți neexpuși din subgrupul respectiv (Last, 1988).

În majoritatea cazurilor, metoda preferată pentru formarea de perechi constă în a lua o populație sau eșantion din populația totală, de a se separa persoanele selectate în grupul expus și neexpus, apoi, în analiză, de a le stratifica pentru alte variabile care, probabil, vor afecta relația dintre expunere și rezultat. Cercetătorii trebuie să fie precauți în ceea ce privește formarea de perechi din câteva motive:

- formarea de perechi pentru o anumită variabilă face imposibilă studiarea asocierii ei cu rezultatul;
- formarea de perechi poate crește mult cantitatea de muncă cerută pentru a găsi indivizi neexpuși corespunzător cu aceleași caracteristici ca și cei expuși;
- o variabilă, care se află în lanțul cauzativ dintre expunere și boală sau o variabilă care este legată de rezultat, dar nu de expunere și pentru care se formează perechi, poate pune probleme în interpretarea rezultatelor unui studiu;
- formarea de perechi individuale cere o analiză pe perechi, pentru a garanta că indivizii sunt comparați unul cu altul.

Deoarece analiza pe perechi poate fi dificilă, studiile care folosesc perechi trebuie utilizate numai când avantajele depășesc dezavantajele.

6.3. MĂSURAREA EXPUNERII

Într-un studiu prospectiv de cohortă, cercetătorii măsoară expunerea în momentul includerii în studiu. În unele studii, personale pot fi incluse în momentul în care prezintă pentru prima dată expunerea (ex.: în momentul în care încep să folosească o anumită metodă contraceptivă sau sunt supuse unui procedeu de sterilizare). În multe situații, expunerea a apărut deja de ceva timp (ex.: fumatul) și de obicei sunt colectate ambele tipuri de date despre expunere, prezente și istorice. Expunerea poate fi determinată prin interviu, chestionar autoadministrat sau din documentația existentă (fișe medicale utilizate în spitale sau în clinici, buletine cu investigațiile de laborator sau cărți de muncă). Pentru a descrie în mod corespunzător relația dintre expunere și rezultat, cercetătorii trebuie să folosească măsurători legate de frecvență, durată, doză și timp (de exemplu, datele primei și ultimei expuneri).

Unele expuneri sunt evenimente-unicat (ex.: o intervenție chirurgicală precum o ligaturare a trompelor sau o vasectomie) sau sunt determinate în mod biologic și imposibil de schimbat (ex.: hemoglobinopatii sau înălțimea mamei). Altele se pot schimba totuși după ce un individ a fost inclus în studiu. De exemplu, o femeie care folosește un dispozitiv intrauterin (DIU) poate să se hotărască să schimbe metoda sau poate alege să nu folosească contraceptiv, o persoană clasificată ca fumătoare la începutul studiului poate să renunțe în timpul studiului. Invers, o persoană neexpusă inițial poate începe să folosească un DIU sau poate să înceapă să fumeze după ce a fost inclusă în grupul neexpus. În aceste cazuri, menținerea desemnării inițiale a persoanelor expuse și neexpuse este o metodă conservatoare care tinde să ducă la erori în aprecierea rezultatelor studiului, orientându-le spre un efect nul.

Dintr-o perspectivă conservatoare, expunerea subiecților studiului nu trebuie schimbată după clasificarea inițială, în scop de analiză, dar cercetătorii trebuie să observe schimbările în ceea ce privește expunerea în timp. Cercetătorii pot să urmărească efectul unor durate și intensități de expunere diferite asupra problemei de sănătate studiate, dacă

asemenea informații sunt disponibile. De exemplu, ar putea fi interesant să se determine dacă apariția unui infarct miocardic este dependentă de durata perioadei în care o femeie folosește contraceptivele orale sau cât de mult persistă riscul unui infarct după ce femeia nu le mai folosește.

6.4. DETERMINAREA REZULTATELOR

Când începe studiul, rezultatul trebuie să fie definit precis, cât mai lipsit de ambiguități și mai obiectiv posibil. Definiția trebuie să fie aplicată uniform și pentru cei expuși și pentru cei neexpuși. Dacă mai mulți profesioniști medicali vor diagnostica problema de sănătate sau vor identifica rezultatul studiat într-un număr diferit de locuri în studiu, cercetătorii trebuie să ia în considerare aptitudinile profesionistelor, precum și probabilitatea că vor fi efectuate anumite teste diagnostice când se definește rezultatul. Dacă este posibil, procesele prin care un rezultat este definit și diagnosticat ar trebui să fie standardizate și accentuate într-un program de pregătire. Totuși, un asemenea program trebuie să fi elaborat cu atenție. Dacă profesioniștii medicali știu ipoteza studiată, ei pot fi mai predispuși să diagnosticheze rezultatul printre persoanele din grupul expus decât printre persoanele din grupul neexpus.

Într-un studiu de cohortă istoric, profesioniștii medicali care stabilesc diagnosticul (determină rezultatul) nu trebuie să fie la curent cu expunerea subiecților din studiu, deoarece asemenea cunoștințe pot influența determinarea rezultatului de către cercetători. Restrângerea cunoașterii oricărui aspect al studiului de către orice persoană implicată în studiu se numește metoda „orb”.

Determinarea rezultatului poate fi, din punct de vedere logistic, mai complicată într-un studiu de cohortă prospectiv. De exemplu, dacă boala (ex.: cancer) prezintă o perioadă mare de latență, urmărirea va trebui să prezinte metodele care să asigure ratele de urmărire cele mai mari posibile și pentru subiecții expuși, și pentru cei neexpuși.

Metodele specifice utilizate pentru a se determina rezultatul vor depinde de rezultatul studiat. Dacă, de exemplu, rezultatul implică schimbări de comportament sau boli minore, care nu necesită spitalizare, urmărirea implică recontactarea periodică a subiecților. Pentru persoanele cu rezultate mai severe, care de obicei necesită spitalizare, cercetătorii pot să revizuiască periodic documentația de internare în spitalele unde s-ar putea să meargă subiecții dacă să îmbolnăvesc. Pentru rezultatele, cum ar fi decesul sau cancerul, cea mai bună metodă de urmărire poate fi revizuirea certificatelor de deces sau a documentației cu evidența bolnavilor de cancer la intervale regulate de timp.

În proiectarea studiului cercetătorii trebuie să acorde atenție metodelor care vor fi folosite pentru a stabili în mod corespunzător rezultatul, deoarece resursele necesare pentru efectuarea studiului și validitatea rezultatelor studiului depind în mare măsură de metodele de urmărire. Dacă urmărirea se face prin revizuri periodice ale statisticilor vitale (sau înregistrărilor din documentația cu evidența cazurilor de cancer), este necesar de a colecta de la începutul studiului factori personali de identificare detaliați pentru fiecare individ și de a face încercări periodice de reactualizare a acestor informații. Dacă urmărirea se face prin contact cu subiecții studiului sau cu profesioniștii medicali care se ocupă de ei, cercetătorii pot să adune nu numai factorii personali de identificare ai individului, dar și numele rudelor sau ale prietenilor care pot ști unde să localizeze individul în viitor. Specificații bine documentate despre ceea ce constituie o urmărire corespunzătoare nu sunt disponibile, dar dacă mai mult de 40 % din subiecții studiului sunt pierduți în urmărire, rezultatele studiului pot fi nesigure. Chiar și o pierdere din urmărire de 20% poate aduce îndoieli în ceea ce privește validitatea studiului. La fel ca și în studiile de cohortă istorice, rezultatul trebuie stabilit fără cunoașterea expunerii, necesitând metode identice pentru a efectua observarea ulterioară și pentru a se stabili rezultatele pentru indivizii din ambele grupuri, expuși și neexpuși. Aceste măsuri sunt necesare pentru a evita erorile ce pot duce la concluzii greșite.

Validitate și eroare

În timpul studiilor epidemiologice, cercetătorii trebuie să fie atenți la pericolul de a elabora concluzii false. Scopul studiului de cohortă este de a permite cercetătorului să determine efectul expunerii asupra rezultatului. Dacă metodologia utilizată de cercetător modifică adevărul efectului unei expuneri, această denaturare este numită eroare. Dacă nicio eroare nu e prezentă în studiu, măsurarea efectului calculat este considerată a fi estimare validă a efectului expunerii asupra problemei de sănătate. În studiile de cohortă pot apărea două tipuri importante de erori – eroare de selecție și eroare de informație. Surselor potențiale de erori trebuie să li se acorde atenție la elaborarea unui studiu. Cu excepția expunerii analizate, subiecții studiului trebuie să prezinte riscuri comparabile de a dezvolta rezultatul analizat.

Eroarea de selecție. Acest tip de eroare poate fi prezent dacă persoanele care sunt incluse în studiu prezintă caracteristici diferite pe care se presupune că o reprezintă. Eroarea de selecție apare dacă persoanele selectate pentru participarea la studiu sunt diferite de persoanele care nu au fost selectate.

Eroarea de informație. Dacă informația despre expunere sau rezultat este obținută în mod diferit pentru grupul expus și grupul neexpus, poate rezulta o eroare de informație. În studiile de cohortă prospective eroarea de informație legată de expunere este minimă pentru că expunerea este determinată înainte să apară boala. Cu toate acestea, în studiile de cohortă prospective rezultatul poate fi subiectul unei erori de informație pentru că expunerea este cunoscută înainte ca rezultatul să fie determinat. În studiile istorice de cohortă, informațiile despre expunere și cele despre rezultat sunt potențial supuse acestei erori pentru că informațiile despre ambele variabile sunt colectate după ce a apărut rezultatul. De exemplu, eroarea de informație poate apărea dacă stabilirea rezultatului la persoane din grupul expus s-a bazat pe încercări periodice de a recontacta individul și pe o revizuire a certificatelor de deces, în timp ce rezultatul pentru indivizii neexpuși a fost obținut numai prin revizuirea certificatelor de deces. Eroarea de informație este cel mai bine evitată prin asigurarea că aceeași atenție este acordată fiecărui subiect al studiului din grupul expus

și din grupul neexpus. De preferință, persoanele care colectează informațiile despre rezultat trebuie să fie „oarbe” față de statutul de expunere al subiecților studiului. În general, eroarea de informație este cel mai bine controlată când studiul este în derulare și nu în faza de analiză.

6.5. VOLUMUL EȘANTIONULUI

În studiile de cohortă noi comparăm proporția subiecților cu un anumit rezultat, care sunt expuși unui factor potențial de risc (uneori un factor potențial de protecție), cu proporția subiecților cu aceleași rezultat, care nu sunt expuși acelui factor. Cele două grupuri de studiu se numesc: grupul expus și, respectiv, grupul neexpus.

Formula pentru calculul volumului eșantionului în cazul studiului de cohortă este identică cu formula folosită în cazul studiilor clinice. Rezultatul depinde de următoarele informații:

P_0 – proporția subiecților din grupul neexpus la care se așteaptă să apară rezultatul studiat;

P_1 – proporția subiecților din grupul expus la care se așteaptă să apară rezultatul studiat. Această proporție se exprimă, de obicei, relativ față de P_0 , iar cercetătorul dorește să detecteze un P_1 diferit de P_0 .

De exemplu, putem compara femeile cu dismenoree după sterilizare chirurgicală cu femeile cu dismenoree cărora nu li s-a efectuat sterilizare chirurgicală și care folosesc metode de contracepție tip barieră. Studiile anterioare au indicat că dismenoreea este raportată de aproximativ 10% din femeile care folosesc metode de contracepție tip barieră pe parcursul a șase luni. Cercetătorii doresc să detecteze un risc dublu de dismenoree (adică 20%), dacă el există, în rândul femeilor care au suportat sterilizare chirurgicală.

α – pragul de semnificație sau probabilitatea erorii de tip I;

β , $1 - \beta$ – probabilitatea erorii de tip II și, respectiv, puterea;

f – proporția subiecților din studiu care să așteaptă să abandoneze studiului din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$.

Formula pentru determinarea numărului necesar de participanți pentru grupul expus și pentru grupul neexpus în cadrul unui studiu de cohortă este următoarea:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z_a + Z_b)^2 \times P \times (1-P)}{(P_o - P_1)^2},$$

unde:

$$P = (P_o + P_1) / 2;$$

Z_a – valoarea din tabelul 6.1;

Z_b – valoarea din tabelul 6.2.

Tabelul 6.1.

Z_a pentru formulele volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
α	Z_a	Z_b
0,10	1,28	1,65
0,05	1,65	1,96
0,025	1,96	2,24
0,01	2,33	1,58

Tabelul 6.2.

Z_b pentru calculul volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
β	$1-\beta$	Z_b
1,50	0,50	0,00
0,40	0,60	0,25
0,30	0,70	0,53
0,20	0,80	0,84
0,15	0,85	1,03
0,10	0,90	1,28
0,05	0,95	1,65
0,025	0,975	1,96
0,01	0,99	2,33

6.6. METODE DE ANALIZĂ A DATELOR

În mod ideal, metodele de analiză sunt precizate simultan cu elaborarea protocolului studiului și a formularelor de colectare a datelor pentru a se garanta că sunt colectate informații despre toate variabile necesare și că mărimea eșantionului este adecvată. După ce colectarea datelor s-a încheiat, primii pași ai analizei constau în organizarea datelor în tabelele alcătuite când a fost planificată analiza. Sunt utilizate câteva tipuri de tabele pentru a organiza datele din studiul de cohortă și pentru a face comparații între subiecții expuși și cei neexpuși ai studiului. Primele tabele prezentate pentru analiza studiului de cohortă conțin, de obicei, caracteristici demografice și factori de risc pentru subiecții studiului din grupul expus și grupul neexpus. Tabelele adiționale prezintă informații despre mărimea asociației dintre expunere și problemele de sănătate studiate și informațiile despre riscul problemei de sănătate în cadrul subgrupurilor de subiecți expuși și neexpuși.

Tablelul de analiză a caracteristicilor subiecților expuși și neexpuși

Analiza trebuie să înceapă cu o descriere a caracteristicilor demografice și medicale ale subiecților expuși și, respectiv, neexpuși. Aceste date permit o comparare a indivizilor din grupul expus și din grupul neexpus.

Tablelul de analiză a studiului de cohortă pentru riscul relativ și intervalul de încredere.

Analiza datelor din studiul de cohortă implică compararea ratelor problemei de sănătate în rândul subiecților expuși și neexpuși ai studiului. Riscul relativ este cea mai des utilizată măsură a asocierii dintre expunerea la un anumit factor și rezultatul obținut. Riscul relativ este raportul dintre incidența rezultatului subiecților expuși și incidența rezultatului în rândul subiecților neexpuși.

Unele studii utilizează persoana-timp la numitor în calcularea riscului relativ în loc de numărul de persoane incluse în studiu. Acest tip de

risc relativ este cunoscut ca riscul relativ al densității incidenței (RR-DI) (incidence density relativ risk). Numitorul persoană-timp ia în considerare simultan numărul de persoane observate și durata de observare pentru fiecare persoană. De exemplu, dacă 10 persoane participă în studiu timp de 15 ani, se spune că au contribuit 150 (10 persoane x 15 ani) de persoane-ani de observație. Aceeași cifră poate fi obținută dacă 150 de persoane au fost observate timp de un an sau 300 de persoane timp de 6 luni. Această metodă permite cercetătorului să controleze cu mai mult succes situațiile când datele subiecților în studiul de cohortă variază sau când, în timpul desfășurării studiului, anumiți subiecți nu se mai află sub observare din cauza decesului, pierderii contactului sau din alte motive.

Calcularea indicatorilor se face în baza Tabelului de contingență 2x2 (tabelul 6.3.).

Tabelul 6.3.

Calcularea indicatorilor pentru studiile de cohortă

	Efect prezent	Efect absent	Total
Factor de risc prezent	a	b	a+b
Factor de risc absent	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Calcularea riscului relativ

1. Riscul bolii la expuși: $P_1 = a/(a+b)$
2. Riscul bolii la neexpuși: $P_0 = c/(c+d)$
3. Riscul relativ (RR): de câte ori este mai mare proporția persoanelor bolnave în rândul celor expuși la factorul de risc față de proporția bolnavilor în rândul celor neexpuși la factorul de risc: $RR = P_1/P_0$. Aprecierea rezultatului se face după tabelul 6.4.

Tabelul 6.4.

Aprecierea rezultatelor pentru studiile de cohortă

RR	Rezultat
0,0-0,3	Factor de protecție puternic
0,4-0,5	Factor de protecție moderat
0,6-0,9	Factor de protecție redus
1,0-1,1	Factor indiferent
1,2-1,6	Risc redus
1,7-2,5	Risc moderat
>2,5	Risc foarte mare

Calcularea riscului în populație

1. Exprimă frecvența celor expuși la factorul de risc în lotul studiat

$$R_p = (a+b)/(a+b+c+d)$$

2. Excesul riscului în populație (risc atribuibil în populație)

$$R_{ap} = R_p - P_0$$

Fracțiunea atribuibilă

Fracțiunea atribuibilă la expuși exprimă câte % din efectul nedorit prezent la expuși poate fi explicat prin expunerea stabilită

$$FA_e = [(P_1 - P_0)/P_1] \times 100$$

Intervalul de încredere

$$II = RR^{(1 \pm z/x)}$$

Etapa I

$$\chi^2 = \frac{(t-1)[(a \times d) - (b \times c)]^2}{n_1 n_0 m_1 m_0}$$

Etapa II. Pentru 95% de veridicitate $z = 1,96$

Etapa III

$$\begin{aligned} II_{\text{lim. sup}} &= RR^{(1+z/x)} \\ II_{\text{lim. inf}} &= RR^{(1-z/x)} \end{aligned}$$

6.7. CONTROLUL FACTORILOR DE CONCLUZIE PRIN ANALIZĂ

Concluzia este o formă de eroare, care apare când un factor extern legat și de expunere și de rezultat ascunde adevărata relație dintre expunere și rezultat. Pentru a fi un factor de concluzie, o variabilă trebuie să fie asociată cu expunerea, dar nu trebuie să fie o consecință a ei și, independent de asocierea ei cu expunerea, să fie asociată cu rezultatul. Analiza stratificată este utilizată adesea pentru colectarea confuziei. Riscul relativ estimat, care a fost ajustat pentru variabila care provoacă confuzie, este calculat și comparat cu estimarea brută. Dacă diferența dintre estimarea brută și cea ajustată reprezintă mai mult decât un anumit procentaj specificat înainte de analiză, atunci variabila poate fi considerată un factor de confuzie și trebuie controlată în analiză.

De fapt, există trei metode de a controla variabilele care potențial vor provoca confuzie într-un studiu de cohortă:

- să se restrângă participarea în studiu;
- să se formeze perechi pentru variabila care, potențial, poate provoca confuzie;
- să se controleze în analiză variabila care provoacă confuzie, calculând o măsură ajustată a efectului.

Tabelul de analiză a modificării efectului

Modificarea efectului este un fenomen discutat frecvent alături de confuzie, cu toate că nu este o formă de eroare. Modificarea efectului este prezentă când relația dintre expunere și rezultat este diferită pentru subgrupuri variate din cadrul populației. Modificarea efectului este detectată prin stratificarea după variabila analizată, căutându-se diferențele riscului relativ dintre starturi. Diferențele pot reflecta factorii biologici sau de alt tip, care pot modifica relația din expunere și rezultat. De exemplu, vaccinul împotriva rujeolei poate avea ca rezultat un risc mai mic de îmbolnăvire când este administrat la copii mai mari de un an, decât la copii mai mici. Aceste diferențe sunt legate de interferența anticorpilor

transmiși pe cale maternă în dezvoltarea imunității la nou-născuți și au implicații importante pentru politica vaccinărilor.

Confuzia și modificarea efectului pot apărea în același timp. Când sunt prezente ambele, trebuie observată modificarea efectului, controlată confuzia în analiză, iar rezultatele obținute – stratificate după variabila care provoacă confuzie și modifică asociația studiată.

6.8. AVANTAJELE ȘI DEZAVANTAJELE STUDIULUI DE COHORTĂ

Avantaje

- Permit o descriere completă a experiențelor indivizilor ulterioare expunerii, inclusiv istoria naturală a bolii;
- Furnizează o succesiune temporală clară a expunerii și bolii.
- Furnizează o ocazie excelentă de a studia expunerile rare.
- Permit evaluarea mai multor rezultate (riscuri și beneficii) care pot fi legate de o expunere specifică.
- Permit estimarea directă a ratei problemei de sănătate și a riscului relativ asociat cu expunerea analizată.
- Prezintă în general informații mai ușor de înțeles pentru cei care nu sunt epidemiologi.
- Nu implică tratamentul ce presupune anumite restricții ca într-un studiu clinic randomizat.

Dezavantaje

- Este necesar un număr mare de subiecți pentru a putea studia bolile rare în studiile de cohortă.
- Poate fi necesară o urmărire pe termen lung, când perioada de latență pentru rezultatul analizat este mare.
- Urmărirea poate fi dificilă și pierderea din urmărire poate afecta rezultatele studiului.
- Studiile pot fi relativ scumpe.
- Expunerea care este prezentă la includerea inițială în studiu se poate schimba în timpul desfășurării studiului.

CAPITOLUL 7

STUDIILE CAZ-CONTROL

7.1. CARACTERISTICA GENERALĂ

Studiul caz-control este un studiu epidemiologic analitic, în care populația studiată este constituită din loturi cu și fără o anumită problemă de sănătate sau un anumit rezultat. Loturile de comparare pentru studiile caz-control sunt formate în funcție de statutul bolii sau al problemei de sănătate. Subiecții de studiu care au probleme de sănătate sunt numiți *cazuri*, iar subiecții de studiu fără probleme de sănătate – *persoane de control*. În cadrul unui studiu caz-control se analizează datele din trecut pentru a evalua expunerea subiecților din studiu (*figura 7.1*). Apoi se compară expunerea în rândul cazurilor cu expunerea în rândul persoanelor de control, pentru a determina dacă această expunere ar putea fi responsabilă de starea de sănătate a cazurilor. Ipotezele cercetate trebuie să specifice clar legătura așteptată dintre problema de sănătate și expunerea studiată.

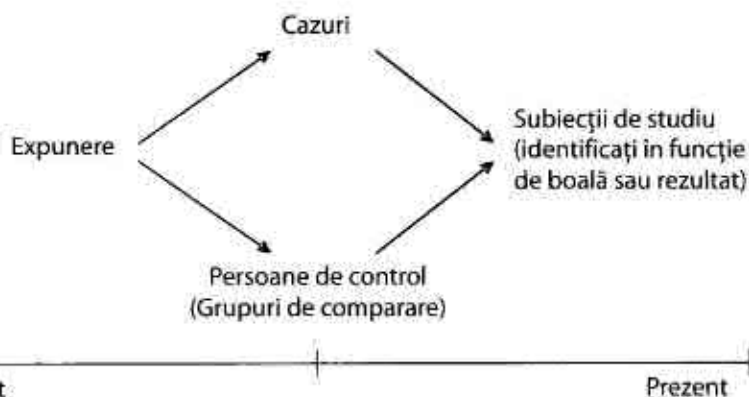


Fig. 7.1. Definierea grupurilor de comparare pentru studiile caz-control.

Studiul caz-control diferă de studiul de cohortă prin faptul că subiecții sunt împărțiți în funcție de problema de sănătate sau de rezultat, apoi cercetătorul analizează datele din trecut pentru a determina expunerea fiecărui individ. Într-un studiu de cohortă subiecții sunt clasificați în funcție de expunere; epidemiologii îi urmăresc apoi în timp pentru a determina rezultatul.

7.2. METODOLOGIA STUDIULUI CAZ-CONTROL

Selectarea cazurilor

Cazurile sunt subiecți care au o problemă de sănătate sau rezultatul urmează să fie examinat. Definiția unui caz necesită două specificații:

- Descrierea obiectivă și lipsită de ambiguitate a problemei de sănătate, inclusiv a modului în care această problemă de sănătate va fi diagnosticată (adică procedeele de diagnostic, testele de laborator, precum și semnele și simptomele clinice).
- Criteriile de eligibilitate care vor fi folosite pentru a selecta cazurile pentru studiu (adică vârstele, lipsa în antecedente a bolilor și a condițiilor selectate etc., cum, când și unde vor fi identificate cazurile) (Schelesselman, 1982). Pot fi cazuri toate persoanele nou diagnosticate pe parcursul unei perioade de timp definite (cunoscute și sub numele de cazuri incidente).

Selectarea persoanelor de control

Persoanele de control sunt subiecții care nu au probleme de sănătate sau rezultatul studiat. Persoanele de control trebuie să fie identice cazurilor în ceea ce privește potențialul de expunere, deoarece analizele caz-control compară rata de expunere în rândul cazurilor cu rata de expunere în rândul persoanelor de control (Schelesselman, 1982). Criteriile folosite pentru a selecta persoanele de control trebuie să fie comparabile în toate privințele cu criteriile folosite pentru a selecta cazurile, cu excepția faptului că persoanele de control nu trebuie să aibă problema de sănătate studiată. Dacă persoanele de control vor fi selectate în acest

mod, atunci diferențele dintre ratele de expunere vor reflecta o asocieră adevărată între expunere și rezultat. Dacă persoanele de control nu vor fi selectate în acest mod, atunci măsura asocierii dintre problema de sănătate și expunere poate reflecta diferențele în modul de selectare al cazurilor și al persoanelor de control, prin urmare ea va fi eronată.

Pe de altă parte, să considerăm un studiu caz-control în care cazurile sunt identificate din registrele de externare ale unui spital public situat într-o localitate urbană mare. Să admitem că persoanele de control sunt selectate aleatoriu din populația generală a aceleiași localități urbane. Aceste persoane de control vor fi neadecvate, deoarece populația generală probabil include multe persoane care întotdeauna ar folosi un spital privat în locul celui public. Aceste *persoane de control* nu sunt comparabile cu *cazurile* în ceea ce privește accesul la asistența medicală, boli și starea de sănătate, statutul social-economic, nivelul de educație și alți factori.

Cele mai utilizate surse de *subiecți de control* sunt spitalele, clinicile, cabinetele medicale, comunitatea sau populația generală. Selectarea *persoanelor de control* din aceleași spitale din care au fost selectate și *cazurile* este de cele mai multe ori un lucru practic și eficient; acești pacienți sunt considerați persoane de control spitalicești. Însă ele trebuie să fie selectate din grupele de diagnostic care nu au legătură cu expunerea cercetată. *Persoanele de control* mai pot fi selectate din cadrul comunității sau din regiunea geografică în care își au reședința *cazurile*; aceste persoane de control sunt considerate control de comunitate sau din populație. În unele studii, în calitate de persoane de control au servit vecinii, partenerii, prietenii sau rudele cazului. Folosirea rudelor cazurilor în calitate de persoane de control poate duce la formarea de perechi pentru unele variabile precum dieta, stilul de viață și istoricul de familie al bolilor.

Persoanele de control pot fi selectate în câteva moduri. Selectarea poate implica eșantionarea sau poate include toată populația (exclusiv cazurile). Persoanele de control pot fi selectate aleatoriu sau sistematic din populația totală. În fine, persoanele de control pot forma perechi cu cazurile după anumite variabile, pentru a face mai eficient controlul confuziei în analiză. Formarea de perechi este de dorit în cazul unei

distribuții neobișnuite a cazurilor în comparație cu persoanele de control în raport cu anumită variabilă (ex.: vârsta). Formarea de perechi poate fi individuală (cunoscută și sub numele de pereche unu la unu sau de frecvență). Dacă sunt folosite perechi individuale, atunci unul sau mai mulți subiecți care nu au boală formează perechi cu un anumit subiect care are boala. Formarea de perechi de frecvență implică perechi între subiecții fără boală dintr-un anumit subgrup cu subiecții care au boală.

Definirea expunerii

Intensitatea expunerii este evaluată prin măsurători de frecvență și de timp. Indicatorii de expunere care se referă la frecvență pot fi dihotomici, politomici sau continui:

- dihotomici: categorisiți ca expuși, respectiv neexpuși (ex.: folosirea diafragmului: niciodată sau mereu);
- politomici: indici care reflectă mai mult de două niveluri (ex.: folosirea prezervativului – niciodată, ocazional și frecvent; numărul dozelor de 8 uncii de alcool consumate într-o săptămână; numărul zilelor din săptămână în care este consumat calciu);
- continui: evaluați în continuitatea unei unități de măsură (ex.: vârsta în ani, numărul de nașteri în antecedente, greutatea la naștere).

Expunerea poate fi intermitentă (adică expunerea la un factor de risc este întreruptă de perioade de non-expunere) sau continuă (adică expunerea la un factor de risc este constantă și un episod unic de expunere nu este întrerupt de expunerea la un factor de risc alternativ sau la niciun factor de risc). Indicatorii care se referă la timp sunt durata de expunere (ex.: numărul total al lunilor de utilizare a DIU), timpul de la prima expunere (ex.: numărul de luni de la prima utilizare a contraceptivelor orale), timpul de la ultima expunere (ex.: numărul de luni de la ultima sarcină) și vârsta la prima sau la ultima expunere. Pentru unele probleme de sănătate este important să se cunoască dacă expunerea a avut loc înainte de, în timpul sau după fenomenele de reproducere selectate ori fenomenele sunt în relație cu problema de sănătate studiată.

Deoarece măsurătorile riscului sunt exprimate în termeni de expunere, este necesară definiția de expunere minimă. Cazurile și persoanele de control cu expunere minimă reprezintă grupul de comparare sau de diferență. Expunerea minimă poate fi definită prin lipsa oricărei expuneri sau printr-un nivel mic de expunere care se consideră a fi insuficient pentru a putea fi asociat cu boala. Surse primare cu privire la date referitoare la expunere sunt:

- 1) înregistrările din spitale, clinici sau cabinete medicale;
- 2) statisticile vitale;
- 3) înregistrări referitoare la angajarea în câmpul muncii, asigurarea sau serviciul social;
- 4) contactul direct cu subiecții din studiu.

Când este posibil, datele despre expunere trebuie colectate din documentele existente. La colectarea datelor despre expunere trebuie folosite aceleași metode de colectare a datelor și pentru cazuri, și pentru persoanele de control. Dacă sursele existente nu sunt disponibile sau adecvate, atunci datele despre expunere trebuie colectate prin contactul direct cu subiecții din studiu (personal, prin telefon sau prin poștă).

7.3. METODE DE COLECTARE A DATELOR ȘI TIPURI DE ERORI

Pentru colectarea și organizarea datelor în vederea analizei sunt folosite interviul personal și prin telefon, chestionare autoadministrate și formulare care au scopul de a rezuma informația din foile de observare. Aspectul îngrijit al formularului și modului în care sunt formulate întrebările afectează calitatea datelor. Întrebările folosite în alte studii ale aceleiași probleme de sănătate sau expuneri sunt utile pentru planificarea și elaborarea întrebărilor pentru noile studii. Folosirea întrebărilor care au furnizat date valide în cadrul altor studii reduce timpul necesar pentru verificarea modului în care sunt formulate întrebările și furnizează compararea datelor dintre studii.

Elaborarea chestionarului trebuie să înceapă cu o listă de variabile necesare pentru studiu. Lista poate fi cel mai bine alcătuită în urma unei documentări din literatura medicală și trebuie să conțină toți factorii de risc pentru problema de sănătate și expunerea studiată. Trebuie să fie inclusă și o descriere a tuturor modalităților posibile de măsurare a fiecărei variabile. Toate formularele de colectare a datelor trebuie să fie pretestate, iar personalul de colectare a datelor (ex.: interviewerii, persoanele care realizează rezumate) trebuie să fie instruit pentru folosirea corectă a formularelor.

Eroarea sistematică

În proiectarea unui studiu caz-control, metodele prin care participanții la studiu sunt selectați și colectați ca bolnavi, non-bolnavi, expuși și neexpuși afectează mult validitatea (Schelesselman, 1982). Erorile în proiectare pot cauza suprareprezentarea sau subreprezentarea participanților la studiu în aceste patru categorii și pot distorsiona mărimea asocierii dintre problema de sănătate și expunere. Eroarea sistematică produce o estimare incorectă a asocierii dintre problema de sănătate și expunere. Trei tipuri de eroare sistematică pot influența rezultatele studiului caz-control: *eroarea de selecție, eroarea de informație și confuzia.*

Eroarea de selecție

Acest tip de eroare se referă la procesul prin care cazurile sau persoanele de control sunt selectate într-un mod care este în relație cu expunerea. Estimările eronate ale asocierii dintre expunere și problema de sănătate pot apărea atunci când expunerea este în legătură cu non-răspunsul, durata internării în spital, supraviețuirea, monitorizarea diferită, diagnosticul, trimiterea sau selectarea participanților la studiu.

Eroarea de non-răspuns. Este un tip al erorii de selecție, care se referă la refuzul respondentului sau la incapacitatea lui de a participa la studiu, precum și la incapacitatea personalului din teren de a contacta potențialii participanți la studiu. Eroarea de non-răspuns apare când rata de expunere în rândul cazurilor neparticipante este diferită de rata de expunere în rândul persoanelor de control neparticipante. Pe durata studiului trebuie făcut orice efort pentru a localiza

participanții la studiu, a obține participarea lor și a minimiza cazurile de refuz. Intervievatorii pot avea nevoie de instruire în a ști cum să localizeze participanții care sunt dificil de găsit. Când ratele de refuz sunt mari, este nevoie de o serie de acțiuni pentru a identifica căile de reducere a neparticipării. Poate este necesar să fie revizuite prezentările și informațiile despre studiu care sunt oferite participanților la el. Intervievatorii care au rate mari de refuz pot avea nevoie de o instruire specială privind modalitățile de convingere a participanților necooperanți. Stabilirea de întâlniri periodice pentru intervievi permite schimbul de idei cu privire la localizarea participanților dificil de găsit și la obținerea cooperării din partea acestora.

Totuși, dacă rata non-răspunsului în finalul studiului este înaltă, atunci este necesară evaluarea posibilelor efecte ale neparticipării asupra rezultatelor. Cercetătorii pot efectua o analiză a celui mai rău caz (*eng. worst-case analysis*), în care toate cazurile neparticipante se presupune că sunt expuse și toate persoanele de control neparticipante se presupune că sunt neexpuse. Dacă după analiza celui mai rău caz concluziile despre asocierea dintre problema de sănătate și expunere rămân neschimbate, atunci este puțin probabil ca neparticipanții să afecteze rezultatele. Cercetătorul poate să compare, de asemenea, caracteristicile cazurilor și ale persoanelor de control participante și neparticipante.

Eroarea legată de durata de spitalizare, un alt tip al erorii de selecție, poate apărea atunci când cazurile sunt selectate dintr-un registru al pacienților prezenți în spital în momentul studiului în locul registrelor de internare sau de externare. Dacă se selectează cazurile dintr-un registru al pacienților prezenți în spital în momentul studiului, atunci cazurile care au fost spitalizate pentru perioade mari de timp au o probabilitate mai mare de a fi selectate în comparație cu cazurile care au fost internate pentru afecțiuni minore sau cu cele care au decedat. Mai mult ca atât, aceste cazuri pot avea alte boli și condiții care pot fi în relație cu boala sau expunerea studiată. Prin urmare, pentru identificarea participanților potențiali în studiile efectuate în populațiile spitalizate este de preferat să se utilizeze registrele de internare sau externare.

Două tipuri suplimentare ale erorii de selecție sunt **eroarea de supraviețuire** (eng. *survival bias*) și **eroarea de supraveghere** (eng. *surveillance bias*). Eroarea asociată cu supraviețuirea poate apărea numai dacă supraviețuitorii rezultatului sunt selectați în calitate de cazuri și dacă supraviețuirea este asociată cu expunerea investigată. Eroarea de supraveghere poate apărea când problemele de sănătate minore sau asimptomatice sunt diagnosticate datorită examenelor ulterioare mai frecvente sau mai minuțioase și când aceste examene mai frecvente sau mai minuțioase sunt efectuate în rândul participanților la studiu care au fost supuși expunerilor suspectate. Pentru a evalua dacă eroarea de supraveghere este sau nu prezentă în date, cazurile și persoanele de control supuse frecvent controlului medical pot fi analizate separat de cazurile și persoanele de control care sunt supuse mai rar controlului medical.

Eroarea de diagnosticare și eroarea de trimitere (eng. *referral bias*) sunt, de asemenea, tipuri de erori de selecție. Eroarea de diagnosticare poate apărea atunci când cunoștințele despre expunere influențează necorespunzător diagnosticul stabilit. Presupunând că eroarea de diagnosticare scade odată cu creșterea severității bolii sau a certitudinii diagnosticului, analiza cazurilor în funcție de certitudinea diagnosticului permite o anumită evaluare a prezenței acestui tip de eroare. Eroarea de trimitere poate apărea în cazul în care cunoștințele despre expunere sau o variabilă asociată cu expunerea (ex.: starea socioeconomică) afectează necorespunzător modelele de trimitere. Eroarea de trimitere apare cel mai frecvent atunci când studiile se desfășoară în spital, în clinică sau în cabinetul medical. Erorile potențiale introduse de selectarea cazurilor și a persoanelor de control pot fi reduse prin proiectarea studiului în așa fel, încât selectarea să nu fie necesară. Tipul ideal de studiu implică includerea tuturor cazurilor de boală care au apărut într-o regiune geografică definită pe parcursul unei perioade specificate de timp și selectarea aleatorie a persoanelor de control din populația generală a aceleiași regiuni. Excepțiile care se aplică pentru cazuri trebuie să fie aplicate și pentru persoanele de control. Deoarece scopul grupului de control este de a determina rata expunerii așteptată în grupul cazurilor, dacă nu există ni-

cio asociere între expunere și problema de sănătate, atunci persoanele de control trebuie să fie comparabile cu cazurile în toate aspectele relevante, cu excepția faptului că ele nu posedă problema de sănătate.

Când se studiază anumite condiții moderate sau rezultatele mai puțin grave cu care ar putea fi internați numai anumiți pacienți selectați, precum pacienții cu nivel social-economic ridicat, utilizarea vecinilor sau a reprezentanților din populația generală ca persoane de control poate crea probleme legate de eroarea de selecție. (În aceste circumstanțe, persoanele de control din populația generală care au un statut socioeconomic mediu sau inferior pot să nu fie niciodată pentru afecțiuni ușoare.) Se recomandă ca selectarea persoanelor de control să fie limitată la persoanele care vor fi internate, dacă ele vor avea boala studiată.

Studiile caz-control efectuate în rândul populației spitalizate majorază la maximum asemănările dintre cazuri și persoanele de control. Într-un studiu caz-control, efectuat în populația spitalizată, persoanele de control trebuie selectate din rândul pacienților internați în același spital din cauza altor afecțiuni minore despre care se știe că nu sunt asociate cu expunerea. Dacă se iau aceste măsuri, atunci cazurile și persoanele de control vor avea același statut socioeconomic, stil de viață, religie și alte trăsături care pot determina particularitățile de internare. Cu toate că aceste procedee de selecție favorizează comparabilitatea dintre cazurile și persoanele de control, rezultatele nu pot fi generalizate întotdeauna la întreaga populație.

Dacă lotul de control este alcătuit din pacienți internați, atunci este mai bine să fie incluse persoane cu afecțiuni variate, cunoscându-se că niciuna dintre aceste afecțiuni nu este asociată cu expunerea studiată. Astfel, chiar dacă se va dovedi una dintre afecțiuni cu expunerea studiată, acest lucru nu va avea efect important asupra rezultatelor studiului dacă numărul pacienților cu acea afecțiune este mic.

Eroarea de informație

Este legată de colectarea incorectă a informației despre expunere, ceea ce duce la evaluarea incorectă a expunerii. Obținerea unei anamneze precise a expunerii de la cazuri și de la persoane de control prezintă

una dintre dificultățile majore în conducerea unui studiu caz-control valid. Evocările participanților despre expunerile din trecut pot fi inconsistente sau inexacte. Informația despre expunere poate fi dificil de reamintit, mai ales când expunerile au avut loc în trecutul îndepărtat. Pentru a îmbunătăți procesul de reactualizare, pot fi utile calendarele, jurnalele, fotografiile sau alte materiale vizuale. Informația despre expunere trebuie validată ori de câte ori este posibil, folosind surse independente de declarațiile subiectului din studiu.

Un lucru mai important decât uitarea este faptul că persoanele din rândul cazurilor își amintesc despre expunerile din trecut la factorii de risc în mod diferit față de persoanele de control. Eroarea de evocare (*eng. recall bias*) se referă la efectul care apare atunci când cazurile își reamintesc despre expuneri în mod diferit față de persoanele de control. În unele studii caz-control, eroarea de evocare poate fi de asemenea proporții și cu urmări atât de importante, încât ea influențează alegerea grupului de control.

O logică similară a fost pentru a pleda în favoarea studiilor caz-control efectuate în populația spitalizată. Deoarece în studiile caz-control efectuate în populația spitalizată persoanele de control sunt și ele persoane bolnave, se așteaptă ca acestea să-și reamintească în aceeași măsură ca și cazurile.

Confuzia

Această eroare se referă la efectul unui factor din exterior, care distorsionează o asociere aparentă dintre problema de sănătate și expunerea studiată sau care ascunde o asociere adevărată importantă (Schelesselman, 1982). Adică asocierea dintre expunerea și problema de sănătate studiată poate, de fapt, să se datoreze altei variabile. Pe de altă parte, lipsa unei asocieri poate rezulta și în cazul eșecului de a controla efectul unui factor extern. Pentru a fi factor de confuzie (*eng. confounder*), o variabilă trebuie să fie asociată cu expunerea (dar să nu fie o consecință a expunerii) și să fie un factor de risc pentru problema de sănătate studiată (Schelesselman, 1982). Confuzia poate fi controlată în faza de analiză a datelor dacă au fost colectate informații relevante.

Ca și studiile de cohortă, studiile caz-control au scopul de a determina dacă subiecții expuși unui factor potențial de risc au o probabilitate mai mare de a dezvolta un anumit rezultat în comparație cu subiecții care nu sunt expuși aceluși factor. În studiile caz-control noi comparăm expunerea anterioară a subiecților care au rezultatul (cazuri) cu cea a subiecților care nu au rezultatul (persoane de control).

7.4. VOLUMUL EȘANTIONULUI

Formula pentru calculul volumului eșantionului pentru studiile caz-control este identică cu cea folosită pentru studiile clinice și studiile de cohortă. Pentru a putea aplica această formulă, avem nevoie de doi indici: proporția expușilor din grupul cazurilor (P_1) și proporția expușilor din grupul control (P_0). Cercetătorii trebuie să cunoască proporția expușilor din grupul de control, deoarece se presupune că acest grup reprezintă populația generală. Aceste două proporții se află în relație reciprocă; dacă sunt date valoarea lui P_0 și altă valoare, raportul probabilității (RP)(eng.odds ratio,OR), putem obține valoarea lui P_1 .

Formula estimează proporția expușilor din grupul cazurilor:

$$P_1 = \frac{P_0 \times RP}{1 + P_0 \times (RP - 1)}$$

unde:

P_1 – valoarea estimată a proporției expușilor din grupul cazurilor;

P_0 – proporția expușilor din grupul de control;

RP – probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși. RP care trebuie testat pentru semnificația statistică, se specifică de către cercetător;

α – pragul de semnificație sau probabilitatea erorii de tip I;

β , $1 - \beta$ – probabilitatea erorii de tip II și, respectiv, puterea;

f – proporția subiecților din studiu, care se așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1 - f)$.

Formula poate fi folosită pentru calculul numărului necesar de subiecți pentru grupul cazurilor și pentru grupul de control:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \times (Z_a + Z_b)^2 \times P \times (1-P)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde

$$P = (P_0 + P_1) / 2$$

Z_a - valoarea din tabelul 7.1.

Z_b - valoarea din tabelul 7.2.

Tabelul 7.1.

Z_a pentru formulele volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
α	Z_a	Z_b
0,10	1,28	1,65
0,05	1,65	1,96
0,025	1,96	2,24
0,01	2,33	1,58

Tabelul 7.2.

Z_b pentru calculul volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
β	$1-\beta$	Z_b
1,50	0,50	0,00
0,40	0,60	0,25
0,30	0,70	0,53
0,20	0,80	0,84
0,15	0,85	1,03
0,10	0,90	1,28
0,05	0,95	1,65
0,025	0,975	1,96
0,01	0,99	2,33

7.5. METODE DE ANALIZĂ A DATELOR

Analiza trebuie planificată în același timp cu elaborarea protocolului studiului și a formularelor de colectare a datelor sau a chestionarului, pentru a avea siguranța că sunt colectate informații pentru toate variabilele importante și într-un mod corespunzător pentru analiză. Primele etape ale analizei încep cu organizarea datelor în tabele care sunt folosite pentru a face comparații între cazuri și persoanele de control. Tabelele tipice utilizate pentru analiza studiilor caz-control includ caracteristicile (demografice și factorii de risc) cazurilor și ale persoanelor de control, informații despre măsura asocierii dintre problema de sănătate și expunerea studiată, și informații despre riscul de apariție a problemei de sănătate în funcție de diferite subgrupuri ale cazurilor și ale persoanelor de control.

Tabelul de analiză a caracteristicilor cazurilor și persoanelor de control

Examinarea atentă a diferențelor dintre cazuri și persoanele de control privind diversele caracteristici furnizează informații importante despre comparabilitatea dintre pacienții-cazuri și persoanele de control. În primul rând, aceste date permit efectuarea comparațiilor cu studiile publicate în literatură. Factorii de risc prezenți în datele studiate pot fi comparați cu factorii de risc cunoscuți din alte studii. Când factorii de risc cunoscuți nu sunt prezenți în datele studiate, cercetătorul trebuie să evalueze și să pună la îndoială procedeele sale de colectare a datelor și a rezultatelor. În al doilea rând, analiza factorilor de risc cunoscuți poate sugera ce variabilă este un potențial factor de confuzie pentru o asocieră dintre problema de sănătate și expunerea studiată. În al treilea rând, evaluarea similitudinilor sau a diferențelor dintre cazuri și persoanele de control poate oferi informații ce pot indica dacă selecția sau interviul s-au făcut într-un mod comparabil între cazuri și persoanele de control. De exemplu, în studiile multi-centru sunt distribuțiile geografice, spitalicești sau clinice similare pentru cazuri și persoanele de control.

Raportul probabilității ca estimare a riscului relativ

Datele colectate din studiile caz-control nu permit calcularea directă a riscului relativ. Deoarece proporția populației pe care o reprezintă cazurile și persoanele de control, de obicei, nu este cunoscută, nu putem deduce ratele de incidență în populațiile expuse și neexpuse. În schimb, pentru estimarea riscului relativ este folosit odds ratio – OR. Când problema de sănătate se întâlnește rar printre persoanele expuse și neexpuse din populația generală, atunci odds ratio este foarte apropiat de riscul relativ. Istoric studiile caz-control au fost tipul preferat de studiu în cazurile în care incidența rezultatului studiat este mică, precum în studiile despre cancer. *Tabelul 1* permite efectuarea de comparații între utilizarea riscului relativ într-un studiu de cohortă ipotetic și utilizarea odds ratio într-un studiu caz-control, ambele studii având ipoteze similare.

Înregistrările clinice au indicat că incidența pe durata unui an a displaziei colului uterin în rândul femeilor expuse se estimează la 5 %, iar în rândul femeilor neexpuse – la 2 %. Riscul relativ al incidenței cumulative -RR-IC (eng. **cumulative incidence relative risc**) a fost (*tabelul 7.3*):

$$RR - IC = \frac{a/n_1}{b/n_0} = \frac{100/2000}{40/2000} = 2,5$$

Tabelul 7.3.

Tabelul de analiză pentru studiul de cohortă

Displazie a colului uterin	Utilizarea contraceptivelor orale	
	Da	Nu
Da	a 100	b 40
Nu	c 1900	d 1960
Total	n ₁ 2000	n ₀ 2000

Dacă această problemă ar fi fost investigată într-un studiu caz-control, atunci cele 140 de paciente cu displazie a colului uterin ar constitui grupul cazurilor. Un număr egal de persoane de control ar fi fost selectate aleator din $1900 + 1960 = 3860$ de femei, care nu au displazie a colului

uterin: $69 = 1900 \times 140/3860$ de persoane de control, care au folosit contraceptive orale și $71 = 1960 \times 140/3860$ persoane de control, care nu au folosit niciodată contraceptive orale). Informațiile despre expunerea la contraceptivele orale ar trebui colectate prin interviul personal cu participanții la studiu. Raportul probabilității (tabelul 7.4) a fost:

$$RP = \frac{a/b}{c/d} = \frac{100/40}{69/71} = \frac{100 \times 71}{69 \times 40} = 2,6$$

Tabelul 7.4.

Tabelul de analiză pentru studiul caz-control

<i>Displazie a colului uterin</i>	<i>Utilizarea contraceptivelor orale</i>		<i>Total</i>
	<i>Da</i>	<i>Nu</i>	
Da (Caz)	100	40	140
Nu (Control)	69	71	140

Deoarece incidența displaziei de col uterin în populația generală a fost mică, în studiul caz-control s-a obținut un RP de 2,6. Acest raport este aproximativ egal cu RR al incidenței cumulative din studiul de cohortă, care este egal cu 2,5. Totuși, studiul caz-control a necesitat un volum al eșantionului mult mai mic (280) decât studiul de cohortă (4000).

Tabelul de analiză al studiului caz-control

În studiile caz-control ratio estimează riscul relativ ca măsură a gradului de asociere dintre expunere și problema de sănătate studiată. Tabelul 2 prezintă tabelul de analiză pentru RP (raportul probabilității). Tabelul 7.5 este similar cu cele folosite pentru estimarea riscului relativ (RR) și a raportului densității incidenței din studiile de cohortă.

Totuși, măsurătorile riscului aplicabile pentru studiile de cohortă nu pot fi calculate din datele obținute de studiul caz-control, deoarece într-un studiu caz-control este cercetată problema de sănătate sau rezultatul și nu expunerea. Raportul probabilității în studiul caz-control poate fi estimat prin împărțirea probabilității bolii în rândul expușilor (a/c) la probabilitatea bolii în rândul neexpușilor (b/d).

Tabelul 7.5.

Tabel de analiză al studiului caz-control

	Expunere		Total
	Numărul expușilor	Numărul neexpușilor	
Rezultat			
Rezultat prezent (cazuri)	a	b	m_1
Rezultat absent (persoanele de control)	c	d	m_0
Total	n_1	n_0	t

Etape de calcul RP (raportului probabilității)

1. Ponderea de cazuri expuse

$$a / (a + c) = a / n_1$$

2. Ponderea de cazuri neexpuși

$$c / (a + c) = c / n_1$$

3. Cota (odds) expunerii printre cazuri

$$a / (a + c) : c / (a + c) = a / c$$

4. Proporția de martori expuși

$$b / (b + d) = b / n_0$$

5. Proporția de martori neexpuși

$$d / (b + d) = d / n_0$$

6. Cota (odds) expunerii printre martori

$$b / (b + d) : d / (b + d) = b / d$$

7. Raportul cotelor (odds ratio) probabilității:

$$RP = (a / c) : (b / d) = (a d) : (b c)$$

Aprecierea rezultatului pentru RP este prezentată în tabelul 7.6.

Tabelul 7.6.

Aprecierea rezultatelor pentru studii caz-control

RP	Rezultat
0,0-0,3	Factor de protecție puternic
0,4-0,5	Factor de protecție moderat
0,6-0,9	Factor de protecție redus
1,0-1,1	Factor indiferent
1,2-1,6	Risc redus
1,7-2,5	Risc moderat
>2,5	Risc foarte mare

Riscuri atribuibile

Determină efectul unui factor în grupul expus

$$1. RA = [(RP - 1) / RP],$$

unde:

RA – riscul atribuibil;

RP – raportul probabilității.

$$2. RAP = P_0 (RP - 1) / P(RP - 1) + 1,$$

unde:

P_0 – prevalența E la martori (lotul control);

P – prevalența E la populația generală

$$3. FA (RA\%) = [(RP - 1) / RP] \times 100 \%,$$

unde:

FA – fracția atribuibilă (% de risc atribuibil).

Acest indicator arată ce proporție a bolii în grupul expuși se datorează expunerii?

Calcularea II (intervalul de încredere)

Intervalul de încredere (II) pentru RP (Mantel și Haenszel, 1959, Miettinen, 1976) se calculează din formula:

$$II = RP^{(1 \pm z/\alpha)}$$

Intervalul de încredere pentru odds ratio este calculat în următoarele etape:

Etapa I:

$$\chi^2 = \frac{(t-1) \times (a \times d - b \times c)^2}{n_1 n_0 m_1 m_0} \quad (7)$$

Etapa a II-a: Pentru 95 % din intervalul de încredere, $z = 1,96$

Etapa a III-a:

Limita inferioară = $RP^{(1 - z/\alpha)}$

Limita superioară = $RP^{(1 + z/\alpha)}$

7.6. AVANTAJELE ȘI DEZAVANTAJELE STUDIULUI CAZ-CONTROL

Avantaje

- Studiile caz-control sunt utile pentru studierea problemelor de sănătate care apar rar.
- Studiile caz-control sunt utile pentru studierea problemelor de sănătate care au o perioadă de latență mare.
- Perioada de timp relativ scurtă necesară pentru desfășurarea studiului face ca studiile caz-control să fie, de obicei, mai ieftine decât studiile de cohortă.
- Studiile caz-control sunt utile pentru a caracteriza efectele unei varietăți de factori potențiali de risc asupra problemei de sănătate studiate.

Dezavantaje

- Deoarece cazurile și persoanele de control pot fi selectate din două populații separate, este dificil de a se asigura că ele sunt

comparabile în ceea ce privește factorii externi și alte surse de eroare.

- Datele despre expunere sunt colectate din înregistrări sau din evocările participanților după apariția bolii. Înregistrările pot fi incomplete, iar evocarea elementelor trecute poate fi influențată de eroarea umană și de posibilitatea reamintirii selective.
- Studiile caz-control nu pot fi folosite la determinarea ratelor de incidență.
- Dacă problema de sănătate este relativ frecventă în populație (adică >5%-10%), atunci odds ratio nu este o estimare de încredere a riscului relativ.
- Studiile caz-control nu pot fi folosite pentru determinarea altor posibile efecte ale unei expuneri asupra sănătății. Prin definiție, în studiile caz-control se studiază doar un singur efect.

STUDIILE EXPERIMENTALE

8.1. CARACTERISTICA GENERALĂ

Studiile experimentale pot fi:

- clinice;
- în teren;
- în comunitate.

Studiile în teren analizează populația sănătoasă, supusă diferitor riscuri. Sunt utilizate mai frecvent pentru aprobarea noilor vaccinuri.

Cercetările „în teren”, efectuate de către Djonaton Solcom în 1956, experimentau vaccinul inactivat împotriva poliomielitei. Astfel, au fost vaccinați peste 1,5 mil. copii și, drept rezultat, s-a demonstrat eficacitatea profilactică a vaccinei, care ulterior a fost acceptată de întreaga lume:

Studiile în comunitate au drept scop relevarea caracteristicilor calitative, cum sunt gradul de acțiune al factorului de risc sau eficacitatea măsurilor sanitare, de exemplu: „Rezultatele programului regional de profilaxie a maladiilor cardiovasculare”.

Studiile în comunitate au importanță pentru micșorarea factorilor de risc și mărirea eficacității programelor de sănătate, dar aceste rezultate sunt dificil de redat în indici calitativi.

Studiul clinic randomizat (engl. RCT – Randomized Clinical Trial), întâlnit în unele surse bibliografice, tradus drept Trial Randomizat Controlat, reprezintă un experiment controlat folosit pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentelor efectuate pentru bolile și problemele de sănătate la oameni. Studiul clinic este esențial pentru procesul de elaborare și acceptare a tratamentelor noi. Când pentru aceeași condiție a stării de sănătate sunt disponibile o serie de tratamente aprobate, studiul clinic este folosit pentru a determina dacă un tratament, de obicei un tratament nou, este superior tratamentelor tipice existente. Elaborarea tratamentelor implică două etape noi:

Etapa 1. Prima etapa a elaborării implică experimente de laborator. Aceste studii, care mai sunt denumite și studii preclinice, sunt efectuate in vitro și pe animale. Studiile preclinice furnizează informații farmacologice și toxicologice necesare pentru pregătirea studiilor planificate pe oameni.

Etapa a-2-a. Etapa a doua implică studii în care participă oamenii. Această etapă este, de obicei, împărțită în 4 faze:

- **Studiile fazei I** cuprind evaluarea inițială a participanților umani (30-100 de subiecți). Obiectivul primar este de a evalua siguranța tratamentului și toleranța la acesta.
- **Studiile fazei a-II-a** (100-200 de subiecți) evaluează eficacitatea potențială a tratamentului. Deseori mai multe tratamente noi sunt comparate pentru a-l selecta pe cel cu un potențial mai mare. Metoda optimală de administrare a tratamentului este determinată în faza a-II-a.
- **Studiile fazei a-III-a** evaluează tratamentul nou la un număr mare de subiecți (500-1500) pentru a-i stabili eficacitatea și pentru a colecta informații suplimentare referitoare la siguranța acestuia. Majoritatea studiilor fazei a-III-a reprezintă studii clinice comparative, în care grupurile de comparare sunt reprezentate de grupul tratamentului nou (tratamentul analizat) și grupul tratamentului de control. Echipa de cercetare alocă fiecare subiect din studiu în unul din grupurile de tratament. În mod ideal, tratamentul este alocat aleatoriu și atât echipa de cercetare, cât și subiectul de studiu nu cunosc sau sunt „orbi” în ceea ce privește alocarea exactă a tratamentului.
- **Studiile fazei a-IV-a**, sau studiile postmarketing, cercetează efectele de termen lung ale tratamentului; aceste studii sunt efectuate după ce tratamentul este aprobat pentru utilizare generală.

Dacă cercetătorul stabilește tratamentul aleatoriu, atunci studiul este cunoscut ca studiu clinic randomizat. Din perspectiva științifică RCT, cu volum adecvat al eșantionului și realizat prin metoda „orb” (*blinding*), este modelul preferat de studiu. Selecția aleatorie trebuie să excludă

eroarea și este metoda preferată de alocare a subiecților în grupurile de tratament și de control. Grupurile de tratament sunt urmărite pe aceeași perioadă de timp, pentru a observa apariția unui eveniment particular sau a rezultatului (figura 8.1). Ipoteza cercetării trebuie să fie exprimată în termeni de rezultat anticipat în grupul de tratament nou. Pentru analiză, echipa de cercetare compară rata rezultatului în grupul tratamentului nou și rata rezultatului în grupul tratamentului de control.

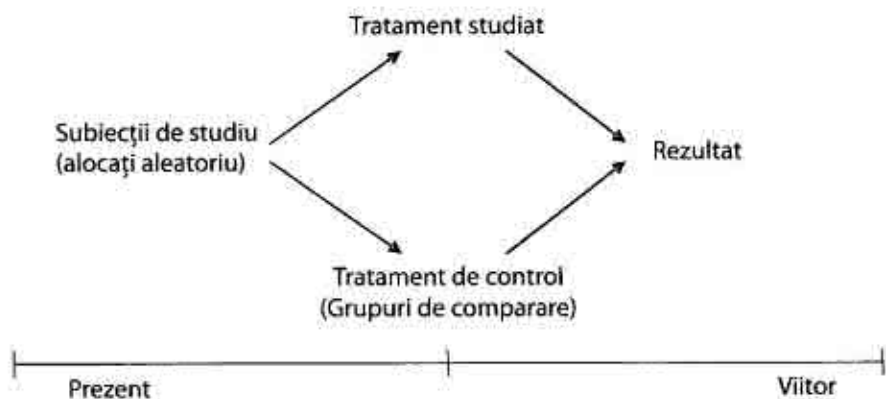


Fig. 8.1. Definierea grupurilor de comparare în studiile clinice randomizate.

Exemplu 8.1*

Testarea polivitaminelor administrate zilnic cu contraceptive orale reduce efectele secundare ale acestora. Femeile au fost alocate în mod aleatoriu în grupul de tratament ce primea Norinyl și un supliment zilnic de polivitamine sau în grupul de control ce primea Norinyl și un placebo. Nici cercetătorul, nici subiecții de studiu nu știau cum era alocat tratamentul. Subiecții de studiu au fost examinați la intervale de 3 luni în decursul unui an. Pe parcursul vizitelor de urmărire la 3, 6, 9 și 12 luni, cercetătorul a colectat informații despre frecvența și severitatea unor efecte secundare.

*Sursa: Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister „Epidemiologia sănătății reproducerii”. CDC Atlanta, 2001.

Factorii de decizie implicați în programele guvernamentale de sănătate și agențiile-donatoare trebuie uneori să aleagă dintre mai multe tratamente; în general ei doresc să finanțeze tratamente care sunt sigure, eficiente și, de asemenea, relativ ieftine. Faza a-III-a a studiilor clinice furnizează celor care iau decizii dovezi științifice despre eficacitatea relativă și siguranța tratamentelor aflate în competiție.

8.2. TIPURI DE STUDII CLINICE RANDOMIZATE

Studiile clinice au două modele de bază: modelul tratamentului în paralel și modelul tratamentului succesiv. Volumul adecvat al eșantionului, alocarea aleatorie în grupurile de tratament și metoda „orb” sunt de preferat în proiectarea studiului.

Designul trialurilor

În trialurile clinice nu se folosesc decât câteva designuri principale, însă cu multe variațiuni. La o extremă se situează trialurile cu mărime fixă a lotului, în care numărul de pacienți care trebuie recrutați se decide în stadiul proiectării (designului) studiului, iar la cealaltă extremă se găsesc trialurile în întregime secvențiale, care continuă până la îndeplinirea unui criteriu sau a unei reguli de terminare (sau întrerupere), stabilite de la început (predeterminate). În principiu, în cazul trialurilor cu mărime fixă a lotului nu trebuie să se practice decât o singură analiză a datelor obținute, la punctul final pre-definit al studiului, în timp ce în trialurile secvențiale analiza se repetă pe măsură ce devin disponibile rezultatele evaluării de noi bolnavi. În practică, în trialurile cu mărime fixă a loturilor, în special în acelea care includ perioade îndelungate de urmărire sau care necesită ca recrutarea bolnavilor să se întindă pe mai mult de un an, adesea se practică analize repetate („interim”) ale răspunsului la tratament, care nu au fost prevăzute în stadiul de design și care nu includ „priviri” multiple asupra datelor (comparații multiple). Practicile de acest fel nu sunt însă de dorit, pentru că măresc rata erorilor fals pozitive (erori de tip I, vezi mai jos „Putere și confidență”). Pentru a rezolva această proble-

mă, s-a introdus o nouă clasă, cea a „designurilor de grup secvențiale” (Pocock, 1978), în care analizele se repetă la intervale regulate de timp pe parcursul întregului trial; numărul maxim de analize se precizează din stadiul de design. În această lucrare ne vom limita atenția la numai două tipuri de trialuri cu mărimea fixă a lotului, și anume – la cele cu grupuri paralele și la cele încrucișate (cross-over). Totuși, mai întâi vom defini anumiți termeni comuni tuturor designurilor de trialuri.

Pacienții

Toți bolnavii luați în considerare pentru intrarea într-un trial clinic sunt evaluați printr-o examinare de screening, care se poate extinde pe perioada unei observări și evaluări inițiale (baseline), înainte de randomizare. Pacienții care nu satisfac criteriile de intrare în trial sunt, evident, ineligibili și, de regulă, nu sunt urmăriți mai departe; pacienții care satisfac toate criteriile de intrare, cu excepția celor referitoare la consimțământul pentru randomizare, și care, în consecință, sunt eligibili de a participa la studiu, pot fi subîmpărțiți în două grupuri: acei bolnavi care încuviințează participarea (adică își dau consimțământul informat, în cunoștință de cauză), devenind participanți la studiu; și pacienții eligibili, care nu consimt să ia parte la studiu, denumiți uneori pacienți eligibili nerandomizați. Deși aceștia din urmă nu mai joacă vreun alt rol în trialul clinic în sine și, în mod cert, nu pot contribui la evaluarea eficacității tratamentelor, ei rămân importanți pentru definirea populației de pacienți față de care vor putea fi aplicate rezultatele studiului. Păstrarea unui registru („log”) al acestor bolnavi, precum și a detaliilor asupra variabilelor lor inițiale face posibilă identificarea eventualelor diferențe sistematice dintre pacienții care au intrat în trial și pacienții eligibili nerandomizați.

Trialurile cu grupuri paralele

În trialurile cu grupuri paralele, bolnavii sunt repartizați aleator în unul din două sau, poate, mai multe grupuri de tratament, fiind urmăriți și evaluați ulterior în maniera dictată de designul studiului. În mod obișnuit, aceasta implică urmărirea pacienților pe o anumită perioadă predefinită sau până la o anumită dată calendaristică; trialurile pe termen lung pot să prevadă o combinație a celor două limite de timp de mai

sus. Evaluările de urmărire includ evaluări interim (intermediare) după perioade specificate și evaluări finale, după care pacienții încetează, din punct de vedere formal, să mai fie participanți la trialul clinic; uneori, evaluările interim lipsesc. Informațiile culese la evaluările interim sunt, de regulă, standardizate, dar frecvent variază de la o evaluare la alta; de exemplu, în studiile medicamentelor antidepresive, cotările severității depresiei se pot face săptămânal, în timp ce investigațiile biochimice se pot practica doar la fiecare două săptămâni. Unul din formatele de bază este reprezentat în *figura 8.2*. Analiza principală a trialurilor de acest tip compară sumarul măsurilor de răspuns terapeutic la diferitele grupuri de tratament prevăzute în studiu.

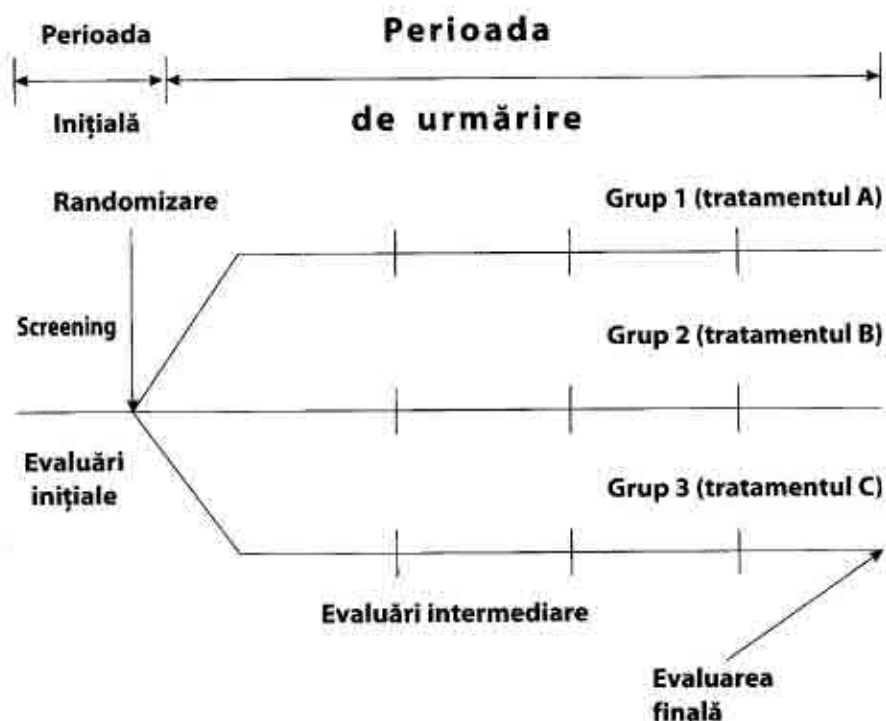


Fig. 8.2. Trialurile clinice cu grupuri paralele.

În figură este prezentat designul standard cu trei tratamente și grupuri paralele de mărime fixă. Bolnavii parcurg screening-ul, sunt evaluați în cursul perioadei inițiale și randomizați în unul din cele trei grupuri de tratament. Perioada de urmărire poate fi ori de durată fixă, ca în ilustrație, ori (în special în trialurile clinice cu perioadă extinsă de urmărire) poate să difere de la un bolnav la altul.

Un exemplu de astfel de studiu este oferit de cercetarea lui Corney (1987), care a investigat eficiența intervenției sociale în domeniul profesional (de muncă) la pacienții depresivi în practica generală; cele 80 de femei care au fost de acord să ia parte la trialul clinic au fost incluse aleator de către medicii lor generaliști în tratamentul de rutină (uzual, curent) sau la referirea către lucrătorii sociali ai studiului. La intrarea în studiu, pacientele au fost evaluate cu *Clinical Interview Schedule* și *Social Maladjustment Schedule*, fiind reevaluate după șase luni și un an. În figura 8.3 este redată o reprezentare schematică (Hampton, 1981) a rezultatelor la șase luni.

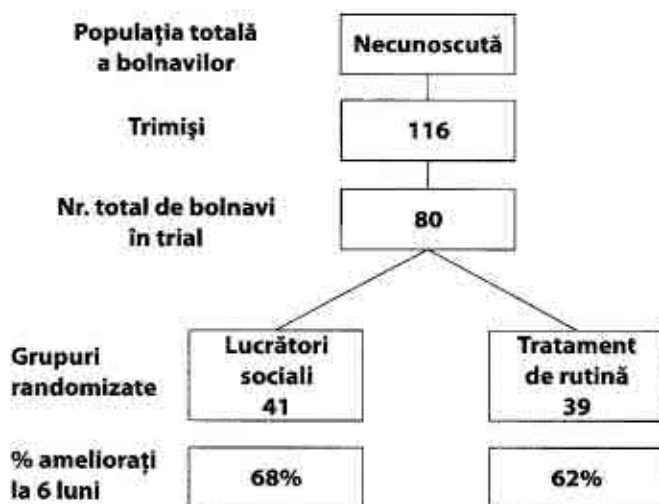


Fig. 8.3. Trial randomizat cu grupuri paralele al intervenției lucrătorului social în depresia la femei, în practica generală (evaluate la șase luni).

Un exemplu de tip diferit este un trial clinic de terapie de întreținere în boala depresivă recurentă, în care 136 de bolnavi au fost repartizați aleator la tratament profilactic cu litiu, cu amitriptilină sau placebo, la recuperarea după un episod depresiv, și au fost urmăriți timp de trei ani sau până la recădere (Glen et al., 1984, figura 8.4). Acest studiu demonstrează atât tehnicile actuariale¹, care au o relevanță particulară în analiza trialurilor clinice ce necesită perioade îndelungate de observare a fiecărui pacient, cât și în abordarea pragmatică de a compara strategiile de tratament printr-o analiză bazată pe „intenția de a trata”.

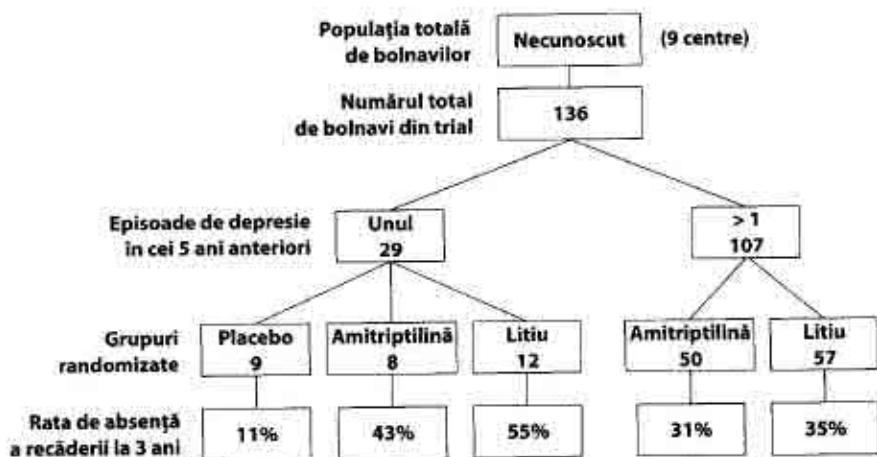


Fig. 8.4. Trial dublu-orb randomizat cu grupuri paralele al Medical Research Council (Marea Britanie) asupra terapiei de întreținere în tulburarea afectivă unipolară (tulburare depresivă recurentă).

Trialurile încrucișate

Într-un trial încrucișat (cross-over), pacienții primesc mai mult decât un singur tratament și, în timp ce în studiile cu grupuri paralele răspunsul se evaluează prin diferențele dintre bolnavii din diferitele grupuri de tratament, aici răspunsul se determină pe baza diferențelor terapeutice

¹ Tehnicile statistice ale riscurilor și primelor de asigurare.

În figură este prezentat designul standard cu trei tratamente și grupuri paralele de mărime fixă. Bolnavii parcurg screening-ul, sunt evaluați în cursul perioadei inițiale și randomizați în unul din cele trei grupuri de tratament. Perioada de urmărire poate fi ori de durată fixă, ca în ilustrație, ori (în special în trialurile clinice cu perioadă extinsă de urmărire) poate să difere de la un bolnav la altul.

Un exemplu de astfel de studiu este oferit de cercetarea lui Corney (1987), care a investigat eficiența intervenției sociale în domeniul profesional (de muncă) la pacienții depresivi în practica generală; cele 80 de femei care au fost de acord să ia parte la trialul clinic au fost incluse aleator de către medicii lor generalişti în tratamentul de rutină (uzual, curent) sau la referirea către lucrătorii sociali ai studiului. La intrarea în studiu, pacientele au fost evaluate cu *Clinical Interview Schedule* și *Social Maladjustment Schedule*, fiind reevaluate după șase luni și un an. În figura 8.3 este redată o reprezentare schematică (Hampton, 1981) a rezultatelor la șase luni.

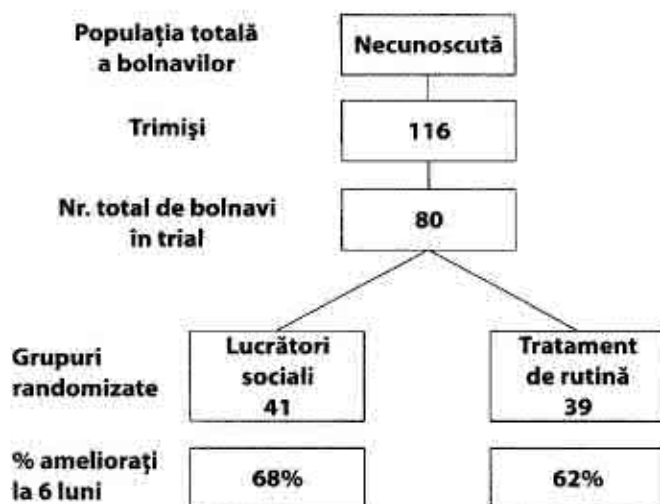


Fig. 8.3. Trial randomizat cu grupuri paralele al intervenției lucrătorului social în depresia la femei, în practica generală (evaluate la șase luni).

Un exemplu de tip diferit este un trial clinic de terapie de întreținere în boala depresivă recurentă, în care 136 de bolnavi au fost repartizați aleator la tratament profilactic cu litiu, cu amitriptilină sau placebo, la recuperarea după un episod depresiv, și au fost urmăriti timp de trei ani sau până la recădere (Glen et al., 1984, figura 8.4). Acest studiu demonstrează atât tehnicile actuariale¹, care au o relevanță particulară în analiza trialurilor clinice ce necesită perioade îndelungate de observare a fiecărui pacient, cât și în abordarea pragmatică de a compara strategiile de tratament printr-o analiză bazată pe „intenția de a trata”.

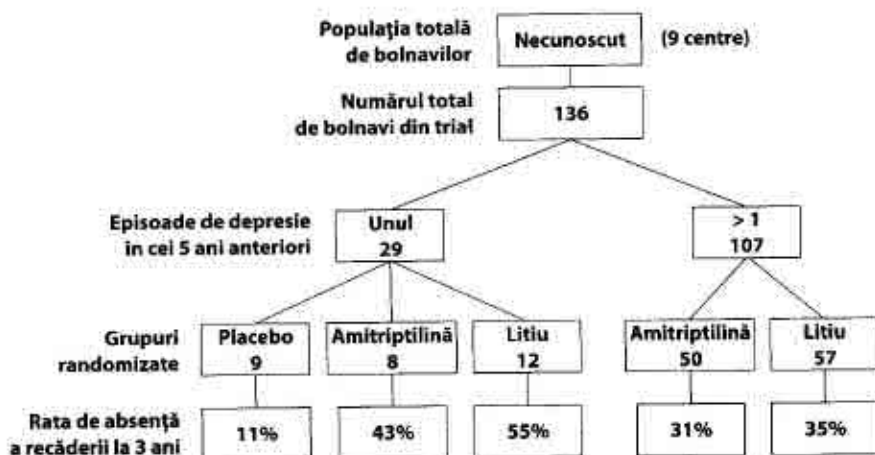


Fig. 8.4. Trial dublu-orb randomizat cu grupuri paralele al Medical Research Council (Marea Britanie) asupra terapiei de întreținere în tulburarea afectivă unipolară (tulburare depresivă recurentă).

Trialurile încrucișate

Într-un trial încrucișat (cross-over), pacienții primesc mai mult decât un singur tratament și, în timp ce în studiile cu grupuri paralele răspunsul se evaluează prin diferențele dintre bolnavii din diferitele grupuri de tratament, aici răspunsul se determină pe baza diferențelor terapeutice

¹ Tehnicile statistice ale riscurilor și primelor de asigurare.

la aceeași boală. Tratamentele fiind prescrise secvențial într-un interval redus de timp, nu pot fi curative și sunt alese optim pentru tratamentul unor condiții asociate cu o boală cronică subiacentă. Designul de bază, cu două perioade și două tratamente, este reprezentat în *figura 8.5*. Screening-ul și evaluarea în vederea includerii în studiu a bolnavilor sunt similare cu cele din studiile cu grupuri paralele. Cei care vor intra în studiu sunt randomizați într-un grup 1, care primește tratamentul A în perioada 1 urmat de tratamentul B în perioada 2, sau într-un grup 2, care primește tratamentul B în perioada 1 și tratamentul A în cursul perioadei 2. Adevărată între cele două tratamente există o perioadă de „spălare” (washout), al cărei scop principal este de a elimina efectul tratamentului administrat în cursul perioadei 1 înainte de instituirea tratamentului perioadei 2.

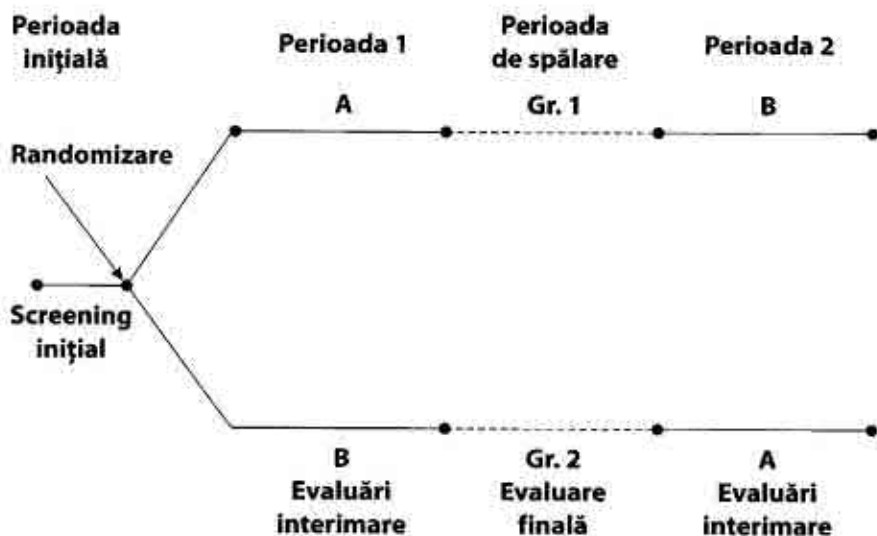


Fig. 8.5. Trialul standard încrucișat, cu două perioade și două tratamente: pacienții sunt selecționați, evaluați într-o perioadă inițială și randomizați într-una din două secvențe de tratament - fie tratamentul A, spălare și tratamentul B (grup 1), fie tratamentul B, spălare și tratamentul A (grup 2), studiul încheindu-se pentru ambele grupuri printr-o evaluare finală.

Perioada de spălare poate fi folosită și pentru repetarea unor observații inițiale, astfel încât răspunsul la tratament să poată fi exprimat în termenii schimbării față de linia de plecare (baseline), și nu în valori absolute. Perioadele de tratament au aceeași durată și se supun aceleiași scheme de evaluări intermediare (interim), urmate de evaluări finale. Nu este necesar ca durata perioadelor de tratament să fie comunicată pacienților sau evaluatorilor, care vor fi, astfel, „orbi” față de perioada faptică de încrucișare a tratamentelor. În principiu, designul poate fi extins, pentru a include mai mult decât două perioade de tratament, mai mult de două tratamente și mai mult de două secvențe de tratament; extensiile de acest fel sunt însă rare, din cauza problemelor logistice mari ridicate de urmărirea pacienților și a dificultăților de analiză rezultate din eventualele neprezentări ale bolnavilor.

Pentru exemplificare, *figura 8.6* redă planul unui studiu încrucișat extins al terapiilor de orientare în realitate și reminiscență la 15 vârstnici cu confuzie (Baines et al., 1987). Cele cinci persoane din grupul C constituie un grup paralel de control, încrucișarea este constituită de cei cinci bolnavi din grupul A, care au primit patru săptămâni de orientare în realitate, urmate de patru săptămâni fără terapie, și apoi de patru săptămâni de terapie a reminiscenței, și de cei cinci bolnavi din grupul B, care au primit un program de terapie similar, dar cu aplicare inițială a terapiei reminiscenței. Au fost utilizate cinci măsuri ale răspunsului terapeutic, care au fost evaluate la intervale de câte patru săptămâni timp de până la 16 săptămâni. Încă din stadiul de design, ar fi trebuit să se observe faptul că mărimea lotului de bolnavi era inadecvată pentru acest tip de studiu.

În *figura 8.6* primele două secvențe constituie încrucișarea (cross-over). Cea de a treia secvență este un control „fără tratament”. Perioadele de tratament au durat câte patru săptămâni și au fost separate tot prin câte patru săptămâni. Evaluarea celor șase măsuri ale rezultatelor terapeutice s-a făcut la intervale de câte patru săptămâni de la începutul trialului (Baines et al., 1987). În trialurile încrucișate convenționale nu se includ decât cele două secvențe de tratament randomizate. Grupul de

control „fără tratament” constituie o complicare a studiului, care nu este necesară pentru compararea celor două forme de terapie.

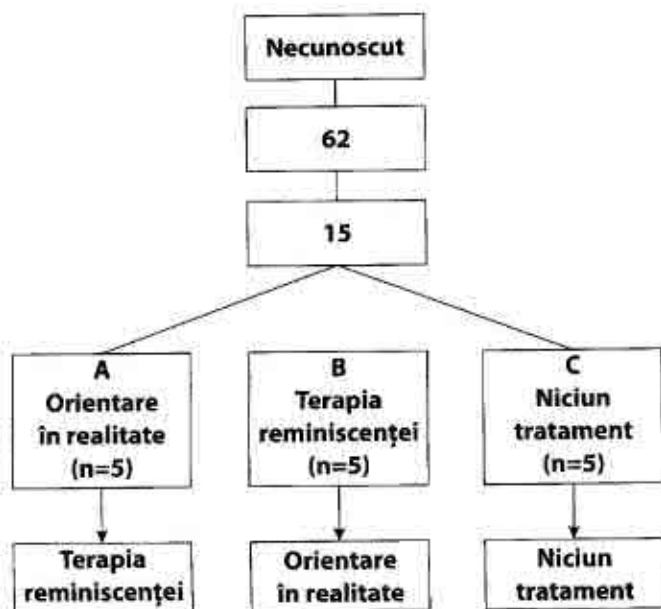


Fig. 8.6. Trial încrucișat extins al terapiilor de orientare în realitate și reminiscentă la bolnavi vârstnici confuzivi.

Pentru orice trial clinic, alegerea unui anumit design trebuie decisă prin consultarea cu un statistician medical. Discuția cu acesta trebuie să se focalizeze nu doar asupra opțiunii între un design cu grup cu mărime fixă sau paralel secvențial, sau a unui trial încrucișat, ci se extinde și asupra evaluării răspunsului, frecvenței colectării datelor, mărimii lotului, perioadei de recrutare a bolnavilor și, de fapt, asupra oricăror alte funcții incluse în secțiunea „Coordonatorul statistic”, de la începutul acestui capitol. Alegerea designului trebuie dictată nu doar de boala și tratamentul de evaluat, ci și de exigențele practicii clinice. Totuși, între cele trei desig-

nuri principale menționate până aici, există unele diferențe fundamentale, astfel că pot fi utile unele îndrumări în legătură cu folosirea lor.

Designurile secvențiale (Armitage, 1975) se restrâng la situațiile foarte simple, în care există doar două tratamente de comparat, în funcție de o singură măsură a răspunsului sau rezultatului, și în care evaluarea este destul de rapidă, cel puțin în comparație cu perioada de recrutare a bolnavilor. Studiile secvențiale sunt destinate evaluării comparative rapide a rezultatului, în special atunci când între tratamente există diferențe de eficacitate importante. Pe lângă faptul că necesită specificarea unei condiții de întrerupere a studiului, aceste cercetări au două dezavantaje mari, în primul rând, este greu ca ele să încorporeze informații asupra unor factori prognostici, și în al doilea rând – să evalueze eficacitatea în baza unor răspunsuri, ambele diferite de cele specificate în stadiul de design. Avantajul lor major față de un trial comparabil, cu mărime fixă, cu grupuri paralele, constă în expunerea unui număr mai mic de bolnavi la un tratament inferior. Trialurile secvențiale au fost folosite foarte rar în psihiatrie (vezi Joyce și Welldon, 1965, pentru un exemplu interesant, dar discutabil, și Feely et al., 1982, pentru un exemplu mai recent, care compară clobazamul – o benzodiazepine – cu placebo în tratamentul convulsiilor asociate cu menstruația).

În trialurile încrucișate (Jones și Kenward, 1989), fiecărui pacient i se administrează secvențial cel puțin două tratamente. Acest design este, în consecință, lipsit de utilități, în condiții sau afecțiuni cum ar fi depresia sau anxietățile, care pot fi ameliorate prin tratament pentru perioade îndelungate și impredictibile. Ele pot fi, însă, utile în studiul efectelor secundare, cum ar fi parkinsonismul asociat cu administrarea medicației neuroleptice pentru schizofrenie, sau în ameliorarea oricăror condiții acute asociate cu o boală cronică subiacentă. Totuși, studiile încrucișate pot da naștere unor probleme etice, în cazul pacienților care beneficiază de primul tratament administrat, în momentul în care acest tratament trebuie schimbat cu un altul. Ele pot fi „sabotate” de bolnavi, care abandonează studiul în prima perioadă de tratament (și nu se mai prezintă pentru a primi al doilea tratament). Din cauza problemelor asociate cu

observarea îndelungată a bolnavilor, trialurile încrucișate trebuie să includă perioade de tratament care să fie rezonabil de scurte, depășind numai rareori șase săptămâni. Atractivitatea lor derivă din presupunerea ispititoare că, întrucât diferențele dintre tratamente sunt evaluate la aceiași bolnavi, trialurile necesită mult mai puțini bolnavi decât un studiu comparativ cu grupuri paralele. Acest lucru poate fi adevărat, dar numai cu condiția foarte restrictivă a lipsei oricăror efecte persistente (carry-over) diferențiale (Hills și Armitage, 1979; Milliar, 1983). Extinderea trialurilor încrucișate la trei sau mai multe tratamente permite estimarea efectelor persistente diferențiale de la o perioadă de tratament la alta și luarea lor în considerare în designul studiului, dar numai cu prețul unui trier în încă și mai extins și al administrării de tratamente multiple.

De departe, cel mai popular dintre toate designurile de trialuri este studiul cu lot fix, grupuri paralele, care se poate adapta, de obicei foarte ușor, la cercetarea oricărui tratament, indiferent cât de divers, pentru orice boală. Majoritatea numerelor tuturor revistelor psihiatrice generale care au apărut în ultimele două decenii includ cel puțin câte un exemplu. Acest design trebuie să fie prima opțiune în orice trial clinic în psihiatrie și să fie abandonat în favoarea unui trial încrucișat numai după aprecierea atentă a situației. Principalul său dezavantaj practic rezidă în numerele relativ mari de bolnavi pe care le necesită, care pot rezulta în perioade de recrutare ce se pot întinde pe durate de câțiva ani. Problemele de acest fel se pot rezolva prin estimarea corectă a ratelor de recrutare în stadiul de design și prin colaborarea dintre centre, în trialurile multicentru.

Participanții în studiile clinice variază considerabil în funcție de starea inițială a sănătății și de reacția lor la tratament. Un avantaj al modelului încrucișat este că acesta ajustează variația de la persoană la persoană, deoarece fiecare persoană servește ca propriul său control. De fapt, fiecare subiect de studiu este folosit pentru colectarea de informații despre două tratamente. Din cauza acestei particularități, modelul încrucișat necesită deseori mai puțini subiecți de studiu decât modelele paralele.

Modelele de tratament succesiv nu sunt adecvate sau măcar posibile în multe situații, deoarece subiecții de studiu primesc mai mult de un tratament în decursul ambelor perioade analizate. Unele rezultate pot face imposibilă urmarea a mai mult de un tratament. Procedurile chirurgicale nu sunt, de obicei, adecvate pentru studiu prin modelul de tratament succesiv. Studiile clinice care au decesul ca rezultat primar (ex.: studiul cancerului) nu pot folosi modelul de tratament succesiv. În mod similar, modelul tratamentului succesiv nu este cel adecvat pentru studiile eficacității contraceptivelor, în care rezultatul primar este sarcina.

Studiile clinice în care există probabilitatea mare ca subiecții să părăsească studiul nu sunt adecvate pentru modelul de tratament succesiv. Participanții care părăsesc studiul în timpul primei perioade nu sunt disponibili pentru evaluare în perioada a doua. În general, pe măsură ce perioada de tratament se mărește, crește probabilitatea ca participanții să părăsească studiul. Pentru a minimiza pierderile, cercetătorii trebuie să planifice studiile de tratament succesiv pe termen scurt, cu durata perioadelor de urmărire de trei luni sau mai puțin.

Populația studiată

Populația studiată constituie o subcategorie a populației generale, constând din indivizi definiți conform unor criterii de studiu neambigue. Grupul de subiecți efectiv studiați poate fi un eșantion sau sub-categorie a populației studiate. De exemplu, populația generală a orașului „A” numără 3.000.000 de locuitori. Populația studiată în orașul „A” este de 500.000 de locuitori cu vârsta cuprinsă între 18 și 44 de ani care locuiesc în orașul „A” o perioadă specificată de timp, iar RCT include un eșantion de 500 de locuitori din populația studiată.

Cercetătorii trebuie să specifice ce indivizi au fost studiați și cum au fost ei selectați. Comunitatea științifică trebuie să cunoască caracteristicile indivizilor care au răspuns sau nu la tratament, indiferent de succesul tratamentului. Aceste informații sunt esențiale pentru a evalua dacă rezultatele studiului pot fi generalizate pentru populația studiată și pentru cea generală.

Criteriile de eligibilitate. Acestea sunt caracteristici ale populației studiate folosite pentru a determina care indivizi sunt eligibili pentru includerea în studiul clinic. Criteriile precise de eligibilitate și motivele pentru specificările lor trebuie să fie detaliate în planificarea etapelor studiului. Trebuie să fie luat în considerare impactul pe care-l vor avea aceste criterii asupra modelului de studiu, asupra recrutării subiecților de studiu și asupra posibilității de generalizare a constatărilor studiului. Criteriile de eligibilitate sunt de cele mai multe ori descrise în două liste: criterii de includere și criterii de excludere. În general, numărul de excluși trebuie minimizat. În exemplul de mai jos sunt prezentate criteriile de includere și excludere pentru un RCT care implică tratamentul combuștilor cu BETADINE®.

Inflamațiile plăgilor prin arsuri și tratamentul cu BETADINE®

Informații generale: A fost proiectat un studiu clinic randomizat pentru a evalua rata inflamațiilor plăgilor prin arsuri apărute în perioada precoce la pacienții cărora li s-au prelucrat plăgile cu sol. de BETADINE® (grupul de tratament) și la pacienții cărora li s-au prelucrat plăgile cu sol. Furacilină (grupul de control).

Criterii de eligibilitate

Criterii de includere: Pacienții cu combuștii de gradul III și IV în stare precoce ce necesită tratament local cu preparate antiseptice. Fiecare pacient trebuie:

- să aibă plăgi recente formate prin combuștii de gradul III sau/și IV, neprelucrate recent cu alte soluții;
- să nu aibă reacții alergice de la soluțiile iodurate;
- să fie în vârstă de la 16 la 60 de ani.

Criterii de excludere: înainte de a începe studiul, pacienților li s-a înregistrat istoricul medical și li s-a efectuat examinarea stării de sănătate. Pacienții cu oricare din următoarele condiții au fost excluși din studiu:

- prezența diabetului zaharat;
- prezența tumorilor maligne;
- folosesc sau au folosit antibiotice în ultimele trei luni;
- alte maladii ce afectează imunitatea.

Selecția subiecților de studiu

Definirea grupurilor de comparare este treaptă critică în proiectarea unui RTC. Definirea tratamentului trebuie să fie ținută asupra celei mai importante întrebări la care cercetătorii cred că pot găsi răspunsul. Tratamentul de control poate să nu includă tratament (placebo) sau să fie tratamentul curent standard. Unele situații nu oferă un grup de comparare adecvat. De exemplu, în studiul privind contraceptivele nu este etic să se utilizeze placebo.

Compararea a numai două grupuri în orice studiu este modelul cel mai eficient și dă șanse maxime de a elabora concluzii definitive pentru un număr limitat de subiecți de studiu (Peto și colab., 1976). Vor fi întotdeauna exercitate presiuni din partea diferitor surse pentru a studia mai mult de două grupuri. Trebuie să reziste presiunilor de a include mai mult de două grupuri. Uneori cercetătorii doresc să evalueze echivalența a mai mult de două tratamente noi, probabil din considerente de cost mai mic, toxicitate mai mică, mai puține efecte adverse și alți factori. Chiar și în acest caz, studierea a mai mult de 2 grupuri duce la scăderea puterii studiului și produce un rezultat mai puțin informativ. Cu două grupuri, rezultatul pozitiv este mult mai probabil, iar un rezultat nul conține mai multă informație (vezi exemplul practic). Tratamentele trebuie să difere substanțial unul de altul, în așa fel încât să fie biologic plauzibil că rezultatul care se referă la un tratament diferă substanțial de rezultatul care se referă la celelalte. În mod ideal, în RCT ar trebui să fie comparate numai tratamente care probabil diferă substanțial între ele (Peto și colab., 1976).

Studiu clinic randomizat pentru compararea Penicilinei G și a Kanamicinei în tratamentul infecțiilor postoperatorii

O varietate de antibiotice poate fi folosită pentru tratarea infecțiilor postoperatorii. Se consideră un studiu ipotetic privind eficacitatea mai multor medicamente, care sunt administrate singure pentru tratarea infecțiilor postoperatorii: penicilina G, ampicilina, tetraciclina și kanamicina. Deși se fac încercări de a studia toate cele patru medicamente în cadrul unui singur RCT, concluzia definitivă este mai corectă la compa-

rarea a numai două medicamente în același timp. Kanamicina reprezintă tratamentul standard, dar ținând cont de acoperirea antimicrobiană și de costuri, cercetătorii aleg penicilina G ca cea mai promițătoare alternativă. De aceea, se preferă un RCT care va compara penicilina G cu kanamicina.

Excluderi înainte de selecția aleatorie. Indivizii excluși din studiu înaintea selecției aleatorii nu afectează comparațiile dintre tratamente și nu introduc erori. Subiecții pot fi excluși, deoarece prezintă condiție pentru care tratamentul desemnat în studiu poate fi contraindicat, deoarece posibilitatea de urmărire a lor este incertă sau deoarece iau alte medicamente.

Cu toate acestea, excluderile făcute înaintea selecției aleatorii pot afecta posibilitatea de a generaliza rezultatele. Pe măsură ce numărul subiecților excluși crește, rezultatele devin tot mai puțin generalizabile. Chiar dacă studiul poate fi efectuat perfect, el poate să nu aibă relevanță pentru persoanele la care cercetătorii doresc să generalizeze constatările.

Cercetătorii trebuie să se convingă că criteriile de includere și excludere sunt clar specificate și că ele sunt aplicate înaintea selecției aleatorii. Dacă acestea sunt aplicate înaintea selecției aleatorii, nu sunt introduse erori. Criteriile trebuie să fie evaluate pentru sursele de selecție, care pot face eșantionul studiat atipic sau nereprezentativ. Criteriile de selecție prea restrictive au ca rezultat selecția subiecților de studiu, care constituie un subgrup atât de limitat al populației-țintă, încât rezultatele vor avea semnificație mică.

8.3. TIPURI DE SELECȚIE

Selecția aleatorie. Subiecții de studiu trebuie alocați în mod aleatoriu în grupurile de tratament. Deoarece selecția aleatorie reduce erorile de selecție și confuzia, aceasta reprezintă metoda preferată de alocare a indivizilor în grupurile de tratament și de control. Selecția aleatorie asigură că subiecții de studiu vor avea șanse egale de alocare în fiecare grup și va fi creată comparabilitatea între grupuri la toți factorii, cunoscuți și necunoscuți, măsurați și nemăsurați. Alocarea aleatorie a pacienților în grupurile de tratament, și nu conform alegerii clinicianului, este esențială pentru evitarea erorii de selecție. Fără selecție aleatorie efectivă, clinicienii, care preferă sau sunt împotriva unui anumit tratament, pot exclude în mod inconștient sau conștient un subiect sau pot schimba alocarea de tratament a subiectului de studiu. Eșecul în selecția aleatorie va introduce diferențe între grupurile de tratament și va invalida rezultatele.

Selecția aleatorie asigură ca subiecții de studiu să dispună de aceeași probabilitate pentru a fi alocați în grupul de tratament sau de control. Cu toate acestea, nu toate schemele de selecție aleatorie sunt echivalente (tabelul 8.1).

Tabelul 8.1.

Evaluarea schemelor de selecție aleatorie

Nr.	Schema	Evaluarea
1.	Nu este raportată de autori	Nesatisfăcător
2.	Alocare alternativă (numărul fișei, data nașterii etc.)	Nesatisfăcător
3.	Aruncarea monedei sau amestecarea cărților, fără selecție aleatorie prin metoda „orb”	Satisfăcător
4.	Aruncarea monedei sau amestecarea cărților, cu selecție aleatorie prin metoda „orb” (de exemplu, plicuri opace sigilate)	Bine
5.	Tabel cu numere aleatorii, cu selecție aleatorie prin metoda „orb”	Excelent
6.	Tabel cu numere aleatorii, selecție aleatorie echilibrată prin metoda „orb” și lungimea blocului secretă	Excelent

Unele scheme, pe care cercetătorii le califică drept aleatorii, nu sunt într-adevăr aleatorii și de aceea sunt ineficiente pentru controlul erorii. În particular, unele metode general raportate sunt bazate pe alocarea alternativă a pacienților, pe numărul fișei (par sau impar) sau pe data nașterii. Aceste metode pot influența deciziile de alocare dacă personalul care atribuie tratamentul sau numește pacienții cunoaște anticipat care va fi următorul tratament și poate astfel decide eligibilitatea pacientului sau planifică trimiterea lui conform preferințelor de tratament. Acestea nu sunt scheme adevărate de alocare aleatorie. Scheme ca amestecarea cărților de joc sau aruncarea unei monede sunt aleatorii, dar acestea pot tenta cercetătorii să intervină. De exemplu, ei se pot gândi: „Am avut prea multe pajure” și se pot decide să schimbe următoarea alocare. De asemenea, aceste scheme nu pot fi verificate sau reproduse. Utilizarea unui tabel cu numere aleatorii este metoda preferată, deoarece tabelul este aleatoriu și poate fi reprodus. Chiar dacă metoda de selecție a subiecților de studiu este aleatorie, cercetătorii și subiecții de studiu nu trebuie să fie capabili să suspecteze care va fi tratamentul următor. Adică, selecția aleatorie trebuie să fie făcută după metoda „orb” (engl. *blinding*).

Selecția aleatorie echilibrată, uneori numită selecție pseudoaleatorie sau selecție aleatorie limitată, poate fi folosită pentru a se asigura că numărul subiecților de studiu alocați în fiecare grup de tratament este aproximativ egal pe parcursul întregului studiu. Aceasta nu numai că este statistic eficient, dar asigură și că nu va exista tendință în timp a ratelor de alocare (time trend) și că erorile sunt minimizate chiar dacă exista tendință în timp, din orice motiv, în ceea ce privește prognosticul pacienților. Selecția aleatorie echilibrată este deseori obținută prin determinarea mai întâi a numărului de subiecți de studiu per bloc, apoi indivizii sunt alocați aleatoriu în fiecare bloc în așa fel, încât jumătate din ei să fie în grupul de tratament și jumătate în grupul de control.

Selecția aleatorie echilibrată este metoda preferată de selecție aleatorie atât timp cât cercetătorii nu fac cunoscută lungimea blocului. Bănuirea următorului tratament este mai dificilă în cazul în care lun-

gimea blocului este mai mare (o lungime a blocului de 10 este mai bună decât cea de patru), precum și în cazul în care lungimea blocului variază aleatoriu.

Prin modul de realizare, selecția aleatorie îmbunătățește echilibrul potențialelor variabile de confuzie. Distribuirea egală a variabilelor măsurate și nemăsurate în grupurile de tratament minimizează confuzia. Dacă selecția aleatorie nu produce grupuri echilibrate, există tehnici statistice care permit cercetătorului să ajusteze pentru factorii care sunt măsurați. Cu toate acestea, nu putem ajusta pentru confuzie în funcție de factorii care nu au fost măsurați.

În concluzie, cercetătorii trebuie să descrie complet în prezentările cercetărilor lor schema de selecție aleatorie folosită în RCT. Lipsa unei astfel de descrieri a schemei de selecție aleatorii va face ca cititorul să aibă dubii asupra metodelor și rezultatelor.

Etapele pentru realizarea unei selecții aleatorii echilibrate includ utilizarea blocurilor, utilizarea unui tabel cu numere aleatoare pentru selecția blocurilor și neprecizarea alocării tratamentului.

Metoda „orb” (blinding). În orice studiu clinic, eroarea reprezintă preocuparea majoră, iar metoda „orb” este una dintre metodele folosite pentru diminuarea erorii. Eroarea poate apărea în diferite momente pe parcursul studiului clinic, de la etapa de proiectare până la analiza datelor și interpretare. Soluția generală pentru controlul erorii într-un RCT este de a ascunde alocarea exactă a tratamentului atât pentru subiecții de studiu, cât și pentru cercetător. Metoda „orb” (blinding) poate fi aplicată în procesul de selecție aleatorie, alocare a tratamentului, estimare, clasificare și evaluare a rezultatului.

Procesul de selecție aleatorie trebuie să fie „orb”. Cercetătorul, evaluatorul și subiecții din studiu nu trebuie să fie capabili să bănuiască care va fi următorul tratament. Pot fi folosite câteva procedee pentru a face „orbi” cercetătorul, clinicienii și subiecții din studiu în ceea ce privește alocarea aleatorie a tratamentului:

- inserând alocarea în plicuri opace numerotate consecutiv;
- realizând alocarea la telefon dintr-un birou central;

- împachetând anticipat medicamentele și numerotându-le pentru pacienți consecutivi conform schemei de selecție aleatorie.

Utilizarea plicurilor opace numerotate consecutiv este una dintre cele mai practice metode. Persoanele care realizează procesul de selecție aleatorie nu trebuie să fie implicate în includerea subiecților de studiu, tratament sau în evaluare.

Metoda „simplu orb” se referă la faptul că participanții la studiu nu cunosc tratamentele atribuite. În metoda „dublu orb” nici cercetătorul și nici participanții la studiu nu cunosc ce tratamente au fost atribuite. În metoda „triplu orb” clinicianul care evaluează rezultatul (evaluatorul) nu este cercetător și subiecții de studiu, cercetătorul și clinicianul care evaluează nu cunosc tratamentele alocate. Deoarece atât cercetătorii, cât și subiecții de studiu par să aibă speranțe mari și prejudecăți referitoare la studiu, pot apărea erori dacă nu vor fi luate măsuri de precauție.

Tratamentul alocat trebuie ascuns de subiecții de studiu. Acest lucru este necesar dacă părăsirea studiului sau lipsa de complianță din partea subiecților pot avea legătură cu cunoașterea de către ei a tratamentului (de ex. se pot descuraja).

Este, de asemenea, important ca nici cercetătorul să nu cunoască alocarea tratamentului. Știind că pacientul primește ceea ce crede el că este un tratament mai puțin eficace, cercetătorul poate face eforturi compensatorii care pot fi în detrimentul studiului. De exemplu, cercetătorul poate stabili terapie complementară nespecificată în protocol sau un asistent poate primi indicații să monitorizeze subiecții de studiu care primesc anumite tratamente mai mult decât este stipulat în protocol. Cea mai serioasă problemă apare când cercetătorul este inclinat să se asigure că subiectul de studiu care este mai grav bolnav primește tratamentul pe care el îl consideră cel mai eficace.

Faptul că nici subiecții, nici evaluatorul nu trebuie să cunoască rezultatul așteptat, este o problemă critică mai ales dacă rezultatul este subiectiv. În unele situații, metoda „orb” în privința rezultatului nu este posibilă (ex.: dacă rezultatul este decesul). Un subiect de studiu care cunoaște rezultatele așteptate poate fi mai predispus să raporteze date

care susțin rezultatul dorit decât un subiect neinformați. Evaluatorii care au prejudecăți în privința concluziilor studiului pot fi dispuși să diagnosticheze simptomele și situațiile limită drept rezultat care susține așteptările lor referitoare la noul tratament propus.

Stratificarea

Adeseori se știe încă înainte de începerea unui trial clinic că unele din variabilele inițiale influențează răspunsul la tratament. De exemplu, subtipurile nevrotic și endogen ale depresiei afectează răspunsul la antidepresive, iar perioada de debut a schizofreniei este legată de recurența simptomelor psihotice. Variabilele de acest fel se numesc variabile prognostice sau factori prognostici. În orice trial clinic, concentrarea într-un singur grup a majorității bolnavilor cu prognostic favorabil (sau nefavorabil) ar fi cât se poate de dăunătoare pentru acuratețea științifică a concluziilor studiului. Simpla comparare a răspunsului diferitor grupuri de tratament va fi dezechilibrată de disproporția factorului prognostic. Unul din scopurile randomizării este prevenirea apariției dezechilibrelor de acest fel și a disproporțiilor pe care le introduc. Datorită faptului că, chiar și după randomizare, este posibil să existe un anumit dezechilibru al loturilor, cercetătorii preferă adesea să se asigure că disproporțiile datorate factorilor prognostici cunoscuți au fost reduse la minimum printr-o procedură de prestratificare, adică prin stratificare înaintea randomizării. Practic, pacienții sunt împărțiți în două grupuri („straturi”), definite de nivelurile (sau de o combinație a nivelurilor) unei variabile prognostice (de stratificare) importante; alocarea la grupurile de tratament se face apoi aleator, în cadrul fiecărui strat. Se pot alege și mai multe variabile de stratificare, deși nu are sens să folosim mai mult decât trei sau patru. În trialurile multicentrice, practica standard propune de a prestratifica bolnavii din fiecare centru, în parte pentru că este probabil ca prognosticul pacienților dintr-un centru să difere de prognosticul dintr-un alt centru, dar și pentru a evita situațiile jenante și suspiciunile la care duc dezechilibrele terapeutice dintre centre.

Ca o alternativă a prestratificării, compararea tratamentelor poate fi ajustată în ceea ce privește analiza oricărei variabile considerate a avea

importanță prognostică (fiind dat un număr suficient de bolnavi în cadrul trialului), cu condiția ca variabila respectivă să fi fost consemnată ca variabilă inițială (baseline); această tehnică se numește poststratificare. Datorită existenței acestei posibilități, unii statisticieni recomandă ca trialurile clinice mari să abandoneze cu totul procedurile de prestratificare. Frecvent, în același trial poate fi utilă asocierea pre- și poststratificare.

Randomizarea

Se acceptă de decenii că singura metodă satisfăcătoare de alocare a tratamentelor într-un trial clinic este aceea care folosește randomizarea. În prezent nu mai este acceptată nicio altă metodă, din motive bine prezentate în multe manuale specializate. Aici nu ne vom ocupa cu motivele pentru care este necesară randomizarea, ci cu doar două din numeroasele moduri în care se poate realiza acest proces, și anume – tehnica plicului închis și metoda minimizării. Indiferent care dintre aceste moduri va fi ales, punerea sa în practică trebuie făcută prin consultări cu coordonatorul statistic al trialului, care poate nu numai să îi asigure funcționarea pe parcursul studiului, dar, de asemenea, să și verifice dacă se fac sau nu abuzuri față de sistemul ales. Plicurile închise (sigilate) sunt pregătite de un statistician și pot fi folosite pentru alocarea tratamentelor dintr-un sediu central (de către investigatorul medical sau, preferabil, de către coordonatorul statistic) sau la fiecare centru care participă la studiu, de către medicii coordonatori locali ai studiului. Metoda minimizării necesită un sediu sau o organizație centrală. În situația distribuirii plicurilor închise la centrele de studiu, este greu de menținut controlul exact asupra includerii sau excluderii pacienților din studiu, cu excepția cazului în care randomizarea se face de către un departament, cum ar fi farmacia, care este independent de trialul clinic. Din acest motiv (dar și din altele), se preferă centralizarea înregistrării intrării bolnavilor în studiu și a randomizării lor; tot acest proces se poate realiza eficient prin telefon și, în consecință, este cunoscut ca înregistrare sau randomizare telefonică.

La intrarea în trialul clinic pacienților li se alocă un număr de trial, care constituie identificatorul lor unic în toate documentațiile scrise ale

studiului (atât formulare și alte înscrisuri, cât și fișiere de calculator). Numerele de trial trebuie să aibă un format simplu, cu un număr constant de caractere (cifre), care să nu depășească patru. Primul caracter poate fi o literă, folosită pentru identificarea centrului în trialurile multicentru. De exemplu, o literă urmată de două cifre permite 23 de centre, fiecare înregistrând până la 99 de bolnavi (literele I, O și Z se exclud, pentru a evita confuziile cu cifrele 1, 0 și 2). Numerele de trial sunt consemnate apoi la o aceeași lungime fixă, de ex., B01 (și nu BI), D12 etc.

Tehnica plicului închis

Această tehnică (Gore, 1981) se poate practica în trialurile clinice cu numere mici de factori de stratificare și cu un număr mic de straturi. De regulă, este mai comod să numărăm straturile secvențial și să pregătim, apoi, câte un lot separat de plicuri pentru fiecare. Plicurile primesc un număr serial („la rând”) în fiecare strat și sunt ordonate secvențial, începând cu 1. Se obișnuiește ca plicurile să se eticheteze cu denumirea trialului (eventual abreviată), numărul stratului și descrierea prescurtată a caracteristicilor stratului, precum și cu numărul serial. Fiecare plic conține un card pe care este înscrisă aceeași informație ca și pe plicul corespunzător cardului, împreună cu identitatea tratamentului alocat. Pe lângă acestea, cardurile mai pot include spații pentru numele și numărul de trial al bolnavului, și pentru data randomizării; ele pot fi codate color și folosite ca „index” al bolnavilor care au intrat în trial. Plicurile sunt păstrate și deschise în ordinea crescătoare strictă a numerelor seriale din fiecare strat; pentru fiecare pacient se folosește numai un singur plic, care se deschide numai după ce s-a luat decizia de randomizare a tratamentului. După deschidere, plicurile sunt, de regulă, distruse. Tratamentele indicate pe carduri sunt stabilite, folosind blocuri permutate random (aleator), pentru a asigura că numerele de bolnavi repartizate la fiecare tratament sunt echilibrate în fiecare strat, la intervale predeterminate, dar nu neapărat constante.

Este evident, că pregătirea cardurilor și a plicurilor necesită un volum considerabil de muncă. Din această cauză, dar și din altele, poate să fie preferată metoda minimizării (White și Freedman, 1978; Gore, 1981b).

Totuși, volumul de muncă necesar pregătirii cardurilor poate fi micșorat prin folosirea principiului carnetului de cecuri. La început se pregătește un mic lot de carduri pentru fiecare strat. Cam după trei sferturi din numărul de carduri din fiecare lot, apare un plic contrastant față de celelalte, care conține o scrisoare prin care se solicită alte cărduri în continuare; după ce plicul precedent din lotul respectiv a fost deschis și folosit la alocarea tratamentelor, scrisoarea este trimisă coordonatorului statistic, care răspunde prompt printr-un nou lot de plicuri destinat stratului în cauză (inclusiv o nouă cerere de noi plicuri). Mărimile lotului doi și ale loturilor următoare pot fi adaptate în concordanță cu rata de recrutare a bolnavilor în stratul respectiv.

Metoda randomizării este ilustrată în *figura 8.7*, pentru un trial clinic deschis al amitriptilinei în comparație cu mianserina, la bolnavii cu tulburari afective bipolare; pacienții sunt stratificați în funcție de centru (spitalele A, B și C), sex și numărul de episoade afective anterioare (sub trei/trei sau mai multe), rezultând trei factori de stratificare cu câte trei, două și două niveluri, respectiv. Numărul total de straturi va fi 12 ($3 \times 2 \times 2$). Se vor pregăti, deci, 12 serii separate de plicuri de randomizare. Dacă randomizarea va fi centralizată, cele 12 serii vor fi păstrate laolaltă, la un singur sediu, în timp ce, în cazul randomizării locale, la fiecare din cele trei centre se vor distribui câte patru serii distincte de plicuri. Să presupunem că în trial au intrat 20 de pacienți, cu caracteristicile, numerele de trial și tratamentele alocate descrise în *tabelul 8.2*. Următorul bolnav care trebuie să intre în studiu (numărul 21) este o femeie cu trei episoade anterioare de tulburare afectivă, aflată în tratament la spitalul A.

Fiind cel de al doisprezecelea pacient care intră în studiu de la centrul A, ea va primi numărul de trial A12. Fiind cea de a doua pacientă de la spitalul A cu cel puțin trei episoade afective (combinație care, presupunem, caracterizează stratul 4), tratamentul ei va fi alocat deschizând plicul numărul 2 din seria pentru acest strat. *Figura 8.7* arată că acestei bolnave va trebui să i se prescrie tratamentul A (amitriptilină). Când metoda se folosește în trialuri dublu-orb, este necesară atenție pentru a asigura identificarea unică a tratamentului fiecărui bolnav, astfel încât să nu

existe posibilitatea dezvoltării tratamentului alocat unui întreg grup de bolnavi la eventuala deschidere a codului unuia dintre ei.

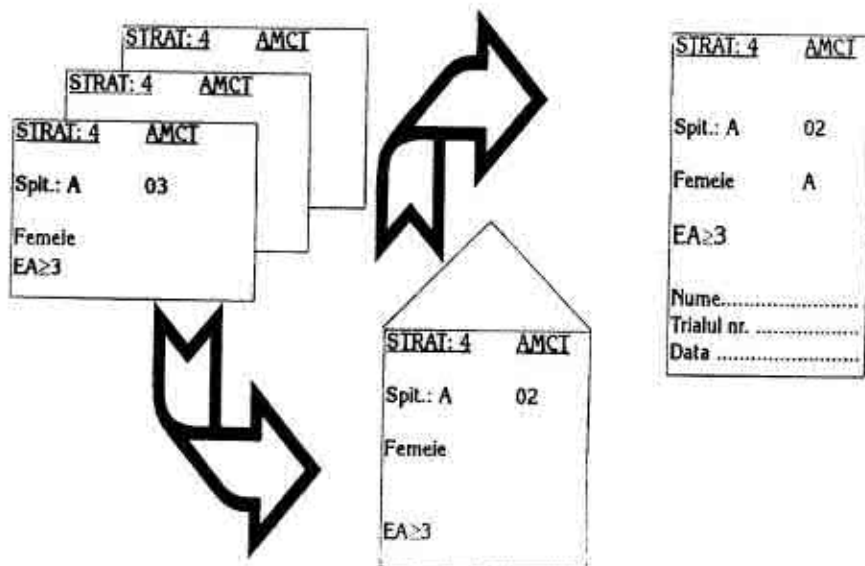


Fig. 8.7. Randomizarea prin metoda plicului sigilat.
 Cel de-al doilea pacient din stratul (STRAT) 4, o femeie cu cel puțin
 trei episoade anterioare (EA) de tulburare afectivă, în tratamentul la
 spitalul (Spit.) A, este alocată la tratamentul A (amitriptilină).
 AMCT: numele abreviat al trialului.

Tabelul 8.2.

Alocările tratamentelor pentru primii 20 de pacienți ai unui trial clinic ipotetic care compară eficacitatea amitriptilinei și a mianserinei în tulburarea afectivă bipolară

Pacientul	Spitalul	Sexul	Nr. de episoade afective anterioare	Nr. în trial	Tratamentul
1	A	F	1	A01	Mianserină
2	B	F	1	B01	Amitriptilină
3	A	F	2	A02	Amitriptilină
4	C	M	4	C01	Amitriptilină
5	c	F	2	C02	Mianserină
6	A	M	2	A03	Mianserină
7	A	F	2	A04	Amitriptilină
8	B	M	1	B02	Mianserină
9	A	F	2	A05	Amitriptilină
10	A	F	3	A06	Mianserină
11	C	F	6	C03	Mianserină
12	A	M	3	A07	Amitriptilină
13	C	F	2	C04	Amitriptilină
14	B	F	2	B03	Mianserină
15	B	F	4	B04	Amitriptilină
16	A	M	2	A08	Mianserină
17	A	F	1	A09	Amitriptilină
18	C	F	3	C05	Mianserină
19	A	M	2	A10	Mianserină
20	A	M	2	A11	Amitriptilină
21	A	F	3	?	?

Al 21-lea pacient este cel de-al 12-lea care urmează să intre în trial de la spitalul A și al doilea cu combinația de caracteristici – spitalul A, sex feminin și cel puțin trei episoade afective. Numărul de trial al pacientei respective este A12. Alocarea ei la tratament este discutată la „Randomizare”.

Spitalul A			
A	M	A	M
A02	A01		
A04	A03		
A05	A06		
A07	A08		
A09	A10		
A11			

Dezechilibrul prin alocarea la: A (amitriptilină) M (mianserină)
 $7-5=2$ $6-6=0$

Femei			
A	M	A	M
B01	A01		
A02	C02		
A04	A06		
A05	C03		
C04	B03		
B04	C05		
A01			

Dezechilibrul prin alocarea la: A (amitriptilină) M (mianserină)
 $8-6=2$ $7-7=0$

Eps. afective ≥ 3			
A	M	A	M
C01	A06		
A07	C03		
B04	C05		

Dezechilibrul prin alocarea la: A (amitriptilină) M (mianserină)
 $4-3=1$ $4-3=1$

Dezechilibrul total: 5 1

Fig. 8.8. Randomizarea prin metoda minimizării. Pacientul 21 (vezi tabelul 3.3) este alocat la tratamentul cu mianserină, întrucât dezechilibrul total (un caz) este mai mic decât în cazul amitriptilinei.

Metoda minimizării

Metoda minimizării reprezintă o alternativă a tehnicii plicurilor sigilate, preferată, în general, acesteia din urmă. Ea încearcă să reducă la minimum o anumită măsură (indice) a dezechilibrului dintre numerele de pacienți repartizați la diferite tratamente în funcție de fiecare factor de stratificare. Metoda necesită o anumită centralizare a procedurii de randomizare și poate fi practică în câteva moduri diferite; prezentăm numai unul dintre acestea. Pentru fiecare strat se pregătește câte un card separat, care se folosește pentru a indica numerele de bolnavi din cadrul stratului, repartizați la fiecare din tratamente (o listă cu numerele de trial ale bolnavilor repartizați la tratamentul respectiv). Atunci când un nou pacient intră în studiu, se iau cardurile pentru straturile din care face parte bolnavul, se calculează măsura dezechilibrului care rezultă prin alocarea bolnavului la fiecare din tipurile de tratament din trial și se alocă tratamentul care duce la dezechilibrul cel mai mic. Întregul proces durează mai puțin de un minut.

Metoda este ilustrată pentru exemplul de mai sus, în *figura 3.2*, unde bolnavul care trebuie să intre în studiu este din nou numărul 21 – o femeie cu trei episoade anterioare de tulburare afectivă, în tratament la spitalul A. Presupunem că indicele nostru de dezechilibru este chiar diferența absolută dintre numerele totale de bolnavi repartizați la fiecare tratament, însumate din fiecare din straturile corespunzătoare. Selectăm cele trei carduri pentru „spitalul A”, „sex feminin” și „cel puțin trei episoade afective”. Alocarea pacientului A12 la amitriptilină duce la dezechilibre de $7-5=2$, $8-6=2$ și $4-3=1$, pentru cărdurile selectate, și la un dezechilibru total de $2+2+1=5$; alocarea la mianserină duce la un dezechilibru total de $(6-6)+(7-7)+(4-3) = 0+0+1 = 1$. Cel mai mic dezechilibru se realizează astfel, dacă bolnavul va fi repartizat la mianserină. Dacă dezechilibrul total ar fi fost egal pentru ambele tratamente, repartizarea se putea face folosind un tabel de alocări aleatorii.

Există numeroase variante ale acestei metode, unele dintre ele superioare celei descrise mai sus. Se pot folosi alți indici de dezechilibru și se pot aplica ponderi diferite dezechilibrelor din cadrul fiecărui factor de

stratificare. Pe lângă acestea, în alocarea la tratament se poate include o randomizare dezechilibrată chiar și atunci când există un dezechilibru global, pentru ca procedura să nu fie în întregime predictibilă.

Desigur, în unele studii nu sunt posibile toate tipurile de metode „orb”. De exemplu, dacă un tratament ce constă în intervenție chirurgicală este comparat cu un tratament ce constă în administrarea medicamentelor, este imposibil ca tratamentul să fie ascuns medicului și pacientului. În acest caz, modul cel mai bun de abordare poate fi utilizarea unui evaluator care să nu cunoască alocarea.

8.4. VOLUMUL EȘANTIONULUI

Determinarea unui volum corespunzător al eșantionului este un aspect esențial în proiectarea unui studiu clinic randomizat. (Volumul și puterea eșantionului sunt discutate în capitolul respectiv. Acest lucru este în special adevărat deoarece RCT este atât de mult apreciat. Cu toate acestea, mulți cercetători nu proiectează pentru studiile lor eșantioane cu o putere statistică suficientă (ex.: eșantioanele sunt prea mici ca să dea un răspuns sigur la întrebările puse). Trecerea în revistă a 71 de studii clinice randomizate negative au arătat că 67 au avut șansă mai mare de 10% de a omite 25% din beneficiul real al tratamentului. Multe tratamente au fost considerate că nu diferă de tratamentul standard sau de control în studiile care aveau eșantioane neadecvate (Frieman și colab., 1978).

8.5. CONSIDERAȚII ETICE

Spre deosebire de alte studii, RCT permite cercetătorului să aloce subiecții de studiu în grupuri de tratament și de control. Această *intervenție științifică* în cursul vieții individului îl face pe cercetător să se confrunte cu multe aspecte importante cu privire la etica *experimentărilor umane*.

Termenul „experimentări umane” le amintește multor persoane capitole triste din istoria omenirii când experimentele se făceau asupra su-

biecților umani fără voința acestora (ex.: prizonieri de război sau bărbați și femei instituționalizați cu diagnostic de boli psihice). Pe de altă parte, dezvoltarea medicinei moderne se datorează, în mare parte, experimentelor umane.

De când s-a administrat primul medicament primului pacient, practicienii medicinei au experimentat în mod empiric pe pacienți în situații lipsite de control și au schimbat tratamentele după cum dicta răspunsul pacientului. Elaborarea RCT a constituit un progres major pentru medicină, deoarece, dacă este efectuat în mod corespunzător, RCT furnizează rezultate valide, folositoare și reproductibile. Unde există dezacord în alegerea tratamentului, un RCT bine efectuat și bine raportat oferă speranțe în determinarea tratamentului de preferat. În acest sens, poate fi considerată lipsa de etică neefectuarea unui RCT pentru a găsi răspuns la o întrebare medicală importantă (Schafer, 1982).

Conflictul de îndatoriri

Studiile clinice randomizate pot reprezenta pentru clinician sau cercetător un conflict de îndatoriri. Majoritatea medicilor din Occident depun jurământ (deseori versiunea modernă a jurământului lui Hippocrates) de a face din bunăstarea pacientului individual centrul activității lor. Un RCT poate fi în conflict direct cu această îndatorire. Cu toate că bunăstarea pacientului este principala responsabilitate a clinicianului, clinicianul-cercetător are perspectivă pe termen lung – obținerea de cunoștințe care pot ajuta altor pacienți în viitor.

Conflictul apare între îndatorirea față de individ și îndatorirea față de un grup. Într-un RCT tratamentul individual, considerat dreptul pacientului în medicina din Occident, ar putea fi compromis prin aderența la alocări și la alte reguli ale RCT. Acest lucru a fost uneori interpretat ca fiind o încălcare a îndatoririi clinicianului față de pacientul individual. Întrebarea poate fi formulată astfel: „Când și dacă există justificare morală pentru a sacrifica dreptul pacientului la tratament complet individualizat pentru beneficiul progresului științific?” (Schafer, 1982). Având în minte această întrebare, trebuie să considerăm două tipuri de RCT:

- Unul din tratamente este terapia acceptată ca cea mai bună dintre cele existente astăzi și celălalt este terapia nouă care promite să fie încă mai eficace.
- Unul dintre tratamente este placebo, iar celălalt este terapie nouă pentru tratarea unei boli pentru care nu exista tratament eficace în trecut.

Există consecințe ale neefectuării RCT. Studiile efectuate fără un grup de control adecvat pot induce clinicienii în eroare la alegerea terapiei.

Clinicienii se pot simți obligați să acorde tratamente care, de fapt, sunt inferioare. Astfel, cercetătorul trebuie să analizeze cu atenție care este riscul potențial și care este beneficiul unui RCT.

Consimțământul informat

Consimțământul informat este necesar pentru viitorii subiecți ai unui RCT. Subiecții de studiu trebuie să fie informați despre toate aspectele studiului, care pot influența participarea lor. Subiecții trebuie să fie la curent cu riscurile cunoscute și beneficiile tratamentului propus. Ei au dreptul să aleagă neparticiparea în studiu sau, dacă au fost incluși, ei au dreptul să se retragă în orice moment fără niciun fel de consecințe. La recrutarea în RCT, subiecții de studiu au dreptul să știe că participă într-un experiment și că tratamentul lor este decis de șansă. Nu este etic ca viitorii subiecți să nu fie informați referitor la metoda prin care se va alege tratamentul lor. Unii cercetători se tem că această dezvăluire va descuraja pacienții să coopereze. Pacienții caută clinicieni care își vor baza tratamentul lor pe cunoștințe (training) și pe experiența clinică, și nu pe norocul extragerii. Unii cercetători cred că nu va fi recrutat numărul adecvat de pacienți dacă se face această destăinuire. Cu toate acestea, deoarece efectul tratamentului propus se admite ca fiind necunoscut (excluzând studiile ce folosesc placebo), nici informația materială nu este ascunsă.

Când cercetătorii planifică un RCT, ei au dubii în privința eficacității tratamentului, dar pot avea preferințe de tratament (în baza experienței clinice apreciază că un tratament este mai bun). Când cercetătorii au preferință în ceea ce privește tratamentul, le este dificil să fie cu adevărat

independenți față de alternativele care se testează. Este etic, ca ei să-și exprime opinia față de pacienți care intenționează să participe la studiu? Pe de altă parte, impresiile clinice în absența controlului științific sunt sub semnul întrebării. Care sunt consecințele etice în acordarea unei consultații, bine intenționate dar posibil incorecte, unui pacient care intenționează să participe la studiu?

În concluzie, considerentele etice trebuie analizate cu atenție înaintea realizării unui RCT. Multe RCT necesare nu au fost efectuate din motive etice bazate pe dovezi sugestive. Aceste dovezi sugestive constau deseori din impresii clinice, studii mici fără efect sau, pur și simplu, erori. Cu alte cuvinte, considerentele etice pot furniza justificări simple pentru a nu efectua un RCT – o acțiune care ea însăși poate fi lipsită de etică.

8.6. METODE DE ANALIZĂ A DATELOR

Modelul de studiu clinic randomizat determină tipurile de analiză care pot fi efectuate. În studiile clinice, datele despre tratament sunt colectate pentru grupuri de subiecți de studiu care sunt comparabili, cu excepția tratamentului prescris. Criteriile de eligibilitate sunt folosite pentru selecția subiecților de studiu în baza unui set specific de caracteristici. Pentru alte caracteristici, cercetătorii se bazează pe selecția aleatorie pentru a ajuta în asigurarea comparabilității subiecților de studiu. Cu toate acestea, chiar și atunci când sunt folosite criteriile de eligibilitate, iar selecția aleatorie este realizată corespunzător, nu există garanție că grupurile de comparare vor fi omogene în ceea ce privește caracteristicile, altele decât tratamentul.

Date de bază și de urmărire

Datele obținute din studiile clinice pot fi împărțite în două tipuri: informații colectate de la subiecții de studiu la momentul admiterii în studiu (date de bază) și informații colectate de la subiecții de studiu în timpul urmăririi (date de urmărire). Datele de bază furnizează cercetătorilor profilurile medicale sau demografice ale subiecților de studiu și

descrierea grupurilor analizate. Cu datele de urmărire cercetătorii pot evalua răspunsul fiecărui participant la tratamentul prescris și determină răspunsul general al fiecărui grup de tratament. Împreună, datele de bază și de urmărire furnizează informații despre schimbările în starea de sănătate a subiectului de studiu, care pot fi atribuite, de exemplu, unui tratament sau, din contra, unei consecințe a unei caracteristici de bază.

Analiza datelor de bază

Datele de bază sunt colectate și analizate pentru a evalua comparabilitatea între grupurile de tratament. Trebuie să fie comparată distribuția caracteristicilor de bază în grupurile analizate. Când se observă diferență între rezultatele grupurilor analizate, această poate avea una din două cauze: un tratament poate fi superior tratamentului alternativ sau grupul care a manifestat performanță superioară poate fi alcătuit din subiecți care ar fi reacționat mai bine, indiferent de tratamentul care a fost prescris.

Tabelul de analiză a caracteristicilor subiecților studiați. Compararea caracteristicilor de bază între subiecții de studiu tratați și netratați poate fi vizuală. Testarea statistică pentru a determina dacă distribuțiile diferă nu este esențială. Chiar și utilizarea cu succes a selecției aleatorii este compatibilă cu unele diferențe în distribuțiile variabilelor; dacă distribuțiile variabilelor de bază, importante (prognostic) diferă, indiferent dacă aceste diferențe sunt sau nu semnificative statistic, ele pot fi în legătură cu rezultatul.

Analiza datelor de urmărire

În majoritatea fazelor a III-a ale studiilor clinice rezultatul principal furnizează date de incidență. Pentru a evalua tratamentele sunt folosite frecvența rezultatelor sub formă de frecvență, numărul de indivizi care primesc tratamentele de studiat și durata participării individului în studiu. Unele studii clinice privind contraceptivele au perioadă relativ scurtă de urmărire – câteva zile sau săptămâni.

Urmărirea de scurtă durată. Studiile clinice, care se efectuează în general pentru evaluarea utilizării de lungă durată a preparatelor, pot produce rezultate în decurs de câteva zile sau săptămâni după ce subiecții

de studiu au primit tratamentul. Studiile clinice privind intervențiile, de exemplu, reprezintă o clasă importantă de studii în care sunt importante evaluările după o perioadă scurtă de urmărire. Aceste studii sunt concentrate asupra complicațiilor asociate cu diferite tehnici de operare sau pe utilizarea lor de către diferiți profesioniști în domeniu. În alte studii clinice, variabilele considerate rezultate secundare pot produce rezultate în decurs de câteva zile sau imediat. De exemplu, într-un studiu privind autoplastia, care este concentrat asupra expulziei lamboului ca rezultat primar, interesul cercetătorilor în privința procentului pacienților care raportează dureri în perioada postoperatorie precoce poate fi secundar.

Urmărirea de lungă durată. Majoritatea studiilor clinice au perioadă mare de urmărire (luni sau chiar ani). În aceste studii este important cum au fost distribuite evenimentele pe toată perioada de urmărire. Pentru studiile clinice cu o durată mare de urmărire (trei luni sau mai multe), cercetătorii sunt interesați nu numai dacă evenimentul studiat va avea loc, ci și de durata de timp necesară pentru apariția evenimentului. Analiza timpului până la apariția evenimentului studiat este numită analiză de viață.

Taboul de analiză pentru proporții și riscul relativ. Simbolul „ p ” reprezintă o proporție calculată din datele obținute din studiu, iar simbolul „ n ” reprezintă volumul eșantionului folosit pentru calcularea proporției. „ p ” este numărul de subiecți de studiu la care a apărut rezultatul primar împărțit la numărul total de subiecți de studiu. Proporțiile (sau procentele) rezultatului primar pentru diferite grupuri de tratament și riscurile relative sunt calculate ca în formulele prezentate, conform tabelului 8.3.

Tabelul 8.3.

Analiza riscului relativ al incidenței cumulative

Rezultat	Tratament	
	Da	Nu
Prezent	a	b
Absent	c	d
Total	n_1	n_2

Se calculează următorii indici:

1. Proporția cu rezultate în grupul cu tratament (P_1) este egală cu numărul de subiecți cu rezultate în grupul cu tratament, raportat la numărul total de subiecți în grupul cu tratament:

$$P_1 = \frac{a}{n_1}$$

2. Proporția cu rezultate în grupul fără tratament (P_0) este egală cu numărul de subiecți cu rezultate în grupul fără tratament, raportat la numărul total de subiecți în grupul fără tratament:

$$P_0 = \frac{b}{n_0}$$

3. Riscul relativ al incidenței cumulative (RR-IC) care este egal cu proporția rezultatului în grupul cu tratament (P_1), raportat la proporția rezultatului în grupul fără tratament (P_0)

$$RR - IC = \frac{a/n_1}{b/n_0} = \frac{P_1}{P_0}$$

În SCR, riscul relativ poate fi folosit pentru a măsura mărimea asocierii dintre tratament și rezultatul studiat. Riscul relativ este incidența rezultatului la subiecții de studiu care au primit tratamentul specificat împărțit la incidența rezultatului la subiecții de studiu care nu au primit tratament (placebo) sau care au primit tratamentul standard. Acest risc relativ, cunoscut de asemenea ca risc relativ al incidenței cumulative (RR-IC), măsoară riscul subiecților de a dezvolta rezultatul pe parcursul întregii perioade de studiu.

Uneori, persoana-timp de observare este utilizată în calitate de numitor al fracției în calcularea riscului relativ în locul numărului de persoane incluse în studiu. Acest tip de risc relativ este cunoscut ca risc relativ al densității incidenței (RR-DI). Numitorul persoană-timp ia în considerare simultan numărul de persoane aflate sub observare și durata observării pentru fiecare persoană; ceea ce înseamnă că timpul real de observare trebuie calculat pentru fiecare persoană din grup (tabelul 8.4).

Tabelul 8.4.

Analiza riscului relativ al densității incidenței

	Tratament	Fără tratament	Total
Cazuri	a	b	mi
Persoană-timp	n_1	n_0	t

$$RR - IC = \frac{a/n_1}{b/n_0}$$

unde:

a – numărul de subiecți ai studiului cu rezultat în grupul de tratament;

b – numărul de subiecți ai studiului cu rezultat în grupul care nu a primit tratament;

n_1 – persoană-timp în grupul de tratament;

n_0 – persoană-timp în grupul care nu a primit tratament.

De exemplu, dacă 10 persoane participă în studiu o perioadă de 10 ani, se consideră ca acestea au contribuit cu 100 (10 persoane x 10 ani) persoană-ani de observare. Aceeași cifră poate fi obținută dacă 100 de persoane sunt sub observare timp de un an sau 200 de persoane timp de 6 luni. Această metodă permite observatorului să controleze mai bine situațiile în care zilele la care subiecții studiului încep studiul variază sau în care unii subiecți din studiu au încetat să fie sub observare pe parcursul derulării studiului din cauza decesului, pierderii contactului sau altor motive.

Excluderi după selecția aleatorie. Ca regulă generală, toți pacienții care sunt selectați aleatoriu trebuie analizați. Mai mult, pacienții trebuie analizați ca parte a grupului de tratament la care au fost alocați inițial. Trebuie să fie depus orice efort pentru a determina rezultatul pentru toți subiecții studiului selectați aleatoriu. Excluderile după selecția aleatorie (de exemplu retrageri, pierderi și deviații) pot influența compararea tratamentelor selectate aleatoriu și, prin urmare, necesită să fie cercetate cu atenție. Modurile neadecvate de abordare a controlului și analizei

acestor pacienți pot duce la erori subtile, bine ascunse și grave în proiectarea cercetării și în rezultate.

Cercetătorii au definit neeligibilitatea ca un motiv declarat de excludere după selecția aleatorie, când în final se descoperă că subiectul de studiu nu a satisfăcut criteriile de includere. Deciziile de a retrage subiecții în aceste condiții, probabil, vor influența totuși rezultatele. De exemplu, clinicienii, care preferă un anumit tratament pentru un anumit pacient, pot retrage pacientul dacă acesta a fost repartizat aleatoriu unui grup *greșit*. Un alt exemplu, pacientul al cărui stare de sănătate continuă să se deterioreze pe parcursul tratamentului stabilit, probabil că va atrage mai multă atenție și, prin urmare, va fi încadrat, probabil, în categoria de neeligibili. Abordarea cea mai bună a acestei probleme constă în a nu permite excluderi după selecția aleatorie în cazul sesizării în final a neeligibilității pacientului.

O excepție este atunci când diagnosticul diferențial al criteriilor de eligibilitate este dificil. Cercetătorii ar putea dezvolta procedura astfel încât:

1. aceeași informație să fie colectată de la fiecare pacient în momentul selecției aleatorii;
2. informația să fie revizuită într-un birou central;
3. clinicianul să nu cunoască tratamentul alocat pacientului. Pacienții care nu satisfac criteriile de eligibilitate ar putea fi reținuți.

Rezultatul pretratament, dar postselecție aleatorie, se încadrează în categoria de rezultate (ex. decesul) care au loc după selecția aleatorie dar înainte de începerea tratamentului, înainte de finalizarea tratamentului sau înainte ca tratamentul, teoretic, să producă un efect. Deciziile de a retrage subiecții studiului diagnosticați cu rezultate după selecția aleatorie, dar înainte de tratament introduc de asemenea o eroare. De exemplu, într-un RCT privind efectul unui medicament asupra decesului, cercetătorul a hotărât să retragă ca fiind neanalizabili toți pacienții care au decedat după selecția aleatorie, dar înainte de începerea tratamentului și, de asemenea, toți pacienții care au decedat fără a primi cel puțin șapte zile de tratament. Această regulă este numită regula celor 7 zile odată ce medicamentul, teoretic, nu ar avea

niciun efect pe parcursul a cel puțin șapte zile. Intuitiv, aceasta pare a fi atractiv din moment ce niciunul dintre decese nu a putut fi atribuit tratamentului. Totuși, același argument poate fi utilizat pentru a exclude toate decesele înregistrate pe parcursul întregii perioade de studiu în grupul tratat cu placebo, odată ce niciunul dintre acestea, teoretic, nu are legătura cu tratamentul.

Când astfel de reguli sunt instituite, ca fiind parte a protocolului, înainte de începerea studiului doar impactul selecției aleatorii poate fi redus. Dacă regulile sunt instituite după ce studiul a început acțiunile, aceasta ar putea duce la rezultate eronate și nevalabile. De aceea toți pacienții selectați aleatoriu trebuie analizați. Acest lucru este adevărat în special, deoarece deseori este dificil de stabilit dacă regulile au fost instituite înainte sau după începerea studiului. Planificat sau neplanificat, excluderea rezultatelor neanalizabile nu este acceptabilă în analiza studiilor clinice cu selecție aleatorie (Meier, 1981).

Când subiecții studiului sunt urmăriți uneori, ei încetează de a mai fi implicați în studiu din diferite motive: fie că se mută sau manifestă dezinteres. Studiul trebuie să rețină cât mai mulți subiecți posibili. Eroarea, probabil, apare dacă două tratamente diferă între ele prin disconfortul cauzat, toxicitate, eficacitate sau în oricare alt mod care afectează diferit pierderile. Nu există motive acceptabile pentru pierderea subiecților din studiu.

Deși pierderile pot să nu fie eliminate complet, este necesar de a specifica metode pentru a le minimiza. De exemplu, subiecții, pentru care există probabilitatea că vor fi pierduți, trebuie excluși înainte de selecția aleatorie. Când subiecții studiului nu se întorc, pot fi utilizate proceduri extensive pentru a-i localiza prin apeluri telefonice, scrisori sau vizite special efectuate de asistenții de cercetare. Analiza urmează să ia în considerare ratele diferite ale pierderilor între grupurile de tratament. Dacă pierderile au totuși loc, analiza trebuie să includă rezultatele acestor pacienți până în momentul pierderii.

Unii cercetători propun că dacă un subiect al studiului deviază de la protocolul sau tratamentul alocat el nu trebuie inclus în acel grup de

tratament în analiza finală (sau va fi inclus doar până la momentul devierii). Din nou, intuitiv acest mod de abordare pare a fi atractiv. Cu toate acestea, omiterea subiecților care deviază de la protocol este o eroare gravă odată ce grupul care deviază de la un protocol și grupul care deviază de la celălalt protocol ar putea fi atât de diferite încât compararea tratamentelor subiecților rămași în studiu poate fi profund eronată (Peto și colab., 1976).

Toți subiecții studiului care deviază de la protocol trebuie urmăriți și analizați în cadrul grupului la care aceștia au fost alocați inițial.

Pare dificil de a rezolva problemele legate de excluderi, retrageri, pierderi și deviații de la protocol din cauza multiplelor opțiuni care par logice, etice și cu conținut medical. Totuși, cu puține excepții, toți subiecții selectați aleatoriu urmează a fi analizați, analiza fiind făcută în grupul în care aceștia au fost selectați aleatoriu. În cazul în care această regulă nu se respectă, poate fi introdusă o eroare.

Controlul confuziei în analiză

Datorită particularităților de proiectare, confuzia, probabil, nu va apărea într-un RCT, în special dacă acesta a fost bine conceput și atent executat. În general, repartizarea aleatorie a subiecților de studiu la grupurile de tratament echilibrează eficace potențialele variabile de confuzie, distribuind egal variabilele măsurate și nemăsurate între ambele grupuri. Deși confuzia ar putea rezulta din distribuirea diferită care s-a efectuat aleatoriu, posibilitatea de apariție a ei este mică. Dacă cercetătorul suspectează că asocierea dintre tratament și rezultat este confundată de a treia variabilă, pot fi utilizate metodologiile statistice standard pentru a verifica și a ajusta pentru confuzie.

Modificarea efectului

Fiecare subiect care intră în studiul clinic aduce un set de caracteristici personale (vârsta, naționalitatea etc.) care pot avea legătură cu răspunsul lui la tratament. Deseori este edificator să se compare eficacitatea tratamentelor pe subgrupe de subiecți de studiu oricând apare un motiv de a suspecta că reacția la tratament ar putea fi diferită între aceste subgrupe.

8.7. AVANTAJELE ȘI DEZAVANTAJELE STUDIILOR CLINICE RANDOMIZATE

Studiile clinice au mai multe avantaje decât dezavantaje:

- În primul rând, selecția aleatorie este unica metodă eficientă cunoscută pentru a controla eroarea de selecție.
- Selecția aleatorie va echilibra, probabil, potențialele variabile de confuzie.
- Un SCR permite standardizarea criteriilor de eligibilitate, expunerile și evaluările rezultatelor.
- Un SCR este eficient din punct de vedere statistic, deoarece se studiază un număr egal de expuși și neexpuși.
- Un SCR este eficient din punct de vedere statistic, deoarece nu se pierde puterea statistică, dacă și când se controlează confuzia în analiză.
- Un SCR este atractiv teoretic, deoarece multe metode statistice se bazează pe presupunerea că subiecții sunt alocați sau selecționați aleatoriu.
- Un SCR are grupuri de comparare simultane: orice intervenție exterioară este puțin probabil că va influența rezultatele, deoarece aceasta va afecta ambele grupuri în aceeași măsură.

Dezavantajele includ următoarele:

- Proiectarea și realizarea SCR pot fi complexe și costisitoare.
- SCR pot fi supuse unei lipse de reprezentativitate: pacienții care se oferă voluntar se pot deosebi substanțial de populația generală și de populația studiată.
- Un SCR poate fi deschis provocărilor: este etic de a nu acorda tratamentul unei grupe?
- Uneori SCR nu sunt practice.

Sub aspect științific, SCR cu metoda „orb” și cu puterea și volumul adecvat al eșantionului reprezintă modelul ideal de studiu. Cu toate că SCR este, conceptual, un model mai dificil decât un studiu de cohortă,

probabil, este mai ușor de a-l efectua corect. În alte modele de studii epidemiologice, eroarea de selecție și confuzia pot fi dificil de controlat. În general, într-un SCR este suficientă analiză simplă, erorile de selecție și confuzia fiind controlate adecvat. De aceea, complexitatea crescută în proiectarea și implementarea unui SCR (inclusiv procesul de selecție aleatorie, metoda „orb” și necesitatea unui volum adecvat al eșantionului) este mai mult decât compensată de ușurința analizei și de potențialul de obținere a unor rezultate cu validitate mai mare.

Partea a II-a

METODE DE STUDIU

ÎN DEMOGRAFIE ȘI MORBIDITATE

CAPITOLUL 9

UTILIZAREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ȘI METODELOR EPIDEMIOLOGICE BAZATE PE DATE DEMOGRAFICE

9.1. ASPECTE GENERALE

Demografia este un termen care provine de la grecescul „demos” – popor și „grafos,” – a descrie.

Demografia definește știința care se ocupă cu studiul populației umane și care se caracterizează printr-un sistem de indicatori.

Obiectul de studiu în demografie este populația, care poate fi studiată sub diferite aspecte: medical, social, economic, politic, juridic etc.

Relația medic – demografie

Informațiile din domeniul demografiei sunt necesare diverselor categorii de persoane care activează în instituțiile medicale și decidenților din sistem, la nivel central.

Relația medic / medicină-sistem de sănătate / demografie poate fi privită din 2 puncte de vedere:

- a) medicul /sistem de sănătate este furnizorul de informații pentru sistemul statistic populațional – documentele care stau la baza sistemului statistic populațional sunt completate de către medic (certificatul medical constatator al născutului viu, al născutului mort și certificatul medical constatator al decesului);
- b) medicul /sistem de sănătate este beneficiarul informațiilor de ordin demografic.

Medicul practician trebuie să cunoască caracteristicile pacienților săi (sexul, vârsta, ocupația, expunerea la unii factori de risc din mediul de viață și muncă etc.).

Exemple:

- a) obiectul sănătății publice îl constituie studiul stării de sănătate a populației. Din această abordare trebuie făcut diagnosticul stării de sănătate a populației unei țări sau dintr-o colectivitate: marea majoritate a bazei de indicatori ce măsoară diversele aspecte ale stării de sănătate au la numitor populația generală sau diverse subpopulații (subpopulații dintr-un raion, subpopulația de sex feminin sau masculin, subpopulația din mediul urban sau rural, subpopulația de o anumită grupă de vârstă etc.);
- b) alături de latura de descriere a stării de sănătate, apare și latura de intervenție (a serviciilor de sănătate). Numărul și structura populației sunt elemente importante în stabilirea necesarului de vaccinuri, de medici care oferă servicii medicale, planificarea numărului și tipurilor de unități medicale, a numărului de paturi în spitale, în general și pe specialități, de personalul medical cu studii medii sau de personalul auxiliar, de medicamente etc.

9.2. MODALITĂȚI DE CULEGERE A DATELOR ȘI INFORMAȚIILOR ÎN DEMOGRAFIE

Sistemul informațional curent. Acesta deține informații legate de nașteri, decese, căsătorii, divorțuri, plecările și intrările într-un anumit teritoriu. Date suplimentare pot fi obținute asupra puterii de reproducere a populației, respectiv a numărului de avorturi spontane sau la cerere.

Avantaje:

- informațiile sunt accesibile;
- ele curg permanent;
- există serii cronologice care acoperă lungi perioade de timp și care permit evaluarea tendinței fenomenelor;

- sunt ușor de obținut;
- au calitate acceptabilă, fiind culese pe formulare standardizate;
- sunt comparabile între diversele teritorii ale țării.

Dezavantaje:

- cantitatea de informații este limitată;
- uneori informațiile sunt agregate la nivel de raion.

Documentele medicale purtătoare de informații sunt reprezentate de certificatul medical constatator al născutului viu, certificatul medical constatator al născutului mort și certificatul medical constatator al decesului. Pe baza acestora, la oficiile de stare civilă, se completează documentele specifice (actele de stare civilă și buletinele statistice).

Statistica stării civile furnizează date referitoare la principalele evenimente demografice: nașteri, decese, căsătorii, divorțuri.

Documentele medicale purtătoare sunt constituite de actele de stare civilă (certificat de naștere, deces, căsătorie, divorț), care se completează, cu excepția divorțului, în momentul producerii evenimentului, și buletinele statistice demografice.

9.3. CONCEPTELE FUNDAMENTALE ALE DEMOGRAFIEI

Evenimentul demografic: un caz individual purtător al unei informații cu caracter demografic.

Fenomenul demografic: frecvența apariției unor evenimente demografice într-o populație și o perioadă de timp.

Exemple:

Evenimentul	Fenomenul
Născutul viu	Natalitatea
Născutul mort	Mortinatalitatea
Decesul	Mortalitatea
Căsătoria	Nupțialitatea
Divorțul	Divorțialitatea

Măsurarea nivelului fenomenelor se face cu ajutorul unei **rate**.

Formula generală:

$$\text{Rata} = \frac{\text{Nr. evenimentelor demografice}}{p} \times 1000$$

unde:

\bar{P} = populația medie (populația la 1 iulie sau la mijlocul perioadei de studiu)

Risc – probabilitate ca o persoană dintr-o populație sau subpopulație să sufere un anumit eveniment.

Exemplu:

- probabilitatea (riscul) de deces
- probabilitatea (riscul) de a naște la termen

Formula generală de calcul:

$$\frac{\text{Nr. evenimente}}{\text{Populația la începutul intervalului}} \\ (\text{Populația la începutul studiului})$$

Expus la risc (populație la risc) – persoană dintr-o populație (subpopulație) expusă la un anumit risc (numitorul) fracției anterioare.

Exemplul 1. Totalitatea gravidelor în luna 1, dacă se dorește să se calculeze probabilitatea de a naște la termen

$$\frac{\text{Nașteri la termen}}{\text{Gravide urmărite în luna 1}}$$

Exemplul 2. Populația la 1 ianuarie anul „X”, dacă se dorește să se calculeze riscul de deces în anul „X”

$$\frac{\text{Decese în anul „X”}}{\text{Populația la 1 ianuarie anul „X”}}$$

Cohortă – totalitatea persoanelor care suferă același eveniment în aceeași perioadă de timp.

Exemple: totalitatea persoanelor care se căsătoresc într-un an calendaristic; totalitatea persoanelor cărora li se stabilește diagnosticul de boală „X” în anul „Y” etc.

Generația este un caz particular al coortei. Ea este definită ca fiind totalitatea persoanelor născute într-un an calendaristic.

9.4. MĂSURAREA FENOMENELOR DEMOGRAFICE

Numărul absolut – se referă la consemnarea numărului diverselor evenimente demografice. De exemplu: numărul de nașteri, decese, divorțuri, căsătorii înregistrate într-o localitate și într-o perioadă de timp (de obicei, un an calendaristic).

Numerele absolute sunt utile în activitățile de planificare sanitară (planificarea numărului de paturi în secțiile de pediatrie, obstetrică-ginecologie, planificarea necesarului de medicamente sau de vaccinuri). Ele însă nu pot furniza informații asupra intensității, frecvenței fenomenului.

Numărul absolut de evenimente este dependent de mărimea populației de referință.

Structura evenimentelor demografice

Fiecare eveniment demografic are anumite caracteristici. De exemplu, pentru născutul viu, caracteristicile pot fi: masa la naștere, sexul, lungimea la naștere, rangul, mediul de rezidență, locul nașterii etc. Pentru deces, caracteristicile pot fi: sexul, vârsta, cauza decesului, religia decedatului, starea civilă a decedatului etc.

Structura poate fi evaluată prin 2 tipuri de măsurători:

a) exprimare prin %

$$\frac{\text{Nr. evenimentelor cu o caracteristică}}{\text{Numărul total de evenimente}} \times 100$$

Exemplu :

În anul „X”, în localitatea „Y” s-au produs 53 de decese: 26 – prin boli cardiovasculare, 8 – prin tumori, 7 – prin boli ale aparatului respirator, 6 – prin accidente, 5 – prin boli ale aparatului digestiv, 1 – prin alte cauze.

Tabelul 9.1.

Structura deceselor după cauze în localitatea N, a.B (abs.,%)

Nr. crt.	Cauza	Nr. abs.	%
1	Boli ale aparatului cardiovascular	26	49,06
2	Tumori	8	15,09
3	Boli ale aparatului respirator	7	13,21
4	Accidente	6	11,32
5	Boli ale aparatului digestiv	5	9,43
6	Alte	1	1,89
	TOTAL	53	100,00

Procentul deceselor prin bolile aparatului cardiovascular în raport cu totalul deceselor este egal cu:

$$\frac{26}{53} \times 100 = 49,06\%$$

b) exprimare prin proporții

Reluând exemplul anterior:

Proporția deceselor datorate bolilor aparatului cardiovascular

$$\frac{26}{53} = 0,4906$$

Ratele: modalități de măsurare a frecvenței intensității de apariție a unui eveniment demografic într-o populație și într-o perioadă de timp

$$\frac{\text{Nr. evenimentelor}}{P} \times 1000$$

Clasificarea ratelor:

- Globale (se referă la o populație generală)
- Specifice (se referă la subpopulație)

Termenul „specific” se poate referi la o subpopulație în care apar evenimentele demografice (cantitățile care se găsesc la numărător și numi-

tor se referă la subpopulație) sau numai la numărătorul fracției (evenimentele demografice au o anumită caracteristică).

Criteriile clasice de identificare pot fi sexul (rata specifică pentru sex F/M), mediul de reședință (rata specifică pentru mediu R/U).

Caracteristica cea mai importantă a evenimentelor demografice, care poate identifica subpopulații la numărător, este cauza de deces.

Exemple de rate specifice:

Cazul 1 – „specificitatea” decurge din subpopulația în care apar evenimentele

Exemplu

Rata de natalitate specifică pe medii

$$\frac{\text{Nr. născuți vii de la mamă cu domiciliul în mediul U/R}}{\text{Populația în mediul U/R}} \times 1000$$

Cazul 2 – „specificitatea” decurge din îndeplinirea unei caracteristici de către evenimentele demografice.

Exemplu

Rata de mortalitate specifică prin bolile aparatului cardiovascular

$$\frac{\text{Nr. deceselor prin bolile aparatului cardiovascular}}{\bar{P}} \times 100000$$

Un alt criteriu de clasificare a ratelor

Ratele pot fi:

- brute
- standardizate

Ratele brute măsoară intensitatea reală a unui fenomen.

- Nivelul unui fenomen poate fi influențat de anumite caracteristici structurale ale populației în care se produc evenimentele (de ex. structura pe grupe de vârstă, pe sexe etc.). Înlăturarea influenței structurii populației în generarea nivelului fenomenului se

face utilizând tehnici de standardizare (ajustare) și rezultatul este obținerea unei rate standardizate.

Tabelul 9.2 prezintă sintetic avantajele și dezavantajele diverselor tipuri de rate.

- **Indicele este un raport între 2 rate calculate la 2 momente diferite sau în 2 zone diferite**

$$\frac{\text{Rata pentru momentul „t”}}{\text{Rata pentru momentul „0”}}$$

$$\text{sau}$$

$$\frac{\text{Rata pentru zona „A”}}{\text{Rata pentru zona „B”}}$$

Indicatorul este o caracteristică exprimată numeric a unei categorii socioeconomice. Este o formă generală de exprimare relativă.

Tabelul 9.2.

Avantajele și dezavantajele ratelor

Rata	Avantajele	Dezavantajele
Rata brută	<ul style="list-style-type: none"> - ușor de calculat - utilizare largă pe plan internațional 	<ul style="list-style-type: none"> - diferențele nu pot fi interpretate direct, deoarece sintetizează influența unei multitudini de caracteristici (mediu, sex, vârstă etc.)
Rata specifică pe: <ul style="list-style-type: none"> - sexe - medii - grupe de vârstă - boli - categorii sociale 	<ul style="list-style-type: none"> - se aplică pe subgrupe omogene - sunt mult utilizate în studiile epidemiologice - permit compararea între subgrupe de același tip 	<ul style="list-style-type: none"> - se pierde din vedere „întregul” (totalitatea populației)
Rata standardizată (ajustată)	<ul style="list-style-type: none"> - înlătură raportul diferențelor structurale la determinarea nivelului unui fenomen - comparațiile sunt corecte 	<ul style="list-style-type: none"> - este o rată fictivă utilizată numai în comparații

9.5. STATICA POPULAȚIEI

Statica populației – analizează populația sub raportul numărului, distribuției demografice, structurii după diverse caracteristici demografice (sex, grupă de vârstă, stare civilă etc.) și socioeconomice (ocupație, nivel de instruire etc.).

9.5.1. Numărul populației

Stabilirea cu precizie a numărului de populație poate fi realizată numai prin metoda recensământului, care se efectuează, de regulă, o dată în zece ani.

Definiția recensământului populației – cercetare statistică, de obicei exhaustivă, care are ca scop înregistrarea populației, la un moment dat, sub raportul numărului și al unor caracteristici demo-economice: anul nașterii, starea civilă, categoria socioprofesională, naționalitatea, religia etc.

Recensământul populației este un exemplu tipic de anchetă demografică.

Anchetele demografice. Complexitatea fenomenelor demografice, condiționarea lor multiplă au impus necesitatea organizării unor studii speciale denumite anchete demografice. Anchetele demografice constituie singurele modalități de a obține date referitoare la condiționarea diverselor fenomene demografice, la legătura existentă între variabilele demografice și cele socioeconomice, psihologice, la motivația unui anumit comportament demografic, la opinia individului sau a familiei în problemele de dimensiune și structură a familiei etc.

Anchetele demografice se pot efectua pe colectivități generale, pe eșantioane, colectivități reprezentative din populație sau pe loturi.

Caracteristicile recensământului, enumerate de V. Trebici:

- scopul statistic;
- este inițiat pe baza unor date normative (hotărâri de guvern);
- se referă la un teritoriu bine definit (de obicei, o țară);

- universalitatea (înregistrează absolut toate persoanele care trăiesc în teritoriul stabilit);
- simultaneitatea (toate înregistrările se fac pentru un moment fix – ziua și ora la care se referă înregistrarea, indiferent de momentul concret, real al înregistrării). Datorită volumului mare de muncă, perioada de timp în care se fac înregistrările acoperă 2-3 săptămâni, dar toate se referă la un moment fix. Datorită acestei caracteristici, recensământul este un exemplu tipic de cercetare generală (globală) și de moment (se înregistrează toată populația la un moment dat, fix);
- informațiile se obțin direct de la populație;
- metodologia este unică, standardizată;
- beneficiază de mediatizare;
- există un control al calității datelor;
- ritmicitatea (se repetă periodic).

Clasificarea recensământurilor

Sub aspect clasic, sunt 2 criterii de clasificare a recensământurilor:

- a) gradul de cuprindere a populației
 - recensământuri generale – cuprinde întreagă populație
 - recensământuri parțiale – cuprinde numai o subpopulație
- b) modul de culegere a datelor
 - autoînregistrarea
 - culegerea informațiilor prin interviu

Deosebim diferite tipuri ale numărului de populație în baza recensământurilor.

- **Numărul înregistrat** – în baza recensământurilor.
- **Numărul estimat sau calculat** – în anii care urmează unui recensământ, *numărul populației se calculează* pornind de la cifra exactă a populației stabilită la recensământ la care se adaugă nașcuții vii și se scad decedații. Această metodă de calcul este valabilă în ipoteza în care migrația este considerată nulă.

Între două recensământuri, numărul populației poate fi estimat prin metoda interpolării.

Principiul **metodei interpolării** constă în calcularea sporului mediu anual al populației între cele două recensământuri și adăugarea acestuia de atâtea ori câți ani au trecut din momentul primului recensământ și până în anul de studiu.

Această metoda de calcul pornește de la ipoteza că în decursul întregii perioade scurse între cele două recensământuri populația a cunoscut un ritm de creștere constant, fără oscilații mari de la un an la altul.

- În afară de numărul populației înregistrat la recensământ și cel calculat sau estimat, în sănătatea publică se mai utilizează și **numărul proiectat** al populației. Proiecția populației presupune utilizarea unui tehnici deosebit de complexe, chiar modelarea matematică pentru estimarea evoluției viitoare a populației sub raportul ei numeric.

În calculul diversilor indicatori folosiți în studiul dinamicii populației se utilizează noțiunea de „**populație medie**” sau „**numărul mediu al populației pentru perioada dată**”.

Numărul mediu al populației pentru o perioadă dată se poate calcula prin mai multe metode:

- **media aritmetică simplă**

$$\bar{P} = \frac{P_x + P_{x+1}}{2}$$

unde:

\bar{P} = populația medie

P_x = populația la începutul intervalului

P_{x+1} = populația la sfârșitul intervalului

- **media geometrică**

$$P = \sqrt{P_x \times P_{x+1}}$$

Există și alte metode de calcul, dar mult mai complexe.

Biroul Național de Statistică informează despre modalitatea estimării numărului populației după recensământul populației din 2004.

În perioada dintre ultimele două recensământuri (1989 și 2004), populația Republicii Moldova a scăzut cu circa 350 mii de persoane, inclusiv persoanele declarate plecate în străinătate mai mult de 1 an.

De regulă, practica internațională de efectuare a recensământurilor demonstrează, că nu toată populația este recenziată din diferite motive. Conform recomandărilor internaționale, după recensământul populației este necesar de a efectua o cercetare pentru aprecierea plenitudinii datelor obținute. Deoarece în Republica Moldova o asemenea cercetare nu a fost efectuată, secția statistică demografică a întreprins unele măsuri de precizare a datelor:

- La solicitarea primarilor comunelor (satelor) au fost efectuate controale de verificare a numărului populației în unele localități.
- Numărul populației municipiilor și orașelor a fost precizat în baza registrului de Stat al Populației și al registrelor de evidență ale medicilor de familie.

În urma acestui lucru a fost estimat numărul populației stabile la 01.01.2007 – 3581,1 mii.

În același timp, începând cu anul 1990, se observă creșterea fluxurilor migraționale neregulate care au condus la evidența incompletă a numărului emigranților. De aceea numărul populației prezente a fost calculat în baza recensământului populației din 2004.

La recensământul populației din 1989, când migrația externă era limitată, diferența dintre numărul populației stabile și numărul populației prezente a fost nesemnificativă și nu influența asupra calculului indicatorilor social-demografici. Ultimul recensământ al populației a înregistrat un decalaj mare între numărul populației stabile și prezente.

În legătură cu aceasta, BNS va continua calculul numărului populației pentru două categorii. Această decizie a fost coordonată cu experții internaționali în cadrul Conferinței Statisticienilor Europeni din Edinburgh (Scoția).

Biroul Național de Statistică recomandă de a utiliza cele două categorii pentru calcularea diferitor indicatori.

În tabelul 9.3 este prezentat numărul populației în Republica Moldova în perioada anilor 1999-2005.

Tabelul 9.3.

**Numărul populației în Republica Moldova în perioada anilor
(în mii) (fără raioanele de Est ale RM)**

2006	2007	2008	2009	2010	2011
3589,9	3581,1	3572,7	3567,5	3563,7	3560,4

9.5.2. Densitatea populației

Densitatea populației se exprimă prin frecvența populației (P) pe unitatea de suprafață (K) și este egală cu:

$$D = \frac{P}{S}$$

unde:

D = densitatea populației

P = populația

S = suprafața exprimată în km²

Tabelul 9.4.

Nivelul densității populației în diverse țări

Nr.	Țara	Loc./km ²	Nr.	Țara	Loc./km ²
1	Bangladesh	964,78	27	Gambia	136,71
2	Republica Coreea	483,46	28	Nigeria	139,42
3	Olanda	468,95	29	China	135,30
4	Puerto Rico (SUA)	437,08	30	Cehia	132,93
5	Liban	349,76	31	R. Moldova	132,77
6	India	341,05	32	Albania	127,40
7	Belgia	338,79	33	Polonia	126,93
8	Japonia	337,70	34	Danemarca	125,88
9	Sri Lanca	297,17	35	Indonezia	123,07

Nr.	Țara	Loc./km ²	Nr.	Țara	Loc./km ²
10	El Galuador	295,49	36	Thailand	119,76
11	Rwand	289,77	37	Armenia	117,76
12	Israel	287,38	38	Uganda	116,76
13	Filipine	272,19	39	Guatemala	116,56
14	Haiti	249,20	40	Slovenia	110,82
15	Marea Britanie	246,20	41	Kuwait	110,75
16	Jamaica	244,94	42	Malawi	110,39
17	Germania	237,09	43	Ungaria	109,80
18	Burundi	236,09	44	Portugalia	109,28
19	Italia	196,02	45	Franța	108,74
20	Elveția	182,61	46	Iugoslavia	104,39
21	Pakistan	181,78	47	Cuba	100,91
22	Nepal	180,57	48	Austria	98,28
23	R.P.D. Coreeană	180,11	49	România	97,30
24	Republica Dominicană	174,50	50	Slovenia	95,18
25	Elveția	182,61	51	Togo	92,28
26	Luxemburg	169,14	52	Azerbaidjan	89,99

Inversul densității populației poartă numele de **indice de arealitate**.

$$\text{Indicele de arealitate} = \frac{S}{P}$$

În mod curent, în cazul **indicalui de arealitate** suprafața se exprimă în hectare.

Pentru a obține o imagine a impactului populației asupra resurselor agricole și economice, se calculează **indicele de densitate fiziologică**, ca un raport între numărul de locuitori și suprafața cultivată, și **indicele de densitate agricolă**, ca un raport între numărul de locuitori încadrați în agricultură și suprafața cultivată.

$$\text{Indicele de densitate fiziologică} = \frac{P}{\text{suprafața cultivabilă}}$$

$$\text{Indicele de densitate agricolă} = \frac{P \text{ în agricultură}}{\text{suprafața cultivabilă}}$$

9.5.3. Structura populației după mediul de reședință

Repartiția teritorială a populației – studiază răspândirea populației pe un teritoriu dat, în mod obișnuit aceasta se suprapune pe unitățile administrativ-teritoriale.

Repartiția teritorială a populației se studiază cu ajutorul următorilor indici:

- **ponderea populației** cu domiciliul stabilit în mediul **rural** sau **urban**
- **distribuția** populației în funcție de **tipul și mărimea localităților**
- **indici de densitate**

Ponderea populației cu domiciliul stabilit în mediul U/R se calculează astfel:

$$\%U = \frac{P_u}{P} \times 100 \quad \%R = \frac{P_r}{P} \times 100$$

unde:

P = populația totală

P_u = populația care locuiește în mediul urban

P_r = populația care locuiește în mediul rural

În *tabelul 9.5* este prezentată structura populației Republicii Moldova după mediul de reședință, în perioada anilor 2006-2011.

Tabelul 9.5.

Numărul și structura populației Republicii Moldova în funcție de mediul de reședință I, anii 2006-2011 (abs.,%)

		2006	2007	2008	2009	2010	2011
1	Toată populația (abs. în mii)	3589,9	3581,1	3572,7	3567,5	3563,7	3560,4
2	- / - %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	Populația urbană (abs. în mii)	1469,8	1478,0	476,1	1476,1	1476,7	1481,7
4	- / - %	40,9	41,3	41,3	41,4	41,4	41,6
5	Populația rurală (abs. în mii)	2120,1	2103,1	2096,6	2091,4	2087,0	2078,7
6	- / - %	59,1	58,7	58,7	58,6	58,6	58,4

9.5.4. Structura populației pe sexe

Analiza structurii populației pe sexe se justifică, pe de o parte, prin particularitățile biologice, de reactivitate în caz și față de îmbolnăvire, sociale și culturale, pe care le au indivizii celor două sexe, și, pe de altă parte, prin funcțiile și rolurile pe care le au în familie și societate. Ea este descrisă cu ajutorul unor indici simpli.

Ponderea populației feminine sau masculine:

$$PF(M) = \frac{PF(M)}{P} \times 100$$

unde:

PF = nr.loc. de sex feminin

PM = nr.loc. de sex masculin

P = populația totală

Tabelul 9.6.

Numărul și structura populației Republicii Moldova pe sexe, anii 2006-2011 (abs.,%)

		2006	2007	2008	2009	2010	2011
1	Toată populația (abs. în mii)	3589,9	3581,1	3572,7	3567,5	3563,7	3560,4
2	- / - %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	Bărbați (abs. în mii)	1719,4	1721,0	1717,5	1714,9	1713,5	1712,1
4	- / - %	47,9	48,1	48,1	48,1	48,1	48,1
5	Femei (abs. în mii)	1870,6	1860,1	1855,2	1852,6	1850,2	1848,3
6	- / - %	52,1	51,9	51,9	51,9	51,9	51,9

Indicele de masculinitate (I. M.) definește numărul de persoane de sex masculin, care revin la 100 sau 1000 de persoane de sex feminin.

$$IM = \frac{P_M}{P_F} \times 100 \text{ sau } 1000$$

Într-o populație dată, în timp, indicele de masculinitate are o anumită stabilitate.

Indicele de feminitate (I. F.) este o imagine în oglindă a indicelui de masculinitate; el se calculează în special pentru nașcuții vii:

$$IF = \frac{P_f}{P_m} \times 100 \text{ sau } 1000$$

Valoarea indicelui de feminitate se utilizează în proiecțiile demografice.

Excedentul femeilor se determină după formula:

$$EF = \frac{PF - PM}{P} \times 100$$

9.5.5. Structura populației pe grupe de vârstă

Dintre aspectele staticii populației, structura acesteia pe grupe de vârstă este elementul esențial.

În analiza structurii populației pe grupe de vârstă trebuie să se țină cont, pe de o parte, de „**efectul de vârstă**” și, pe de altă parte, de „**efectul de generație**”.

Fenomenele de fertilitate și mortalitate cunosc o mare variabilitate în funcție de vârstă – „efectul de vârstă”. Generațiile își au și ele propria istorie – unele generații sunt afectate de războaie, altele de calamități naturale etc. – „efect de generație”.

În analiza populației se pot utiliza grupele de vârstă cincinale (0-4; 5-9; 10-14;80-84; 85 și peste), decenale (0-9; 10-19;80 și peste) sau grupele mari de vârstă (copii 1-14 ani; adulți 19-59 de ani și vârstnici 60 de ani și peste). Datorită prelungirii procesului de școlarizare și a creșterii speranței de viață la naștere, azi se folosesc tot mai mult grupele de vârstă 0-19 ani – copii, 20-64 de ani – adulți și 65 de ani și peste – vârstnici.

Grafic, structura populației pe grupe de vârstă se reprezintă sub forma piramidei vârstelor. Piramida vârstelor poate fi construită pe ani de vârstă sau pe grupe cincinale sau decenale de vârstă.

În piramidă, populațiile sunt reprezentate prin suprafețele unor dreptunghiuri care au ca laturi:

- pe axa ordonatelor – mărimea intervalului de vârstă utilizat (1, 5, 10 ani)

- pe axa absciselor – numărul observat al populației (când intervalul de vârstă este 1 an) sau numărul mediu al populației pentru intervalul luat în studiu (5 sau 10 ani) (tabelul 9.6).

Tabelul 9.7.

**Structura populației pe vârstă și sexe
căt-re 1 ianuarie, anii 2005 și 2010 (abs,%)**

	Total				Bărbați				Femei			
	2010		2005		2010		2005		2010		2005	
	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%	abs	%
Popu- lația totală	3560430	100,0	3589936	100,0	1712106	100,0	1719368	100,0	1848324	100,0	1870568	100,0
0-4	192835	5,4	181669	5,1	99489	5,8	93772	5,5	93346	5,1	87897	4,7
5-9	184731	5,2	203408	5,7	95179	5,6	104412	6,1	89552	4,8	98996	5,3
10-14	207983	5,8	272799	7,6	106477	6,2	139487	8,1	101506	5,5	133312	7,1
15-19	280899	7,9	349138	9,7	142978	8,4	177563	10,3	137921	7,5	171575	9,2
20-24	352445	9,9	349754	9,7	179261	10,4	176624	10,3	173184	9,2	173130	9,3
25-29	325872	9,4	304114	8,5	165603	9,7	153879	8,9	160269	8,7	150235	8,0
30-34	278881	7,8	266897	7,4	140370	8,2	132266	7,7	138511	7,5	134631	7,2
35-39	243281	6,8	216458	6,0	120001	7,0	106361	6,2	123280	6,7	110097	5,9
40-44	225578	6,3	252139	7,0	109426	6,4	119199	6,9	116152	6,3	132940	7,1
45-49	253172	7,1	285000	7,9	120188	7,0	133877	7,8	132984	7,2	151123	8,1
50-54	271360	7,6	246984	6,9	126191	7,4	114415	6,7	145169	7,9	132569	7,1
55-59	231129	6,5	186343	5,2	104706	6,1	84245	4,9	126423	6,8	102098	5,5
60-64	156930	4,4	122126	3,4	69176	4,0	51661	3,0	87754	4,7	70465	3,8
65-69	110158	3,1	127296	3,5	45986	2,7	51321	3,0	64172	3,5	75975	4,1
70-74	101180	2,8	98769	2,8	38289	2,2	38084	2,2	62891	3,4	60685	3,2
75-79	71852	2,0	73121	2,0	25983	1,5	25793	1,5	45869	2,5	47328	2,5
80-84	46367	1,3	38336	1,1	14995	0,9	11856	0,7	31372	1,7	26480	1,4
85>	25777	0,7	15585	0,4	7808	0,5	4553	0,3	17969	1,0	11032	0,6

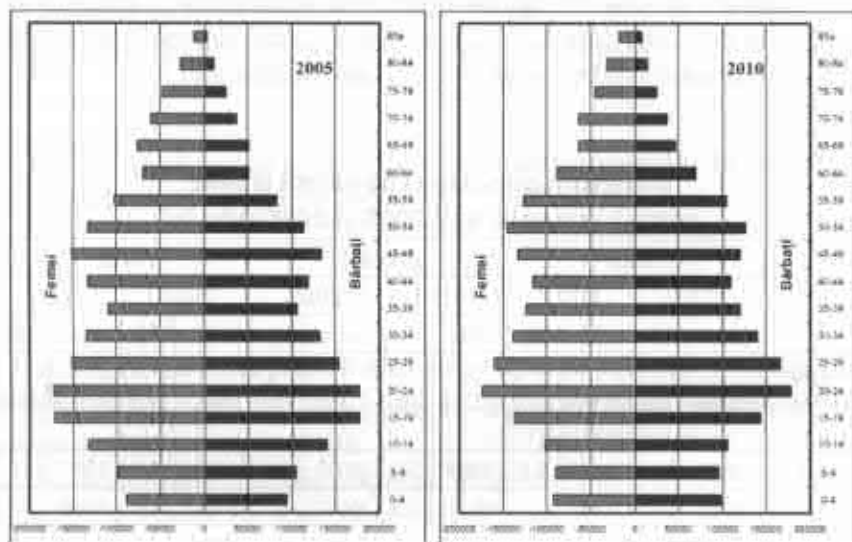


Fig. 9.1. Structura populației pe vârstă și sexe către 1 ianuarie, anii 2005 și 2010 (%).

Suprafața dreptunghiului este proporțională cu numărul de locuitori. Clasic, în partea stângă a piramidei se reprezintă populația de sex masculin, iar în partea dreaptă – cea de sex feminin.

În alegerea scărilor utilizate pe abscise și ordonată trebuie să se țină cont de recomandarea ca baza piramidei să fie egală cu 1/3 din înălțimea ei. În reprezentarea structurii populației pe grupe de vârstă prin piramida vârstelor, de obicei, populația inițială se reduce la 10000 sau 100000. Această reducere se face prin aplicarea regulii de trei simple.

Numărul redus la fiecare an de vârstă se obține astfel:

$$\frac{\text{Nr. locuitori de o anumită vârstă și sex}}{\text{Nr. total locuitori}} \times 100000$$

Numărul redus de locuitori astfel obținut va determina lungimea dreptunghiului corespunzător, iar lățimea va fi egală cu intervalul de vârstă.

Analiza formei piramidei vârstelor permite identificarea unor particularități ale populației respective.

Clasic se descriu 4 tipuri ale piramidei vârstelor:

- piramida în formă de „**accent**” (triunghi) cu baza largă și un vârf ascuțit, caracteristică pentru populațiile tinere;
- piramida în formă de „**stog**”, caracteristică pentru populația cu o fertilitate ridicată și un proces de îmbătrânire medie;
- piramida în formă de „**urna**”, specifică pentru populația cu fertilitate scăzută și cu un proces de îmbătrânire accentuat;
- piramida în formă de „**treflă**”, reflectă o populație îmbătrânită care cunoaște în ultima perioadă o puternică întinerire ca urmare a creșterii fertilității.

Așadar, în funcție de vârstă, deosebim trei tipuri de populație:

- progresiv
- stabil
- regresiv.

Factorii care influențează forma piramidei: natalitatea, mortalitatea și migrația.

Natalitatea (numărul de născuți vii) determină baza piramidei vârstelor; ea furnizează și materialul asupra căruia își vor exercita acțiunea celelalte două fenomene demografice cu influență asupra structurii populației pe grupe de vârstă și sexe: mortalitatea și migrația.

Pentru a evidenția impactul fertilității și al mortalității asupra structurii pe grupe de vârstă a populației, pot fi utilizate două metode:

- dacă ratele de **fertilitate** și **mortalitate** rămân **constante** pe o durată îndelungată de timp, rezultă o populație cu o structură pe grupe de vârstă constantă, denumită „**populație stabilă**”. Pentru a evidenția influența acestor indici asupra structurii pe grupe de vârstă a populației se compară modele ale populației stabile obținute prin utilizarea de diferite nivele ale fertilității și/sau mortalității.
- a doua metodă constă din utilizarea „**metodei componentelor**”, a tehnicii de proiecție a populației. Numărul probabil al populației este stabilit în condițiile utilizării unor nivele variate în timp

ale indicilor de fertilitate și mortalitate. Proiecțiile populației sunt utile, deoarece ele evidențiază modul în care reacționează o populație, căreia i se atribuie, pentru o perioadă dată de timp, nivele ipotetice ale fertilității și mortalității.

Ambele metode pot fi utilizate, ținând sau nu cont de migrație.

Influența scăderii mortalității asupra structurii pe grupe de vârstă a populației depinde de modelul de evoluție a indicilor de supraviețuire la diferite grupe de vârstă.

Dacă probabilitățile de supraviețuire cresc în special pentru grupele de vârstă înaintată, proporția vârstnicilor în populație se majorează, iar dacă supraviețuirea se mărește la copii și la tineri, crește proporția acestora în populație.

Tipul regresiv al populației conduce la îmbătrânirea populației.

Conform scării lui Bojo-Gamier, îmbătrânirea populației este atunci, când numărul de persoane în vârstă de 60 de ani și peste la 100 de locuitori constituie 12,0% și mai mult.

9.5.6. Structura populației în funcție de starea civilă

Conform prevederilor legislației din țara noastră, omul poate fi: necăsătorit (ă), căsătorit (ă), văduv (ă), divorțat (ă). Uneori se adaugă uniunea consensuală. Noțiunea de stare civilă se utilizează numai după vârsta de 15 ani, limita inferioară de vârstă la care este permisă căsătoria.

Pentru studierea structurii populației în funcție de starea civilă se recomandă utilizarea mai multor indici:

Structura populației în funcție de starea civilă

$$\text{Procentul persoanelor căsătorite} = \frac{\text{Nr. persoanelor căsătorite}}{\text{P 15 ani și peste}} \times 100000$$

La fel, se calculează ponderea populației necăsătorite, văduve și divorțate în raport cu populația de 15 ani și peste.

Pentru a evidenția particularitățile repartiției populației în funcție de starea civilă, la cele două sexe și la diversele grupe de vârstă, se poate calcula structura populației în funcție de caracteristica analizată, pentru cele două sexe și în cadrul fiecărei grupe de vârstă.

9.5.7. Repartiția populației în funcție de participarea la viața economică

În orice țară, populația luată în totalitate este consumatoarea bunurilor materiale, dar numai o parte din ea participă direct la producerea bunurilor și serviciilor consumate.

Populația activă sau **economic activă** este constituită din totalitatea persoanelor care exercită o profesiune, la care, acolo unde este cazul, se adaugă persoane aflate în șomaj. În cadrul populației active nu sunt incluși elevi, studenți și femeile care prestează activitate numai în familie.

Populația ocupată constituie persoanele care au o ocupație. Ea este egală cu populația activă minus șomerii. Partea din populație care nu exercită nicio activitate, alcătuită de obicei din copii și vârstnici, constituie **populația inactivă**.

Definițiile prezentate sunt preluate din documentele ONU. Pe plan internațional, cu toate încercările făcute, se mai mențin încă diferențe în ceea ce privește conținutul diverselor categorii de populație enunțate mai sus.

Repartiția populației în funcție de participarea ei la viața economică se apreciază cu ajutorul unor indici:

Indicele de activitate (IA)

$$IA = \frac{P \text{ activă}}{P} \times 100$$

Indicii de activitate specifică pe sexe (indicele de activitate masculină, feminină – IAM/F)

$$IAM = \frac{P \text{ masculina activă}}{P \text{ masculină}} \times 100$$

$$IAF = \frac{P \text{ feminină activă}}{P \text{ feminină}} \times 100$$

Indicele de activitate specifică pe grupe de vârstă (IA vârstă)

$$IA \text{ vârstă} = \frac{P \text{ activă de o anumită vârstă}}{P \text{ din grupa de vârstă respectivă}} \times 100$$

Curba de activitate este reprezentarea grafică a indicilor de activitate specifică pe grupe de vârstă.

Tabelul 9.8.

**Numărul populației în vârstă aptă de muncă (16-56/61)
în Republica Moldova (la 1 ianuarie, anul corespunzător,
fără raioanele de Est ale Republicii Moldova)**

		2006	2007	2008	2009	2010	2011
1	Populația în vârstă aptă de muncă (abs. în mii)	2362,7	2342,9	2355,5	2364,6	2371,3	2374,8
2	- / - %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	Populația urbană în vârstă aptă de muncă (abs. în mii)	1029,5	1041,6	1043,5	1043,9	1042,9	1042,8
4	- / - %	43,6	44,5	44,3	44,1	44,0	43,9
5	Populația rurală în vârstă aptă de muncă (abs. în mii)	1333,2	1301,3	1312,0	1320,7	1328,4	1332,0
6	- / - %	56,4	55,5	55,7	55,9	56,0	56,1
7	Barbați în vârstă aptă de muncă (abs. în mii)	1182,6	1185,9	1197,1	1206,4	1214,0	1219,1
8	- / - %	50,1	50,6	50,8	51,0	51,2	51,3
9	Femei în vârstă aptă de muncă (abs. în mii)	1180,1	1157,0	1158,4	1158,2	1157,3	1155,7
10	- / - %	49,9	49,4	49,2	49,0	48,8	48,7

9.5.8. Implicațiile staticii populației

Implicațiile demografice

Fenomenele demografice (mortalitatea, natalitatea, fertilitatea, divorțialitatea, nupțialitatea) sunt puternic influențate de structura pe grupe de vârste și sexe a populației. Nivelul lor variază în funcție de cele două caracteristici.

Creșterea ponderii populației vârstnice (60 de ani și peste) evidențiază îmbătrânirea demografică a populației.

Din punctul de vedere al ponderii populației vârstnice în structura populației totale, se consideră că o populație este „tânără”, dacă ponderea persoanelor de 65 de ani și peste este sub 4 %; este „adultă”, dacă vârstnicii dețin un procent între 4-7%; este „bătrână”, dacă vârstnicii dețin o pondere peste 7%.

Îmbătrânirea populației este un fenomen specific țărilor dezvoltate din punct de vedere economic. Ea este însoțită: de scăderea fertilității, de creșterea mortalității generale, chiar dacă mortalitățile specifice pe grupe de vârstă se mențin în limite constante; de scăderea populației active; de creșterea sarcinilor care îi revin acestora pentru întreținerea unui număr mai mare de locuitori inactivi.

Distribuția populației pe medii intervine și ea în determinarea unui anumit nivel al fenomenelor demografice. Nivelul natalității și al mortalității în populația urbană este mai scăzut decât în cea rurală, pe când nupțialitatea cunoaște o evoluție inversă. Planificarea familială își face loc mai întâi în mediul urban și ulterior în mediul rural.

Implicațiile economice ale staticii populației

Dintre multiplele caracteristici ale staticii populației trei pot fi considerate ca având implicații economice importante:

- densitatea populației în raport cu resursele
- indicele de dependență
- ponderea populației active

Implicațiile staticii populației pentru serviciile de sănătate

Aspectele staticii populației, descrise anterior, își au fiecare unul sau mai multe reflexe asupra stării de sănătate, cu implicații consecutive

asupra serviciilor de sănătate. Acțiunile asupra stării de sănătate pot fi directe, vizibile imediat sau, cel mai adesea, mediate, efectele lor fiind indirecte și mai dificil de sesizat.

Numărul populației nu are un efect direct asupra stării de sănătate, dar o poate influența în cazul existenței unui dezechilibru între acesta și condițiile de mediu și igieno-sanitare existente. Fenomenul este vizibil în cazul creșterii numărului populației într-un teritoriu fără ca acesta să fi fost pregătit pentru a face față numărului mare de locuitori.

Un aspect mai direct al legăturii dintre numărul populației și serviciile de sănătate este unul organizatoric și anume corelarea cu numărul de medici, de cadre medii și auxiliare sanitare, de paturi de spital etc., în funcție de numărul populației care urmează a fi deservită.

Densitatea populației poate avea un efect sanogenetic, dar și patogenetic. O densitate mare a populației permite asigurarea ei cu servicii medicale mai diversificate, o accesibilitate mai mare, distanța de la locuitor la furnizorul de servicii fiind redusă.

În același timp, este permisă și o supraveghere eficientă a condițiilor de igienă, de mediu, alimentare etc.

Pe de altă parte, densitatea mare a populației favorizează extinderea epidemiilor de boli transmisibile, crește pericolul poluării mediului ca o consecință a activităților umane, cu toate efectele asupra stării de sănătate a populației.

Implicațiile caracteristicii „densitatea populației” asupra serviciilor de sănătate sunt multiple:

- amplasarea furnizorilor de servicii de sănătate se poate face în funcție de densitatea populației, astfel încât să se asigure, pe cât este posibil, o distanță cât mai redusă între populație și aceste unități, mărinđ astfel accesibilitatea;
- dotarea serviciilor de sănătate se face în concordanță cu densitatea populației;
- densitatea populației influențează alegerea celei mai adecvate și mai eficiente forme organizatorice;

- în zonele de densitate mare a populației, datorită problemelor deosebite de igienă care apar, este necesară înființarea de unități în măsură să supravegheze condițiile igieno-sanitare și să rezolve problemele care se ivesc.

Structura populației pe diverse caracteristici (grupe de vârstă, sexe, medii, stare civilă, participarea la procesul de producție și activități socio-culturale) are o influență deosebită asupra stării de sănătate. Astfel, structura pe grupe de vârste și sexe este responsabilă în mare măsură de particularitățile morbidității pe sexe și grupe de vârstă. De asemenea, particularitățile biopsiho-fiziologice ale diverselor grupe de vârstă și sexe stabilesc cadrul serviciilor medicale necesare.

Implicațiile structurii pe grupe de vârstă și sexe ale populației asupra serviciilor medicale se pot schematiza astfel:

- normarea personalului medico-sanitar este diferită pentru copii sau populația încadrată în muncă, față de restul populației;
- datarea serviciilor de sănătate variază în funcție de grupele de vârstă deservite;
- anumite grupe de vârstă au prioritate în asistența medicală: copii – 0-1 an, 1-4 ani, populația de vârstă școlară, femeile de vârstă fertilă, populația în vârstă de muncă și încadrată în activitate; rezolvarea priorităților pentru aceste grupe trebuie individualizată prin unități și activități specifice;
- predominanța sexului feminin în anumite ramuri de producție (industria textilă și a confecțiilor, învățământ, ocrotirea sănătății etc.) pentru probleme deosebite prin patologia specifică și pentru asistența medicală la locul de muncă.

Structura populației în medii – în linii generale, mediul urban asigură populației o stare de sănătate mai bună, prin posibilitatea asigurării unor condiții de igienă și de trai superioare celor din rural, cât și o mai bună asigurare cu servicii medicale. Implicațiile pentru starea de sănătate a populației și pentru serviciile de sănătate sunt aceleași ca și cele prezentate la caracteristica densității mari a populației. La acestea se adaugă consecințele legate de atragerea populației din rural în urban,

fenomen care pune probleme complexe de adaptare la noul stil de viață. Se observă și o modificare a comportamentului demografic cu consecințe negative asupra indicatorilor demografici ai reproducerii populației.

Structura populației pe profesii influențează evident starea de sănătate a populației, atât prin posibilitatea apariției bolilor și accidentelor profesionale sau în legătură cu munca, cât și prin patologia specifică diverselor grupe de populație delimitată prin caracteristica profesiei.

Aceste situații au determinat influențarea în mediul industrial a unor servicii medicale proprii, cu caracteristici și sarcini bine conturate, menite să rezolve problemele specifice medico-sanitare și de igienă ale populației încadrate în producție.

9.6. DINAMICA POPULAȚIEI

Populația, sub raportul numărului și structurii ei în funcție de diversele caracteristici demografice și economice, este în permanentă schimbare. Fenomenul este cunoscut sub denumirea de „**dinamica populației**” (figura 9.2).

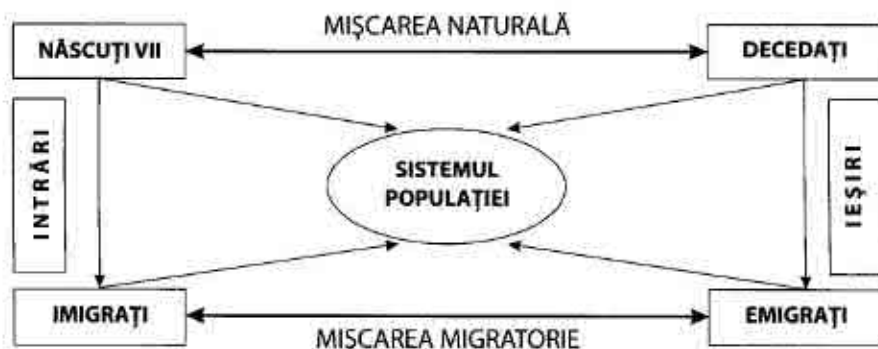


Fig. 9.2. *Dinamica populației: mișcarea naturală și mișcarea migratorie.*

Așadar, în dinamica populației deosebim mișcarea **naturală** (determinată de puterea populației de reproducere și de mortalitate) și **mișca-**

rea mecanică (migratorie), care cuprinde deplasarea locuitorilor în interiorul unei țări – migrația internă – sau în afara granițelor țării – migrația externă.

9.6.1. Mișcarea naturală a populației

Concepte

Înainte de a prezenta metodele utilizate în mod curent în studiul mișcării naturale a populației este necesar să prezentăm câteva concepte.

Conceptele de „eveniment” și „fenomen demografic” au fost definite la capitolul „Aspecte generale”.

Din punct de vedere demografic, **nașterea** poate fi definită ca fiind actuală, prin care produsul de concepție este extras sau eliminat complet din corpul mamei după o perioadă de gestație de cel puțin 22 de săptămâni.

Născutul viu este produsul de concepție extras sau eliminat complet din corpul mamei, care, indiferent de durata gestației și după separarea de corpul mamei, prezintă un semn de viață: respirație, bătaie cardiacă, pulsația cordonului ombilical sau contracția musculară dependentă de voință, fie că placenta a fost eliminată sau nu, iar cordonul ombilical a fost secționat sau nu. Astfel de definiție, precum și definiția născutului mort și a avortului au fost elaborate de către experții ONU și sunt preluate întocmai.

Conform definiției prezentate, momentul luat în considerare pentru stabilirea viabilității produsului de concepție este cel al separației complete a lui de mamă. Dacă sunt prezente semne de viață, este un născut viu. O altă observație care trebuie subliniată este aceea că, pentru evitarea unor variații interpretative, definiția ONU a născutului viu nu utilizează criterii suplimentare de viabilitate cum ar fi greutatea fătului sau lungimea lui.

Conform definiției prezentate, dacă în momentul separării de corpul mamei copilul a avut un semn de viață, care în minutele următoare dispare, medicul consemnează întâi nașterea unui născut viu și ulterior un deces 0-1 an.

Născutul mort este produsul de concepție care provine dintr-o sarcină de peste 22 de săptămâni și care, după separarea completă de corpul mamei, nu manifestă niciun semn de viață. Atunci când durata sarcinii nu poate fi stabilită, se pot utiliza indici indirecti ai acesteia și anume greutatea peste 500 g și lungimea peste 25 cm.

Avortul este produsul de concepție care provine dintr-o sarcină cu o durată sub 22 de săptămâni și care, după extragerea completă din corpul mamei, nu prezintă niciun semn de viață. Și aici se pot utiliza, ca și criterii, greutatea sub 500 g și lungimea sub 25 cm.

Rangul nașterii definește a câta naștere a mamei este cea în cauză.

Rangul născutului arată al câtelea născut viu sau mort este născutul considerat. Calculul se face separat pentru născuții vii sau morți.

Intervalul protogenetic este intervalul de timp scurs din momentul căsătoriei până la nașterea primului copil.

Intervalul intergenetic este intervalul de timp care separă nașterile de rang succesiv.

Comportament demografic (reproductiv) este atitudinea unui cuplu (de căsătoriți sau care se găsesc în situația de uniune consensuală) față de numărul de copii în familie, față de dimensiunea propriei familii, dar și față de intervalul dintre nașteri. Pentru comparabilitatea datelor în context internațional, se redă o schemă produsă de OMS privind criteriile pentru identificarea „născuților morți”.

Tabelul 9.9.

Criteriile OMS pentru identificarea „născuților morți”

Evenimentul	Durata de gestație (în săptămâni)	Greutatea la naștere	Lungimea la naștere
Moarte fetală precoce	Sub 22	Sub 500 g	Sub 25 cm
Moarte fetală intermediară	22-28	500-999 g	25-34 cm
Moarte fetală tardivă	Peste 28	1000 g și peste	35 cm și peste

Vârsta fertilă a femeii se referă la vârstele limitate între care femeia poate naște. Din punct de vedere demografic, viața fertilă a femeii este cuprinsă între 15 și 49 de ani.

Populația feminină de vârstă fertilă cuprinde femeile în vârstă de 15-49 de ani.

Planificarea familială reprezintă stabilirea în mod conștient de către cuplu a numărului de copii doriți și eșalonarea în timp a nașterilor.

9.6.1.1. Măsurarea natalității și a fertilității

Măsurarea natalității și a fertilității populației se poate face într-un an calendaristic (abordarea transversală a fenomenelor) sau pe o generație (abordare longitudinală a fenomenelor).

Sintetic, metodele și tehnicile de studiu ale natalității pot fi clasificate astfel:

1. Măsurarea și analiza natalității și fertilității într-un an calendaristic:
 - rata de natalitate
 - rata de fertilitate (brută și diferențială)
 - indicele sintetic de fertilitate
2. Măsurarea și analiza natalității și fertilității pe o generație:
 - rata de natalitate
 - rata de fertilitate (brută și diferențială)
 - indicele sintetic de fertilitate

Măsurarea și analiza natalității și fertilității într-un an calendaristic

Sistemul de date și informații, în domeniul demografiei, existent în țara noastră permite cu ușurință studierea fenomenelor demografice.

Natalitatea

Natalitatea este fenomenul demografic al apariției născuților vii într-o populație și într-o perioadă de timp.

Unitatea statistică de observare este născutul viu.

Documentele purtătoare de informații sunt constituite din certificatul medical constatator al nașterii (document completat de către medicul care constată evenimentul demografic), certificatul de naștere (do-

cumentul completat pe baza certificatului medical de către funcționarii de la oficiile de stare civilă) și buletinul statistic de naștere (completat tot la serviciile de stare civilă).

Sub aspect statistic, acest fenomen se măsoară prin **rata de natalitate**.

$$\text{Rata de natalitate} = \frac{N}{P} \times 1000$$

unde:

N = numărul născuți vii într-un an calendaristic;

P = populația la 1 iulie a anului respectiv.

Avantajul esențial al acestei rate este ușurința de calcul și de interpretare. Principalul **dezavantaj** reprezentat de neomogenitatea numărului care conține laolaltă populația de ambele sexe, de toate vârstele și indiferent de starea civilă. Rata este larg utilizată, deoarece datele necesare calculării ei sunt ușor de obținut, și are o importantă semnificație practică.

Rata mediei mondiale a natalității este de 26‰, în țările dezvoltate – de 16,0‰ și în cele în curs de dezvoltare – de 31,0‰. În Republica Moldova acest indicator pentru a. 2010 este de 11,4‰ (tabelul 9.10).

Indicii orientativi pentru aprecierea nivelului natalității sunt:

- nivelul jos – până la 15,0‰;
- nivelul mediu – de la 15,0 până la 25,0‰;
- nivelul înalt – mai mult de 25,0‰.

Tabelul 9.10.

**Natalitatea, mortalitatea și sporul natural al populației
la 1000 de locuitori, mortalitatea infantilă la 1000 de născuți vii,
mortalitatea maternă la 100 mii de născuți vii și mortalitatea
copii 0-4 ani 11 luni 29 de zile la 1000 de născuți vii**

Ani	Natalitatea		Mortalitatea		Sporul natural		Mortalitatea infantilă		Mortalitatea maternă		Mortalitatea copii 0-4 ani 11 luni 29 de zile	
	abs.	1000	abs.	1000	abs.	1000	Abs.	1000	abs.	100 000	abs.	1000
1940	66000	26,6	42000	16,9	24000			172,0				
1950	91137	38,9	26363	11,2	64774			120,0				
1960	87910	29,3	19290	6,4	68620	22,9	4297	48,2				
1970	69778	19,4	26577	7,4	43201	12,0	1611	23,3				
1975	79169	20,6	35635	9,3	43534	11,3	3418	43,4				
1980	79580	19,8	40472	10,1	39108	9,7	2789	35,0	51	63,4		
1985	90453	21,5	46075	10,9	44378	10,6	2788	30,9	45	49,2		
1990	77085	17,7	42427	9,7	34658	8,0	1482	19,0	41	53,2		
1991	72020	16,5	45849	10,5	26171	6,0	1482	19,8	35	48,4		
1992	69654	16,0	44522	10,2	25132	5,8	1294	18,4	36	51,3		
1993	66179	15,2	46637	10,7	19542	4,5	1437	21,5	34	51,8	1837	27,8
1994	62085	14,3	51514	11,8	10571	2,5	1422	22,6	16	25,8	1801	29,0
1995	56411	13,0	52969	12,2	3442	0,8	1214	21,2	23	40,8	1535	27,3
1996	51865	12,0	49748	11,5	2117	0,5	1065	20,2	21	40,2	1377	26,4
1997	45583	12,5	42957	11,8	2626	0,7	901	19,8	22	48,3	1169	25,5
1998	41332	11,3	39922	10,9	1410	0,4	738	17,5	15	36,3	942	22,8
1999	38501	10,6	41315	11,3	-2814	-0,7	714	18,2	11	28,6	910	23,6
2000	36939	10,2	41224	11,3	-4285	-1,1	681	18,3	10	27,1	857	23,2
2001	36448	10,0	40075	11,0	-3627	-1,0	597	16,3	16	43,9	744	20,4
2002	35705	9,9	41852	11,6	-6147	-1,7	528	14,7	10	28,0	651	18,2
2003	36471	10,1	43079	11,9	-6608	-1,8	522	14,4	8	21,9	650	17,8
2004	38272	10,6	41668	11,6	-3396	-1,0	464	12,2	9	23,5	585	15,3
2005	37695	10,5	44689	12,4	-6995	-1,9	468	12,4	7	18,6	589	15,6
2006	37587	10,5	43137	12,0	-5550	-1,5	442	11,8	6	16,0	527	14,0
2007	37973	10,6	43050	12,0	-5077	-1,4	428	11,3	6	15,8	532	14,0
2008	39018	10,9	41948	11,8	-2930	-0,9	473	12,2	15	38,4	562	14,4
2009	40803	11,4	42139	11,8	-1336	-0,4	493	12,1	7	17,2	583	14,3
2010	40474	11,4	43631	12,3	-3157	-0,9	476	11,7	18	44,5	550	13,6

Fertilitatea

Fertilitatea este fenomenul demografic al frecvenței apariției născuților vii în subpopulația feminină în vârstă de reproducere (15-49 de ani).

Unitatea statistică de observare este constituită din născutul viu. **Documentele purtătoare de informații** sunt aceleași ca și în studiul natalității. Statistic se măsoară prin **rata generală de fertilitate** (RGF), unde:

N = numărul de născuți vii într-un an calendaristic;

$P_{F\ 15-49}$ = populația feminină în vârstă de 15-49 de ani.

Fertilitatea variază puternic cu grupa de vârstă; această afirmație devine evidentă prin calcularea **ratelor specifice de fertilitate pentru o vârstă sau o grupă de vârstă**:

$$R.S.F_{x, x+5} = \frac{N_{x, x+5}}{P_{x, x+5}} \times 1000$$

unde:

$R.S.F_{x, x+5}$ = indicele de fertilitate specifică la vârsta $x, x+5$ (15-19, 20-24, ..., 45-49)

$N_{x, x+5}$ = numărul de născuți vii într-un an calendaristic cu mame de vârstă $x, x+5$.

Rata de fecunditate

Fecunditatea reprezintă capacitatea femeii de a procrea, iar expresia cantitativă a fecundității este reprezentată de:

$$\frac{\text{Numărul de sarcini}}{\text{Numărul de femei 15-49 de ani}} \times 1000$$

Număr de sarcini = număr de născuți vii + număr de născuți morți + număr de avorturi.

Rata de nupțialitate

$$\frac{\text{Numărul de căsătorii}}{\text{Numărul de la 1 iulie}} \times 1000$$

FENOMENELE CU INFLUENȚĂ NEGATIVĂ ASUPRA REPRODUCERII POPULAȚIEI

Divorțialitatea

Reprezintă frecvența divorțurilor înregistrate într-o populație definită și într-o perioadă de timp (1 an calendaristic)

$$\frac{\text{Numărul de divorțuri}}{\text{Numărul de locuitori la 1 Iulie}} \times 1000$$

Avorturi

- Măsurarea natalității și fertilității** (vezi tehnicile prezentate anterior)
- Raportul avorturi/1000 de născuți vii.** Aceasta se calculează, raportând numărul de avorturi la numărul de născuți vii și exprimare la 1000

$$\text{Raportul avorturi / născuți vii} = \frac{\text{Nr. avorturi}}{\text{Nr. născuți vii}} \times 1000$$

- Indicele conjunctural al avortului**, care exprimă numărul mediu de avorturi pe care l-ar face o femeie în cursul perioadei fertile (15-49 de ani) în condițiile în care la fiecare grupă de vârstă ar utiliza avortul pentru înlăturarea sarcinilor nedorite cu frecvența întâlnită într-un an calendaristic (anul pentru care se fac calculele).

Factorii care influențează natalitatea și fertilitatea populației sunt:

1. Factorii fiziologici

- durata perioadei de procreare
- prezența sterilității (feminine și masculine) în cadrul populației
- frecvența mortalității fetale

2. Factorii demografici

- ponderea populației feminine în vârstă fertilă în cadrul populației totale
- vârsta la căsătorie
- nupțialitatea
- divorțialitatea
- mortalitatea infantilă și juvenilă
- structura familiei

3. Factorii socioeconomici

- factori la nivel macroeconomic
 - PIB pe locuitor
 - gradul de urbanizare
 - nivelul de industrializare
- factori la nivel microeconomic
 - nivelul de instruire al familiei
 - încadrarea femeii în activitatea economică
 - venitul mediu/membru de familie

4. Factorii culturali

- nivelul cultural
- obiceiuri și tradiții
- apartenența la o religie

5. Factorii subiectivi

- metode și mijloace contraceptive (accesibilitatea lor)
- motivații subiective legate de comportamentul demografic
- atitudinea față de numărul de copii doriți și realizați

6. Factorii legislativi

- sistemul de alocații pentru copii
- prevederile Codului Muncii
- programe de protecție adresate mamei și copilului
- politica de planificare familială

9.6.1.2. Măsurarea mortalității

Mortalitatea reprezintă al doilea aspect important al mișcării naturale a populației.

Mortalitatea este fenomenul demografic al frecvenței apariției deceselor într-o populație și într-o perioadă de timp.

Unitatea statistică de observație este constituită din „deces” și documentele purtătoare de informații, ca și în cazul natalității:

- Documentele medicale: certificatul medical constatator al decesului

- Documentele statistice: buletinul statistic de deces și certificatul de deces, ambele completate de oficiile de stare civilă pe baza certificatului medical constatator al decesului.

La aceste surse de date, pentru studiul mortalității, se mai adaugă anchetele și studiile special concepute pentru a analiza anumite aspecte ale fenomenului.

Sintetic, **metodele și tehnicile de studiu ale mortalității** pot fi clasificate astfel:

1. Măsurarea și analiza mortalității într-un an calendaristic:

- Rata brută de mortalitate.
- Ratele speciale de mortalitate:
- diferențe constatate în funcție de caracteristicile de loc: rate specifice de mortalitate pe medii (U/R);
- diferențe observate în funcție de caracteristicile de persoană: rate specifice pe sexe, rate specifice pe grupe de vârstă, rata de mortalitate infantilă;
- diferențe generate de cauza decesului, rata de mortalitate specifică pe cauze, rata de mortalitate maternă;
- combinații de caracteristici: rata de mortalitate specifică pe cauze și sexe, rata de mortalitate specifică pe cauze și medii etc.;
- Decesul evitabil.
- Decesul prematur.
- Tabelul de mortalitate.

2. Măsurarea și analiza mortalității pe o generație:

- Calcularea ratelor brute și diferențiate pe o generație.
- Tabelul de mortalitate pe o generație.

Măsurarea și analiza mortalității într-un an calendaristic

Rata brută de mortalitate (RBM) măsoară intensitatea fenomenului de mortalitate într-un an calendaristic și într-un teritoriu dat.

Formula de calcul:

$$RBM = \frac{\text{Nr. deceselor produse într-un an calendaristic și într-un teritoriu}}{P} \times 1000$$

Este modalitatea cea mai des utilizată pentru măsurarea fenomenului de mortalitate.

Avantaje:

- ușor de calculat;
- datele există în sistemul informațional curent;
- există serii cronologice care acoperă lungi perioade de timp; cu unele perioade de lipsă de informație, avem date pentru întreg secolul XX;
- datele permit evaluarea tendinței fenomenului.

Dezavantaje:

- nivelul ratei este puternic influențat de structura pe grupe de vârstă a populației;
- nu permite compararea nivelurilor fenomenului în diverse țări, județe etc.

Calculul ratelor specifice este justificat de frecvența diferită a deceselor în subpopulațiile selecționate în funcție de caracteristicile acestora, modelele de deces sunt specifice fiecărei subpopulații.

Ratele speciale de mortalitate

Rata de mortalitate specifică pe medii măsoară intensitatea fenomenului de mortalitate în cele două medii; calculele se fac în funcție de mediul de rezidență al decedatului, indiferent de locul unde se produce decesul. În condițiile în care declararea deceselor se face în funcție de locul unde se produce și calcularea ratei se face în funcție de domiciliul stabil al decedatului, periodic se face o redistribuire a deceselor de către Institutul Național de Statistică și Studii Economice în funcție de domiciliul stabil al decedaților.

Rata de mortalitate specifică pe medii

$$RM_{U/R} = \frac{\text{Nr. deceselor la persoane cu domiciliul în mediul U/R}}{\text{P cu domiciliul în mediul U/R}}$$

Rata de mortalitate specifică pe sexe măsoară intensitatea fenomenului de mortalitate în subpopulațiile de sex feminin și masculin. Modelul mortalității pe sexe este caracterizat prin supramortalitatea masculină.

Rata de mortalitate specifică pe sexe

$$RM_{M/F} = \frac{\text{Decese la persoane de sex M/F}}{P \text{ de sex M/F}} \times 1000$$

Rata de mortalitate specifică pe vârste (grupe de vârstă). **Vârsta** (grupa de vârstă) este unul din elementele cele mai importante care influențează nivelul fenomenului de mortalitate. Riscul de deces este maxim la cei doi poli ai vieții (primul an de viață și bătrânețe). Reprezentarea grafică a mortalității specifice pe grupe de vârstă (grupa 0-1 an și apoi grupe cincinale) are aspectul literei „J”, nivelul mortalității infantile determinând înălțimea ramurii stângi a literei. Nivelele minime ale ratelor de mortalitate sunt întâlnite la grupele de vârstă 10-14, 15-19 ani.

Rata de mortalitate specifică pe cauze

$$R. \text{ specifică pe cauze} = \frac{\text{Nr. deceselor datorate unei cauze}}{P} \times 100000$$

Tabelul de mortalitate este un tabel demografic care conține valorile mai multor funcții biometrice și care sintetizează modelul de mortalitate al unei populații (colectivități).

Istoric – primele tabele au fost alcătuite de către John Graunt, în anul 1662, și de Edmund Halley, în anul 1693.

Tipuri de tabele (clasificare)

- Complet (pentru fiecare an de vârstă) sau prescurtat (pentru perioade cincinale sau decenale de vârstă)
- Pentru populația generală sau pentru populații selecționate (populația unui oraș, o anumită categoria socio-profesională etc.)
- Tabele de moment (pentru un an calendaristic sau pentru o generație)
- Tabele derivate
- Tabele de mortalitate pe cauză
- Tabele de viață școlară
- Tabele de activitate.

Datele necesare pentru construcția tabelului

- populația de vârstă (pe grupe de vârstă 0-1, 1-4, 5-9...85+) și sexe

- decesele pe vârstă (pe grupe de vârstă) și sexe
- mortalitățile specifice pe grupe de vârstă și sexe

Ratele de mortalitate generală a populației sunt prezentate în *tabelul 9.10*.

Pentru a. 2010 rata mortalității generale în Republica Moldova este de 12,3‰.

Indicii orientativi pentru aprecierea nivelului mortalității generale sunt:

- nivelul jos – până la 9,0‰
- nivelul mediu – de la 9,0 până la 15,0‰
- nivelul înalt – mai mult de 15,0‰

Structura mortalității generale în Republica Moldova este determinată de următoarele cauze: (a.2010):

- *locul I – bolile aparatului circulator (56,2%)*
- *locul II – tumori maligne (13,1%)*
- *locul III – bolile aparatului digestiv (9,9%)*
- *locul IV – traume și otrăviri (8,5%)*
- *locul V – bolile aparatului respirator (5,6%)*
- *locul VI – alte cauze (6,7%)*

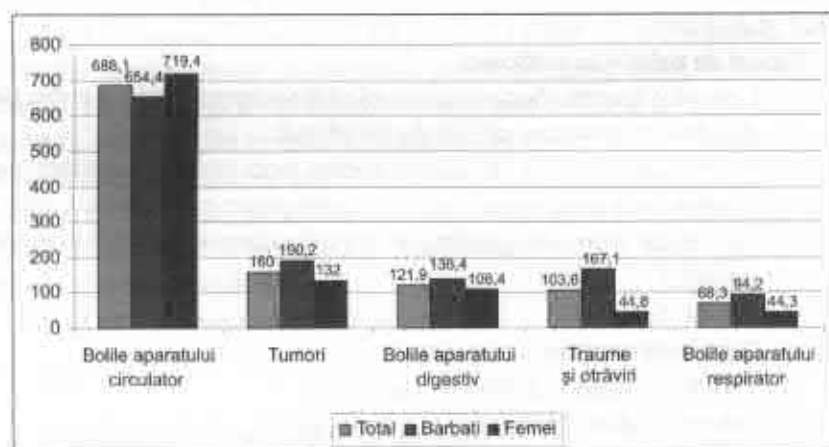


Fig. 9.3. Mortalitatea după cauze total, bărbați și femei, a. 2010 (la 100000 de locuitori).

Anii potențiali de viață pierduți

Anii potențiali de viață pierduți (APVP sau eng.PYLL) sunt o parte a demografiei potențiale, care are la bază „potențialul de viață” ca fiind „numărul de ani pe care o persoană, un grup de persoane sau o populație îl are de trăit între anumite vârste sau până la sfârșitul vieții”. Acești ani se pierd în cazul unui deces prematur.

Conceptul de deces prematur – istoric

Conceptul a fost utilizat pentru prima dată în secolul al XVII-lea, de către Petti. În anii '70 a fost preluat de către autorii canadieni și francezi. În anul 1977, Romeder și McWhinner propun introducerea indicatorului de ani potențiali de viață pierduți între 1 și 70 de ani în ideea utilizării unui indicator de ierarhizare a cauzelor de deces. Acest indicator a fost inclus în categoria „indicatorilor sociali”, utilizabil în planificarea sanitară.

Modul de calcul al anilor potențiali de viață pierduți

1. Anii pierduți de viață potențială (eng. YPLL) reprezintă impactul unei boli sau stări anumite asupra societății, bazat pe calcularea sumei anilor pierduți datorată decesului prematur dintr-o cauză anumită în comparație cu numărul total de decese din această cauză.
2. Anii de viață cu rectificare la calitatea vieții (eng. QALY) reflectă modificarea sau reducerea duratei așteptate a vieții de pe urma bolilor cronice, dizabilităților sau a handicapului. Severitatea dizabilității se stabilește în baza opiniei medicului și pacientului.
3. Ani de viață cu rectificare la dizabilitate (eng. DALY) reprezintă unități de măsură a impactului global al bolii și a eficacității intervențiilor sanitare și a celor de îmbunătățire a condițiilor de viață a populației. Reprezintă valoarea la moment a viitorilor ani de viață abilă, care au fost pierduți în urma mortalității premature sau a dizabilității apărute într-un an anumit.

Metodologia de calcul YDL

$$YDL = I \times DW \times L,$$

unde:

I – numărul cazurilor de incidență;

DW – factorul de ponderare (care reflectă severitatea maladiei în baza unei scări de la 0 (sănătate perfectă) până la 1 (deces));

L – durata medie a maladiei (ani).

Metodologia de calcul DALY

$$DALY = YLL + YLD,$$

unde:

YLL (APMP) = ani pierduți în legătură cu mortalitatea prematură;

YDL (ATD) = ani trăiți cu dizabilitate.

$$YLL = N \times L,$$

unde:

N – numărul de decese;

L – standardul duratei de viață la care a avut loc decesul.

- **Formula clasică de calcul**

Formula clasică de calcul al anilor potențiali de viață pierduți este:

$$APVP = \sum_{i=1}^{13} d_i (65 - a_i) = \sum d_i \times W_i$$

unde:

i = 2-14 – numărul de grupe de vârste cincinale;

d_i = numărul de decese în cadrul fiecărei grupe de vârstă;

65 = limita de vârstă care se consideră un deces prematur;

a_i = centrul clasei de vârstă ce se obține prin semisuma limitelor inferioare a două grupe de vârstă alăturate.

Tabelul 9.11.

Algoritmul de calcul APVP

Nr. crt.	Grupa de vârstă	a_i	$W_i = 65 - a_i$	d_i	$D_i \times W_i = c_i$
0	1	2	3	4	$5 = 3 \times 4$
1	Sub 1	0,5	$64,5 = 65 - 0,5$		
2	1-4	3	62		
3	5-9	7,5	57,5		
4	10-14	12,5	52,5		
5	15-19	17,5	47,5		
6	20-24	22,5	42,5		
7	25-29	27,5	37,5		
8	30-34	32,5	32,5		
9	35-39	37,5	27,5		
10	40-44	42,5	22,5		
11	45-49	47,5	17,5		
12	50-54	52,5	12,5		
13	55-59	57,5	7,5		
14	60-64	62,5	2,5		
					$\Sigma =$

Vârsta este o caracteristică cantitativă continuă astfel că a_i se calculează:

$$a_i = \frac{\text{limita inferioară a clasei „i”} + \text{limita inferioară a clasei „i + 1”}}{2}$$

- Câteva comentarii legate de limitele intervalului utilizat pentru calculul anilor potențiali de viață pierduți:

a) limita inferioară de ani

- Unui autori nu iau în considerare primul an de viață, deoarece riscul de deces este maxim aproape pe momentul nașterii, multe cauze de deces în această perioadă sunt de natură endogenă, investiția economică făcută este mică etc.

- b) limita superioară (65 de ani)** este aleasă în funcție de nivelul ratei brute de mortalitate și al speranței de viață la naștere.

Mortalitatea maternă

Este fenomenul demografic al deceselor materne produse din cauza complicațiilor sarcinii, nașterii și lehuziei (42 de zile de la terminarea acesteia), raportat la 100 000 de născuți vii.

$$\frac{\text{Numărul de decese materne}}{\text{Numărul de născuți vii la 1 iulie}} \times 100000$$

Organizația Mondială a Sănătății nu consideră drept **mortalitate maternă decesul matern neobstetrical**, care rezultă din cauze accidentale și care nu au legătură cu supravegherea medicală a gravidei, parturientei sau lehuziei (de exemplu, otrăviri, sinucideri, accidente de circulație, accidente de muncă).

Decesele materne pot fi **de cauze obstetricale directe**, ca rezultat al complicațiilor obstetricale (ale sarcinii, nașterii și lehuziei) sau al tratamentelor și intervențiilor incorect aplicate.

Decesele materne de cauze obstetricale indirecte nu au cauză obstetricală, rezultând dintr-o boală preexistentă sarcinii sau care a apărut în cursul sarcinii, agravată de modificările fiziologice induse de sarcină.

Statisticile OMS arată că, în lume, mor anual aproximativ o jumătate de milion de femei prin complicații ale sarcinii, nașterii și lehuziei, majoritatea deceselor fiind înregistrate în țările slab dezvoltate și în țările în curs de dezvoltare, unde cele mai frecvente cauze de deces matern constituie hemoragiile și infecțiile puerperale.

În țări cu standard de viață ridicat se înregistrează valori scăzute ale mortalității materne.

Unii autori arată că există subraportări ale fenomenului chiar dacă decesele materne sunt corect înregistrate, motivul fiind clasificarea acestora drept o altă cauză de deces.

În Republica Moldova, acest indicator în a. 2006 a constituit 16,0 la 100 000 de născuți vii, către a. 2008 s-a mărit de 2,4 ori (38,4 la 100 000 n/v).

iar în a. 2009 s-a micșorat de 2,2 ori (17,2 la 100 000 n/v) și către a. 2010 s-a mărit de 2,6 ori – 44,5 la 100 000 n/v.

Măsurarea mortalității infantile (0 -11 luni 29 de zile)

Mortalitatea infantilă este fenomenul demografic al apariției deceselor înainte de împlinirea vârstei de un an în populația născuților vii, într-o perioadă de timp și într-un teritoriu. **Unitatea statistică** de observare este decesul 0-1 an. **Documentele purtătoare de informații** sunt constituite din certificatele medicale constatatoare ale decesului și fișele decesului 0-1 an.

Tehnicile de măsurare a mortalității infantile includ:

1. Măsurarea mortalității infantile într-un an calendaristic (abordare transversală)

- rata de mortalitate infantilă
- ratele corectate de mortalitate infantilă
- ratele de mortalitate infantilă pe trimestru, semestru, lună
- ratele speciale de mortalitate infantilă
 - pe sexe
 - pe grupe de vârstă
 - pe medii
 - pe cauze de deces.

2. Măsurarea mortalității infantile pe o generație (abordare longitudinală)

- rata de mortalitate pe generație
- ratele diferențiale de mortalitate calculate pe o generație – aceleași ca în cazul abordării transversale

3. Tabele de mortalitate infantilă

Studiile de mortalitate infantilă pot fi făcute utilizând metoda anchetelor epidemiologice (observaționale-descriptive, analitice caz-control sau pe cohorte, operaționale sau de intervenție). O posibilitate specială de abordare constituie tehnica bazată pe conceptul de „factori de risc” implicați în generarea decesului 0-1 an.

Măsurarea și analiza mortalității infantile într-un an calendaristic. Rata de mortalitate infantilă

Măsurarea și analiza mortalității infantile într-un an calendaristic este modul de evaluare cel mai frecvent întâlnit în statistica sanitară curentă.

Intensitatea fenomenului se măsoară cu ajutorul ratei de mortalitate infantilă (RM_{0-1})

$$RM_{0-1} = \frac{D_{0-1}}{N} \times 1000$$

unde:

D_{0-1} = decedați 0-1 an dintr-un an calendaristic și în teritoriu dat;

N = născuții vii din același an calendaristic și în același teritoriu.

Principalul **avantaj** al acestei rate este reprezentat de simplitatea calculului.

Dezavantajul ei major reiese din analiza datelor respective după prezentarea într-un grafic Lexis (decese provin din două generații distincte). Rescriind formula pentru anul A , aceasta devine:

$$RM_{0-1} = \frac{d_1 + d_2}{N_A} \times 1000$$

unde:

d_1 = decedații 0-1 an din anul A , proveniți din generația de născuți vii ai anului A ;

d_2 = decedații 0-1 an din anul A , proveniți din generația de născuți vii ai anului $A-1$;

N_A = născuții vii din anul A ;

d_{0-1} = decedații 0-1 an dintr-un an calendaristic proveniți din născuții vii din două generații diferite.

Deoarece riscul de deces infantil este maxim imediat după naștere și scade pe măsura apropierii de vârsta de 1 an, este evident că în cazul modificării importante a numărului de născuți vii de la un an calendaristic la altul această rată devine necorespunzătoare.

În cazul scăderii importante a numărului de născuți vii în anul A , în raport cu anul anterior ($A-1$), rata de mortalitate infantilă calculată pentru

anul A supraestimează intensitatea fenomenului. Generația de născuți vii ai anului A-1, fiind mare, numărul de decese 0-1 an posibil să se producă în anul A este mare. Nivelul fenomenului în anul A va fi mai mare și aceasta în special pe seama generației de născuți vii ai anului precedent.

Rata mortalității infantile poate fi calculată și după formula lui Rats:

$$RM_{0-1} = \frac{D_{0-1}}{\frac{2}{3} \text{ născuți vii în anul curent} + \frac{1}{3} \text{ născuți vii în anul precedent}} \times 1000$$

Rata de mortalitate infantilă pe trimestru, semestru, lună

Pentru a evidenția variațiile fenomenului, ca și reacțiile lui la condițiile climatice și epidemiologice, s-a încercat să se calculeze rata de mortalitate infantilă pe perioade mai scurte de 1 an (pe trimestru, semestru, lună).

Ratele diferențiale de mortalitate infantilă

• Rata de mortalitate infantilă pe sexe

Rata de mortalitate infantilă la băieți (B)/ fete (F) exprimă intensitatea apariției deceselor sub 1 an în subpopulația de născuți vii de sex masculin sau feminin.

Este bine cunoscut fenomenul de supramortalitate masculină, întâlnit și la acest segment de vârstă.

Rata se calculează raportând decesele 0-1 an de același sex la populația de născuți vii de același sex din aceeași perioadă de timp.

Rata de mortalitate infantilă pe sexe

$$RM_{0-1} B/F = \frac{\text{Decese 0-1 an B/F}}{\text{Număr născuți vii B/F}} \times 1000$$

• Ratele de mortalitate infantilă pe vârstă

Riscul de deces al copilului 0-1 an variază în funcție de vârsta lui, dar și cauzele care intervin în producerea deceselor la diverse vârste sunt diferite. Astfel, în primele zile după naștere decesele se datoresc în special cauzelor de mortalitate și morbiditate perinatală și malformații congenitale (cauze preponderent endogene).

În săptămânile 2-4 de viață, la aceste grupe de cauze să adaugă și cauze exogene (infecțiile acute ale aparatului respirator, afecțiunile digestive). După împlinirea vârstei de 1 lună, printre cauzele de deces pe prim loc se situează cauzele exogene (infecțiile, bolile digestive, accidente etc.).

Tabelul 9.12.

Principalele modalități de măsurare a fenomenelor demografice

Fenomenul demografic	Evenimentul demografic	Populație de referință	Mod de măsurare
Mortalitate infantilă	Deces 0-1 an (0-364 de zile)	Născuți vii	Rata de mortalitate infantilă
Mortalitate neonatală	Deces 0-27 de zile	Născuți vii	Rata de mortalitate neonatală
Mortalitate neonatală precoce	Deces 0-6 zile	Născuți vii	Rata de mortalitate neonatală precoce
Mortalitate neonatală tardivă	Deces 7-27 de zile	Născuți vii	Rata de mortalitate neonatală tardivă
Mortalitate postneonatală	Deces 28-364 de zile	Născuți vii	Rata de mortalitate postneonatală
Mortinatalitate	Născut mort	Născuți vii	Rata de mortinatalitate
Mortalitate perinatală	Născut mort + deces 0-6 zile	Născuți vii sau născuți vii + morți	Rata de mortalitate perinatală

Formula generală de calcul

$$\text{Rata} = \frac{\text{Nr. evenimente demografice specifice fenomenului „X”}}{\text{Populația de referință}} \times 1000$$

- **Rata de mortalitate infantilă pe cauze**

care intervin în producerea decesului 0-1 an pot fi analizate prin calcul unor rate specifice de mortalitate 0-1 an pe cauză/cauze

$$\text{Rata} = \frac{\text{Nr. decese 0-1 an datorate unei cauze într-o perioadă}}{\text{Nr. născuți vii din acea perioadă}} \times 1000$$

- **Rata de mortalitate infantilă pe cauze și vârste**

Calculul se face ținând cont de două criterii de grupare (vârsta la deces și cauză).

- **Rata de mortalitate infantilă în funcție de rangul născutului**

Această rată de mortalitate infantilă se calculează mai rar, ea presupunând existența distribuției născuților vii în funcție de rangul lor.

Ea raportează decesele 0-1 an produse la copii de un anumit rang al născuților vii de același rang.

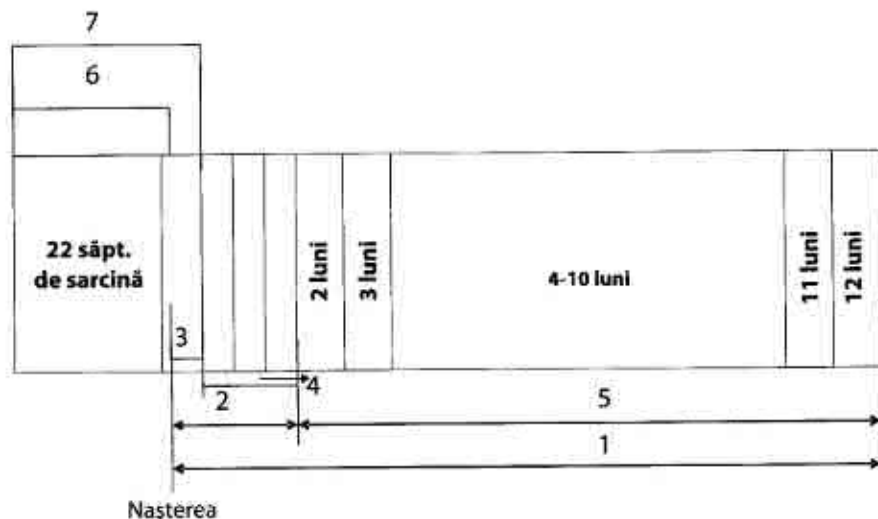
- **Rata de mortalitate infantilă în funcție de rangul născutului**

$$RM_{0-1} = \frac{\text{Decesele 0-1 an produse la copii de rang „X”}}{\text{Nr. născuți vii de rang „X”}} \times 1000$$

- **Rata de mortalitate infantilă a copiilor legitimi (nelegitimi)**

Ea se măsoară prin:

$$RM_{0-1} = \frac{\text{Nr. decese 0-1 an provenite de la copii legitimi}}{\text{Nr. născuți vii legitimi}} \times 1000$$



Nașterea

Fig. 9.4. Structura mortalității perinatale și infantile.

1. – Mortalitatea infantilă
2. – Mortalitatea neonatală
3. – Mortalitatea neonatală precoce
4. – Mortalitatea neonatală tardivă
5. – Mortalitatea postneonatală
6. – Mortinatalitatea
7. – Mortalitatea perinatală

Rata de mortalitate neonatală:

$$\frac{\text{Nr. decese 0-27 de zile}}{\text{Nr. născuți vii}} \times 1000$$

care cuprinde două perioade:

1. rata de mortalitate neonatală precoce:

$$\frac{\text{Număr decese 0-6 zile}}{\text{Nr. născuți vii}} \times 1000$$

2. rata de mortalitate neonatală tardivă:

$$\frac{\text{Număr decese 7-27 de zile}}{\text{Număr de născuți vii}} \times 1000$$

Rata de mortalitate postneonatală:

$$\frac{\text{Număr decese 28-364 de zile}}{\text{Număr de născuți vii}} \times 1000$$

Justificarea acestor indicatori constă în variabilitatea riscului de deces al copilului sub un an, în funcție de grupa de vârstă, precum și de cea a cauzelor care determină producerea decesului la diferite vârste în intervalul 0-1 an.

Astfel, perioada neonatală este dominată de o cauzalitate endogenă: afecțiuni respiratorii, digestive, cardiovasculare, congenitale, prematuritate.

Pentru mortalitatea neonatală precoce, cauzele de deces sunt: hipoxie, anoxie, malformații congenitale, prematuritate, leziuni obstetricale.

Mortalitatea postneonatală este dominată de o cauzalitate exogenă: afecțiuni respiratorii, boli infecțioase, accidente în mediul casnic, boli digestive, boli ale sistemului nervos central, boli ale organelor de simț.

Pentru țări al căror standard de viață este ridicat, majoritatea deceselor sub un an se produc în prima lună de viață, având drept cauză anomaliiile congenitale.

Rata de mortalitate perinatală:

$$\frac{\text{Număr născuți morți} + \text{număr decese 0-6 zile}}{\text{Număr de născuți vii din acea perioadă}} \times 1000$$

Mortalitatea infantilă pe cauze medicale de deces:

$$\frac{\text{Număr decese 0-1 an de cauza „X”}}{\text{Număr de născuți vii din acea perioadă}} \times 1000$$

De asemenea, se poate calcula letalitatea (indice de structură) pe cauze medicale de deces și pe grupe de vârstă.

Factorii de risc ai mortalității infantile

Mortalitatea infantilă este un indicator demografic cu determinism plurifactorial, care oferă date privind la standardul de viață al unei societăți. Pentru a scădea mortalitatea infantilă într-un teritoriu, este necesar de a identifica principalii factori de risc.

Aceștia se clasifică în:

1) *Factori endogeni care țin de mamă*

- vârsta mamei (sub 19 ani și peste 35 de ani);
- paritatea (risc crescut pentru primul nou-născut);
- avorturi în antecedente;
- caracteristicile fizice ale mamei care se referă la talie și greutate (talie mai mică de 150 cm, greutatea mai mică de 45 kg);
- patologie generală: diabet, boli cardiovasculare, tuberculoză, afecțiuni respiratorii în primul trimestru de sarcină;
- patologie obstetricală – toxemia gravidității;
- accidente în timpul nașterii – *placenta praevia*.

2) *Factori endogeni care țin de copil*

- sexul masculin;
- rangul născutului;
- greutatea mică la naștere;
- vârsta (primul trimestru);
- handicapuri biologice: malnutriția protein-calorică, anemie, malnutriție, rahitism, malformații congenitale, indice APGAR mic la naștere, infecții.

3) *Factori exogeni*

- intoxicații;
- accidente;
- factori de mediu;
- asistența medicală adresată mamei și copilului.

4) *Factori care țin de familie*

- familia dezorganizată;
- familia cu domiciliu instabil;
- starea civilă a mamei (mamă necăsătorită);
- alimentația incorectă (calitate, cantitate);
- venitul familiei;
- condiții de locuit necorespunzătoare (locuință insalubră);
- nivelul de educație scăzut al mamei;
- promiscuitate;
- vagabondajul;
- existența de bolnavi cronici în familie;
- familia în primul an de căsnicie din cauza experienței scăzute în a crește un copil.

5) *Factori demografici*

- planificarea familială (mortalitate infantilă crescută pentru copiii care nu sunt doriți);
- variații în evoluția natalității și a fecundității.

6) *Factori economico-sociali și de mediu*

Se consideră că în modelul de mortalitate, serviciile de sănătate intervin cu o pondere de 10.0%.

În Republica Moldova mortalitatea infantilă are tendința de descreștere și către anul 2010 constituie 11,7 la 1000 de născuți vii. Structura mortalității infantile este prezentată în *figura 9.5*.

MORTALITATEA INFANTILĂ CONFORM CAUZEI DECESULUI (%) a. 2005

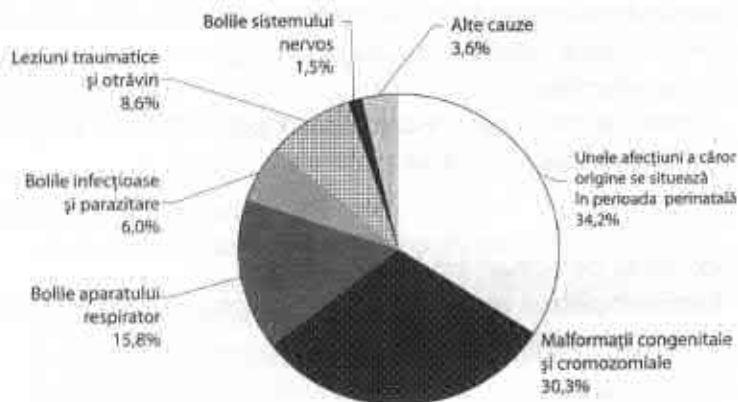


Fig. 9.5. Structura mortalității infantile după cauze de deces, a. 2010 (%).

Tabelul 9.13.

Mortalitatea perinatală, neonatală și maternă în Republica Moldova, anii 2006-2010

	2006	2007	2008	2009	2010
Mortalitatea perinatală la 1000 de născuți vii și morți	10,5	10,3	13,8	13,0	13,0
Mortinatalitatea la 1000 de născuți vii și morți	5,2	5,2	7,6	6,8	7,2
Mortalitatea neonatală precoce la 1000 de născuți vii	5,4	5,1	6,2	6,2	5,9
Mortalitatea neonatală la 1000 de născuți vii	7,0	6,8	8,0	7,8	7,4
Mortalitatea maternă la 100 mii de născuți vii	16,0	15,8	38,4	17,2	44,5

Indicii orientativi pentru aprecierea nivelului mortalității infantile:

- nivelul jos – până la 30,0 ‰
- nivelul mediu – de la 30,0 până la 50,0 ‰
- nivelul înalt – mai mult de 50,0 ‰

Mortinatalitatea

Este rata născuților morți raportată la totalul de născuți vii + născuți morți.

$$\frac{\text{Număr de născuți morți}}{\text{Număr de născuți vii + născuți morți}} \times 1000$$

Unitatea de observare este *născutul mort*, care este definit ca fiind reprezentat de absența semnelor de viață pentru un produs de concepție ce provine dintr-o sarcină a cărei vârstă este mai mare de 28 de săptămâni, are o talie mai mare de 35 cm și o greutate mai mare de 1000 g.

Mortalitatea primei copilării (1-4 ani 11 luni 29 de zile)

Decesele 1-4 ani 11 luni 29 de zile sunt înregistrate de către indicatorul demografic, numit „mortalitatea primei copilării”, și nu sunt incluse în indicatorul de mortalitate generală.

Mortalitatea sub 5 ani se calculează conform formulei:

$$\frac{\text{Număr de decese 1-4 ani 11 luni 29 de zile}}{\text{Număr de născuți vii}} \times 1000$$

Este un indicator de evaluare a stării de sănătate a unei populații.

În țările cu un nivel scăzut al stării de sănătate se înregistrează valori crescute pentru acest segment populațional.

În Republica Moldova acest indicator, comparativ cu anul 1993, s-a micșorat de 2 ori și constituie 14,0 la 1000 de născuți vii în anul 2006.

Cele mai frecvente cauze de deces pentru mortalitatea 1-4 ani, în țările unde se înregistrează o mortalitate scăzută a primei copilării, reprezintă accidentele, anomaliile congenitale și tumorile. În țările unde mortalitatea primei copilării este crescută, drept cauze de deces sunt citate afecțiunile respiratorii și accidentele.

Slaba pregătire pentru **meseria** de părinte, lipsa unei preocupări serioase din partea familiilor pentru sănătatea propriilor copii, și nu lipsa de timp sunt cauza nesupravegherii acestor copii, cum s-ar părea, și, implicit, de producere a deceselor pentru acest segment populațional vulnerabil.

9.6.1.3. Durata medie de speranță de viață la naștere

Este un indicator sintetic al stării de sănătate a populației, condiționat de următorii factori:

- Nivelul de trai
- Stilul de viață defavorabil sănătății
- Alimentația
- Factorii sociali și economici

Durata medie de speranță de viață la naștere este reprezentată de numărul mediu de ani pe care i-ar avea de trăit o persoană dintr-o anumită generație, în condițiile modelului de mortalitate specifică pe grupe de vârstă și pentru o perioadă de timp (un an calendaristic).

În Republica Moldova, în perioada anilor 2006 – 2010, DMV este prezentată în *tabelul 9.14*.

Tabelul 9.14.

Durata medie de speranță a vieții la naștere în Republica Moldova (ani)

	2006	2007	2008	2009	2010
Amb.sexe	68,4	68,8	69,4	69,3	69,1
Bărbați	64,6	65,0	65,6	65,3	65,0
Femei	72,2	72,6	73,2	73,4	73,4

În România, durata medie de speranță de viață la naștere este de 71,19 ani (67,69 de ani pentru bărbați și 74,84 de ani pentru femei).

Cele mai mici valori ale duratei medii de speranță de viață la naștere se înregistrează în țările Africii de Sud Sahariene (40 de ani).

La ora actuală, națiunea cu cea mai mare longevitate este Japonia (77,9 ani pentru bărbați și 84,7 ani pentru femei), durata medie de speranță de viață la naștere fiind de 83 de ani.

9.6.1.4. Sporul natural

Sporul natural prezintă grupa a patra din indicatorii care caracterizează reproducerea populației.

Sporul natural = Rata natalității – Rata mortalității generale.

În Republica Moldova, sporul natural are tendința de descreștere din a.1985, iar din anul 1999 acest indicator are valoarea negativă (Tab. 2.10).

9.6.2. Mișcarea mecanică (migratorie) a populației

Prin mișcare migratorie a populației se înțelege mobilitatea spațială și geografică a populației, care este însoțită de schimbarea definitivă a domiciliului stabil între două unități administrativ-teritoriale bine definite.

Există o **migrare externă (internațională)**, ce constă în schimbarea domiciliului stabil între două țări, și o **migrare internă**, ce constă în schimbări definitive de domiciliu, realizate în cadrul aceleiași țări.

Cea mai frecventă modalitate de migrare internă este cea din mediul rural în mediul urban. Mișcarea migratorie (mecanică) a populației constă din următorii indicatori:

Indicele de imigrare

$$\frac{\text{Numărul de locuitori sosiți definitiv într-un an}}{\text{Numărul de locuitori la 1 iulie}} \times 1000$$

Indicele de emigrare

$$\frac{\text{Numărul de locuitori plecați definitiv într-un an}}{\text{Numărul de locuitori la 1 iulie}} \times 1000$$

Sporul (deficitul) migrator = Imigrarea – Emigrarea

Indicator care caracterizează dinamica populației într-un an calendaristic se numește **sporul anual**, care prezintă suma dintre **sporul natural** și **sporul migrator**.

UTILIZAREA ÎN PRACTICĂ A DATELOR ȘI METODELOR EPIDEMIOLOGICE BAZATE PE DATE DESPRE MORBIDITATEA POPULAȚIEI

10.1. TIPURI DE MORBIDITATE

Morbiditatea este fenomenul de masă al îmbolnăvirilor apărute într-o populație definită, într-o anumită perioadă de timp (în general, 1 an).

Scopul analizei morbidității este de a cunoaște cât mai complet frecvența bolii în populație și tendințele de evoluție ale acesteia. În analiza morbidității se va determina frecvența factorilor de risc în populația susceptibilă de a face o anumită boală, ori de câte ori este posibil.

Sunt descrise următoarele *tipuri de morbiditate*:

- *Morbiditatea reală* – include teoretic toate cazurile de îmbolnăvire existente în comunitate; tendința este de a cunoaște cât mai exact ponderea acestui tip de morbiditate.
- *Morbiditatea diagnosticabilă* – se referă la cazurile existente în comunitate, dar pentru care tehnicile cunoscute nu permit stabilirea diagnosticului (SIDA a devenit cunoscută după descoperirea tehnicilor de diagnostic).
- *Morbiditatea diagnosticată* – cuprinde cazurile care pot fi diagnosticate prin tehnicile existente în perioada de referință.
- *Morbiditatea resimțită* – se referă la îmbolnăvirile percepute de populație.

Co-morbiditatea se referă la „orice combinație a două sau mai multe boli/deficiențe apărute la același individ” (D. Ruwaard).

Analiza morbidității este necesară pentru:

- controlul bolilor într-o populație;
- elaborarea și implementarea măsurilor de prevenție;
- planificarea îngrijirilor de sănătate;

- analiza factorilor socioeconomiți în relație cu sănătatea unei populații umane;
- estimarea importanței economice a bolii;
- comparații naționale și internaționale legate de propagarea bolii;
- cercetarea etiologiei și a tabloului clinic al bolii.

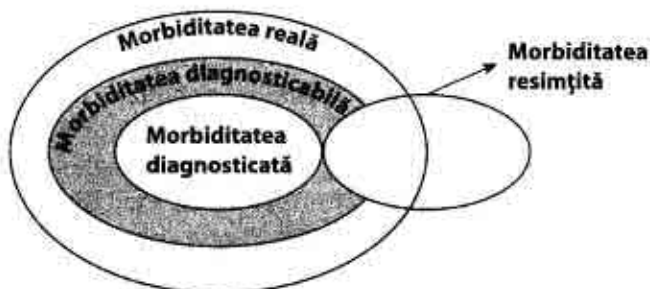


Figura 10.1. Tipuri de morbiditate.*

*Sursa: adaptare după Raynald Pineault, 1990.

D. Ruwaard și colaboratorii săi descriu trei categorii de boli care influențează mai frecvent sănătatea și care sunt grupate în trei liste de boli:

- boli care influențează numărul anilor potențiali de viață pierduți (PYLL), fiind responsabile de decesele premature și care au efect asupra speranței de viață;
- boli care au rata de prevalență mare și o contribuție importantă în producerea incapacității pe termen lung;
- boli care au o rată de incidență mare și care au o contribuție importantă în producerea incapacității pe termen scurt.

Criteriile pentru caracterizarea bolilor în studiile de morbiditate sunt:

- prezența bolii;
- numărul de boli care se găsesc la populație;
- frecvența bolilor la un grup de populație;
- gravitatea bolii;
- impactul asupra sănătății.

Evoluția bolii poate fi descrisă prin următoarele procese rezultative: vindecare, cronicizare, complicații (incapacitate, handicap etc.) și deces.

10.2. MĂSURAREA MORBIDITĂȚII OBSERVATE

Măsurarea frecvenței bolii se bazează pe conceptul de incidență și prevalență și se utilizează pentru a identifica cazurile de îmbolnăvire dintr-o populație și dintr-o perioadă de timp definită.

Raynauld Pineault (1990) consideră necesar în măsurarea bolii determinarea factorilor de risc, care sunt precursorii bolii, și calcularea relației dintre acestea și boală. În funcție de modul de măsurare a morbidității, se descriu 2 tipuri de abordări: **transversală** (se referă la un an calendaristic sau la o grupă de vârstă) și **longitudinală** (se referă la o generație sau cohortă).

Morbiditatea este analizată în relația cu principalii determinanți ai sănătății (mediu, fumat, alimentație, educație, migrație etc.). Pentru evaluarea eficacității programelor de sănătate și a intervențiilor aplicate în rezolvarea unor probleme de sănătate, în analiza morbidității fenomenele statistice vor fi prezentate pe: genul, mediul de rezidență (rural/urban), nivel de educație, categorii socio-profesionale, pe grupe de vârstă și boli.

Este necesar să se prezinte statisticile separat pe sexe, cu includerea grupei de boli și grupei de vârstă – aspect important în analiza „gender”. „Gender” este un „concept dinamic la care se analizează relațiile dintre bărbați și femei în contextul social”.

În selectarea indicatorilor pentru măsurarea morbidității se vor respecta câteva criterii majore:

- datele și informațiile necesare calculării indicatorilor să fie simplu de colectat și utilizat;
- indicatorii să fie sensibili la modificările produse pe termen scurt în starea de sănătate sau în determinanții sănătății;
- indicatorii trebuie să fie capabili să analizeze situațiile și din ariile mici;
- să cuprindă cât mai multe aspecte ale sănătății.

Măsurarea frecvenței bolii depinde de estimarea corectă a numărului de persoane din populație în care s-a produs fenomenul (populația susceptibilă de a dezvolta boală). De exemplu, în calcularea frecvenței cancerului de col uterin, populația de referință va fi reprezentată de grupul de persoane de gen feminin între 25 și 69 de ani (figura 3.2.).

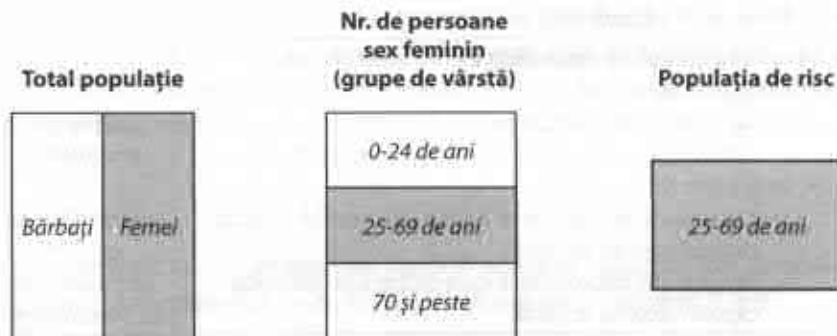


Fig. 10.2. Populația cu factor de risc în studiul cancerului de col uterin (R. Beaglehole, 1993).

În exemplul acesta grup reprezintă populația susceptibilă de a face boala. Utilizarea în acest caz a întregii populații din comunitatea respectivă ar conduce la „diluția fenomenului”.

ACUMULAREA DATELOR PENTRU ANALIZA MORBIDITĂȚII

Datele pentru analiza morbidității sunt dificil de obținut în comparație cu datele pentru mortalitate sau natalitate. Pentru morbiditatea spitalizată, datele și informațiile se culeg mai ușor datorită foilor de observație și a înregistrărilor computerizate. Pentru bolile contagioase, sistemul de culegere și înregistrare a cazurilor noi de îmbolnăvire funcționează mult mai eficient și se pot obține date de calitate, comparativ cu datele pentru bolile cronice. În studiul morbidității observate este necesar de a preciza unitatea de observare și aspectul morbidității, care vor conduce la definirea metodei de abordare.

Tabelul 10.1.

Abordarea morbidității observate

Unitatea de observare (evenimentul) poate fi:	Aspectul morbidității (fenomenul)
<ul style="list-style-type: none"> • A. Îmbolnăvirea (cazul de îmbolnăvire) • B. Persoana bolnavă 	
A. Studiul cazului de îmbolnăvire se efectuează: <ul style="list-style-type: none"> • în funcție de debut: <ul style="list-style-type: none"> - caz nou de îmbolnăvire; - caz nou și vechi de îmbolnăvire (caz existent). • în funcție de gravitate: <ul style="list-style-type: none"> - caz nou de îmbolnăvire care întrerupe temporar capacitatea de muncă; - caz nou de îmbolnăvire care întrerupe difinitiv capacitatea de muncă. 	<p><i>incidență</i> <i>prevalentă</i></p> <p><i>morbiditatea</i> <i>cu ITM</i> <i>morbiditatea</i> <i>cu invaliditate</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> - caz nou de îmbolnăvire care determină spitalizarea; - caz nou de îmbolnăvire care determină decesul pe cauze medicale. 	<p><i>morbiditatea</i> <i>spitalizată</i> <i>morbiditatea</i> <i>specifică</i></p>
B. În studiul morbidității, persoana bolnavă poate fi: <ul style="list-style-type: none"> • considerată la un moment dat (pe contingente); • considerată longitudinal (în dinamică). 	<p><i>morbiditatea</i> <i>individuală</i> <i>morbiditatea</i> <i>succesivă</i></p>

În măsurarea morbidității observate într-o populație sau comunitate se utilizează frecvent următorii indicatori:

1. rata de incidență;
2. rata de prevalență;
3. frecvența morbidității spitalizate;
4. frecvența morbidității cu incapacitate;
5. structura morbidității spitalizate;
6. structura morbidității prin incapacitate;
7. indici de structură pentru incidență/prevalență.

SURSE DATELOR ȘI INFORMAȚIILOR PENTRU MORBIDITATEA OBSERVATĂ

Pentru colectarea datelor sunt necesare metode noi pe lângă cele clasice cunoscute. Se practică studiile de tip „santinela”, precum și studiile bazate pe chestionare pentru măsurarea morbidității percepute de individ.

Scopul constă în aceea, ca indicatorii calculați să devină baza stabilirii politicilor de sănătate și pentru elaborarea deciziei cu privire la aplicarea unor intervenții țintite asupra grupurilor specifice din populație. Acești indicatori trebuie să pună la dispoziție informații despre distribuția problemelor de sănătate și să permită identificarea cauzelor acestor probleme.

10.3. INCIDENȚA

Incidența este fenomenul de masă al apariției cazurilor noi de boală într-o populație definită, în perioada de observare (frecvent 1 an).

Rata de incidență se referă la identificarea cazurilor noi de boală. Cazurile noi sunt denumite „incidență” („incident cases”). Măsurarea incidenței furnizează probabilitatea sau riscul de apariție a bolii în populația expusă la risc. Incidența cu nivel mare indică un risc crescut al bolii în populația aflată la risc. Incidența permite estimarea vitezei de propagare a bolii într-o populație.

Rata de incidență include noțiunea „timp” (zile, luni, ani). Reprezintă un instrument esențial în studiile etiologice ale bolilor acute și cronice.

Există două tipuri de măsurare a incidenței: *riscul și rata*. Diferența dintre risc și rată constă în metoda de calcul. **Riscul** – reprezintă populația de referință în calcul, este cea existentă la începutul studiului și supusă acțiunii factorului de risc. **Rata** – pentru calcul să utilizează populația medie (la 1 iulie a unui an calendaristic).

Incidența se măsoară prin rate de incidență. Rata de incidență include componenta „timp” și poate prelua următoarele forme:

- rata de incidență anuală (globală);
- rata de incidență specifică (pe sexe, mediu de rezidență, cauze medicale, grupuri de vârstă etc.);

- densitatea incidenței;
- incidența cumulată;
- rata de „atac” a incidenței.

Obiectivele studiilor de incidență

- să explice etiologia bolii;
- să definească riscul pentru individ și pentru grupurile de populație;
- să determine eficacitatea unei intervenții (tratament, un program de sănătate) etc.

Din punctul de vedere al serviciilor de sănătate, rata de incidență depinde de:

- disponibilitatea serviciilor de sănătate;
- accesibilitatea (geografică, financiară) la serviciile de sănătate;
- acceptabilitatea îngrijirilor de sănătate.

Formula de calcul

$$\text{Rata de incidență anuală} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de boală „X”, anual}}{\text{P sex masculin/feminin}} \times 1000$$

$$\text{Rata de incidență specifică pe sexe} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de îmbolnăvire la sexul masculin/feminin}}{\text{P sex masculin/feminin}} \times 1000$$

unde P = populația de la mijlocul anului (1 iulie)

$$\text{Rata de incidență specifică pe mediu U/R} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de îmbolnăvire din U/R}}{\text{P din mediu U/R}} \times 1000$$

unde U = mediul urban, R = mediul rural

$$\text{Rata de incidență specifică pe boli (grupe de boli)} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de îmbolnăvire pentru boală „X”}}{\text{Populația la 1 iulie}} \times 1000$$

Exemplu:

În anul 2000 s-au înregistrat:

<i>Cazuri noi de boli infecțioase și parazitare</i>	747000
<i>Cazuri noi de boli ale ap. digestiv</i>	1366000
<i>Populația la 1 iulie 2000</i>	22435205 de locuitori

Rezolvare:

1. Rata de incidență specifică prin boli infecțioase și parazitare =

$$\frac{747000}{22435205} \times 100000 = 3329,5 \text{ cazuri noi la } 100000 \text{ de locuitori}$$

2. Rata de incidență specifică prin boli aparatului digestiv =

$$\frac{1366000}{22435205} \times 100000 = 6088,64 \text{ cazuri noi la } 100000 \text{ de locuitori}$$

Rata de incidență specifică pe boli și grupe de vârstă =

$$\frac{\text{Nr. cazurilor de îmbolnăvire pentru boala „X” la grupa de vârstă „Z”}}{\text{Populația din grupa de vârstă „Z”}} \times 100000$$

Exemplu:

În anul 2000 s-au înregistrat:

<i>Cazuri noi de TBC la grupa de vârstă 0-14 ani</i>	1 718
<i>Numărul copiilor de 10-14 ani</i>	4 098 100

Rezolvare:

Rata de incidență specifică prin TBC la 0-14 ani =

$$\frac{1718}{4098100} \times 100000 = 41,92 \text{ cazuri noi de TBC la grupa de vârstă 0-14 ani}$$

Densitatea incidenței permite să se calculeze mai precis viteza de propagare a bolii. Unitatea de măsură este perioada de timp în care fiecare persoană din colectivitatea observată este expusă la risc înainte de apariția bolii (Last, 1998).

DENSITATEA INCIDENȚEI

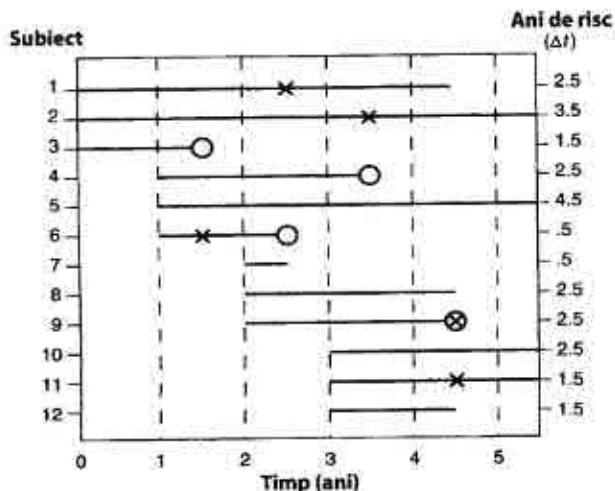


Fig. 10.3. Reprezentarea schematică a densității incidenței

$$\text{Densitatea incidenței} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de boală din perioada observată}}{\text{Nr. ani-persoană de expunere din populația de risc}} \times 1000$$

Exemplu:

Se consideră:

- mărimea colectivității 60000 de femei
- grupa de vârstă 35-39 de ani
- perioada de observare (expunere) 3 ani
- cazuri noi de cancer de sân din această perioadă 90

Determinați densitatea incidenței și rata de incidență pentru perioada observată.

Rezolvare:

- se calculează numărul ani-persoană de expunere
- $60000 \times 3 \text{ ani} = 180000 \text{ ani-persoană de expunere}$

$$\text{Densitatea incidenței} = \frac{90}{180000} \times 1000$$

$$\text{Rata de incidență} = \frac{90}{60000} \times 1000$$

Rata de incidență cumulată (sau riscul) este similară cu „*riscul de deces*” și poate fi văzută ca o probabilitate, sau riscul persoanelor dintr-o populație dată de a dezvolta boală în perioada definită, cu condiția ca persoanele expuse la începutul perioadei să fie sănătoase.

$$\text{Rata de incidență cumulată} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi apărute în perioada definită}}{\text{Nr. persoanelor din populația de risc care nu prezintă boala la începutul perioadei}} \times 1000$$

Exemplu:

- Numărul persoane de sex feminin care nu au boală la începutul perioadei definite 35000
- Perioada de studiu 7 ani
- Numărul cazurilor noi de infarct de miocard care au apărut în cei 7 ani 215

Rezolvare:

$$\text{Rata de incidență cumulată} = \frac{215}{135000} \times 1000$$

$$\text{Rata de „atac” a incidenței} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi (episoade, evenimente) din perioada de expunere}}{\text{Nr. persoanelor de risc (de preferat ani-persoană)}} \times 1000$$

Rata de atac este de 2 tipuri:

- rata primară;
- rata secundară.

Exemplu:

$$\text{Ponderea cazurilor noi de îmbolnăvire prin bolile aparatului digestiv} = \frac{\text{Nr. cazurilor noi de îmbolnăvire prin boli ale ap. digestiv}}{\text{Nr. total de cazuri noi de îmbolnăvire pentru toate bolile}} \times 100$$

Utilizarea ratei cumulative

Este utilă pentru compararea riscului pentru sănătate în diferite populații.

Riscul este, de obicei, aplicat pentru primul episod al bolii.

Riscul se exprimă ca o probabilitate între 0 și 1.

Rata de fatalitate

Rata cazurilor de fatalitate („case-fatality”) exprimă severitatea bolii, adică proporția de decese printr-o anumită cauză de boală care apar în masa bolnavilor cu boala respectivă, într-o perioadă de timp (de obicei 1 an). Deși este o rată, se raportează la 100 de bolnavi cu boala respectivă.

$$\text{Rata de fatalitate} = \frac{\text{Nr. de decese prin boala „X” din perioada studiată}}{\text{Nr. de cazuri prin boala „X” din aceeași perioadă}} \times 100$$

Exemplu:

Dacă într-o localitate, în anul 1999, existau 12 persoane diagnosticate cu cancer pulmonar, dintre care au murit 6 în anul respectiv, rata de fatalitate va fi $6/12 \times 10 = 50\%$.

Exercițiu. Datele prezentate sunt fictive, pentru a se putea calcula ușor ratele solicitate și pentru a înțelege modul în care se stabilesc numărătorul și numitorul pentru calcularea ratei de incidență și a ratei de prevalență.

În 1996, în municipiul „X” a fost examinat un lot de 1000 de femei, înregistrându-se 40 de cazuri de boală ulceroasă. În cea de-a doua perioadă a anului (după 1 iulie), 5 persoane au decedat, 5 persoane au migrat și 5 persoane s-au vindecat. În aceeași perioadă s-au înregistrat 20 de noi cazuri de îmbolnăvire (boală ulceroasă). Să se determine morbiditatea prin boală ulceroasă în grupul examinat.

Rezolvare. Importantă în interpretarea rezultatelor este stabilirea corectă a numitorului pentru fiecare rată. În acest exemplu, pierderile prin decese și migrație s-au produs în a doua jumătate a anului. În acest caz, populația la mijlocul anului va fi calculată după 2 tipuri de judecăți:

- se iau în considerare ieșirile (decese și migrații) care se scad din populația inițială (1000 de femei);
- se pornește de la populația sănătoasă la 31 decembrie (940 de femei), la care se adaugă toate cazurile de boală ulceroasă (cazuri noi, cazuri vechi, cazuri vindecate).

1. Calculul populației la mijlocul anului

din 1000 de femei se scad	la 940 de femei sănătoase (la 31 decembrie) se adaugă
- 5 decese	+20 de cazuri noi
<u>- 5 migrații</u>	+25 de cazuri vechi
990 de femei (la 1 iulie)	<u>+5 cazuri vindecate</u>
	990 (la 1 iulie)

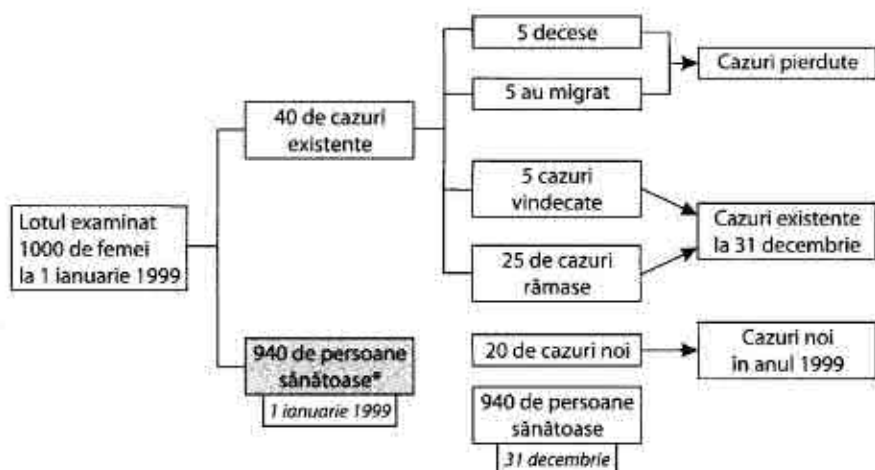


Fig. 10.4. Explicațiile la exercițiu.

Printre **factori principali** care influențează nivelul incidenței se re-găsesc:

- modificarea stilului de viață;
- modificarea virulenței factorilor incriminați în producere a bolii;
- apariția unor noi determinanți;
- eficacitatea programelor naționale și a celor de intervenție;
- evoluția temporară a bolii;
- metode noi de diagnostic;
- modificări în structura pe grupe de vârstă a populației;
- modificări în clasificarea bolii;
- migrația.

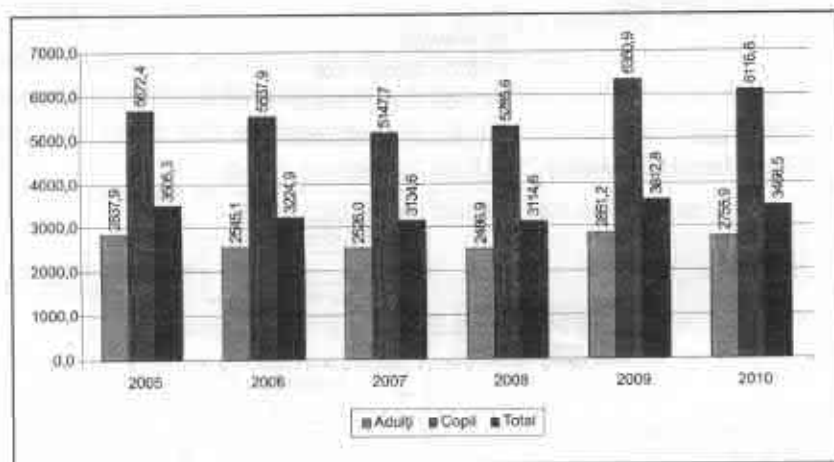


Fig. 10.5. Rata incidenței globale în Republica Moldova, anii 2005-2010 (la 10 mii de locuitori).

Tabelul 10.2.

**Structura incidenței globale a populației Republicii Moldova
după forme nosologice, a. 2010 (%)**

LOCUL	CLASA DE MALADII	%
I	Bolile aparatului respirator	27,3
II	Leziuni traumatice, otrăviri	14,2
III	Bolile infecțioase și parazitare	11,9
IV	Bolile pielii și țesutului	6,6
V	Bolile aparatului genito-urinar	6,1
VI	Bolile aparatului digestiv	5,5
VII	Bolile aparatului circulator	5,3
VIII	Bolile sistemului osteomuscular	4,6
IX	Complicații de sarcină, naștere și lăuzie	4,2

10.4. PREVALENȚA

Prevalența reprezintă frecvența cazurilor de boală existente (cazuri noi și vechi de îmbolnăvire) într-o populație la un moment dat (prevalența de moment – „point prevalence”) sau într-o perioadă (prevalența de perioadă – „period prevalence”).

Obiectivele studiilor de prevalență (OMS, 1994):

- să determine amploarea bolii în populație (“povara” bolii);
- să sprijine stabilirea priorităților în serviciilor de sănătate (atât curative, cât și preventive);
- să sprijine stabilirea priorităților de cercetare;
- să sprijine stabilirea identificării grupurilor dezavantajate și a intervențiilor de sănătate țintite;
- să furnizeze un rezultat care poate fi comparat într-o intervenție, program, în evaluarea unui sector sau a unei planificări;
- să furnizeze elemente pentru formularea ipotezelor etiologice;
- să constituie o bază metodologică nouă pentru alte studii ulterioare;

- să ajute la determinarea nevoilor de resurse umane, financiare și materiale;
- să sprijine planificarea facilităților, mai ales a numărului de paturi și de spitale dintr-o zonă.

Prevalența se măsoară prin rata de prevalență.

$$\text{Rata prevalenței de moment} = \frac{\text{Nr. cazurilor existente în momentul definit}}{\text{Nr. persoane investigate}} \times 100$$

$$\text{Rata prevalenței de perioadă} = \frac{\text{Nr. cazuri existente din perioada definită (1 ianuarie-31 decembrie)}}{\text{Nr. persoanelor investigate}} \times 100$$

Nota: Rata de prevalență se poate raporta și la 100 000 de persoane investigate.

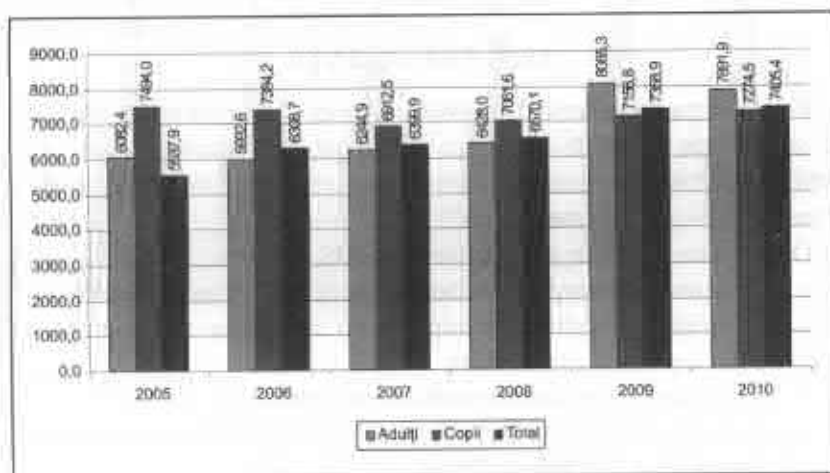


Fig. 10.6. Rata prevalenței globale în Republica Moldova, a. 2005-2010 (la 10 mii de locuitori).

Rate de prevalență specifică**Exemplu**

$$\text{Rata de prevalență pentru bolile aparatului digestiv} = \frac{\text{Nr. cazurilor existente de îmbolnăvire ale ap. digestiv}}{\text{Nr. persoanelor investigate}} \times 100000$$

Rata de prevalență depinde de două componente: incidența bolii și durata bolii.

În situația în care incidența și durata bolii sunt relativ stabile, obținem următoarea relație matematică: Rata de prevalență = Rata de incidență x Durata bolii.

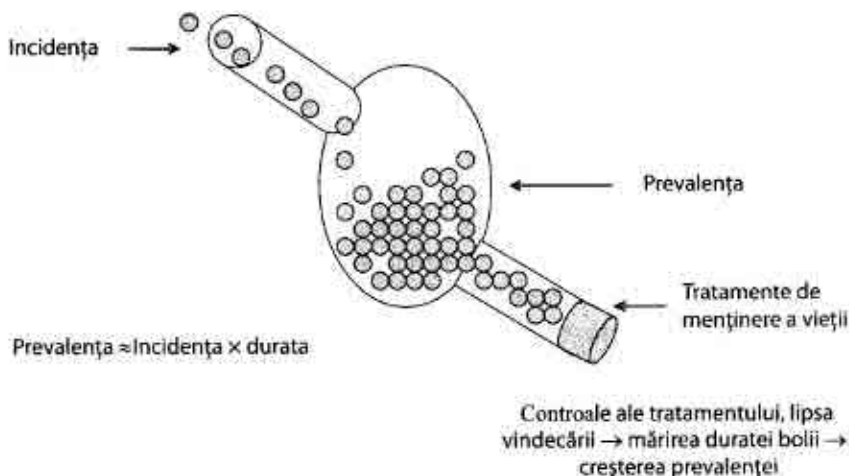


Fig. 10.7. Relația dintre incidență și prevalență.

$$\text{Indicele de prevalență} = \frac{\text{Nr. cazurilor de boală aflate în evidență la sfârșitul anului}}{\text{Nr. persoane la 31 decembrie}} \times 100$$

Scopurile anchetelor de prevalență:

- să descrie prezența bolii, incapacității sau a unor caracteristici personale;
- să ofere date necesare pentru calcularea unor indicatori ai stării de sănătate;
- să permită cunoașterea distribuției unor factori de risc din populația examinată, care pot fi concomitent prezenți sau asociați bolii.

Anchetele de prevalență sunt de 2 tipuri:

1. **Descriptive** – oferă informații separat pentru fiecare variabilă: câte boli revin la o persoană sau ce aspect de comportament există în populație.
2. **Caz-control** – înregistrează simultan informații despre prezența bolii și informații prin anamneză despre variabile care descriu factorul de risc (caracteristici biologice, genetice, comportamentale). Frecvența bolii și a altor caracteristici sunt examinate în relație cu vârsta, sexul, etnia etc.

Caracteristici principale ale anchetelor de prevalență:

- se înregistrează prezența bolii, ca rezultat al expunerii;
- se înregistrează prezența unor factori de risc, consemnându-se informații privind caracteristicile biologice, genetice și comportamentale care apar înainte sau în timpul bolii;
- nu stabilesc asociația de tip cauzal dintre factorul de risc și boală;
- sunt generatoare de noi date;
- se realizează ad-hoc sau periodic;
- pot da informații despre aspectele subiective ale sănătății. Scopul anchetelor de prevalență este următorul:
- să descrie prezența bolii, incapacității sau a unor caracteristici personale;
- să ofere date necesare calculării unor indicatori ai stării de sănătate;
- să permită cunoașterea distribuției unor factori de risc din populația examinată, care pot fi concomitent prezenți sau asociați bolii.

Indicatori de structură

Prevalența bolii într-o comunitate este influențată de factori multipli, care conduc la creșterea sau scăderea nivelului indicatorului.

Astfel, **creșterea nivelului prevalenței poate fi determinat de:**

- plecarea persoanelor sănătoase din populația studiată;
- apariția de noi cazuri de boală;
- puține vindecări;
- îmbunătățirea facilităților de diagnostic;
- letalitatea scăzută;
- mortalitatea scăzută;
- durata mare a bolii;
- imigrarea bolnavilor.

Prevalența poate scădea prin:

- intrarea unui număr de persoane sănătoase în populația studiată;
- emigrarea bolnavilor;
- numărul redus de noi cazuri depistate;
- mortalitate crescută;
- durata scurtă a bolii;
- cazuri mai multe de vindecare;
- fatalitate crescută.

10.5. MORBIDITATEA SPITALIZATĂ

Morbiditatea spitalizată reprezintă o altă metodă pentru măsurarea bolii într-o populație și se referă la persoanele internate. Morbiditatea spitalizată completează informațiile obținute din teritoriu; se referă la bolile care au determinat spitalizarea, într-o perioadă de timp definită; măsurarea se realizează frecvent prin rate de frecvență și indicatori de structură.

Exemplu:

- numărul diagnosticelor (diagnostice la internare) pe grupe de boli, raportate la 100 de locuitori; această rată trebuie interpretată cu prudență, deoarece populația de referință, cea de nu-

mitor, este dificil de delimitat, iar numărul de diagnostice la externare poate fi multiplu; și în acest caz se măsoară morbiditatea spitalizată pe grupe de vârstă, sexe, mediu etc.;

- un alt indicator utilizat este durata medie de spitalizare, care pune în evidență gravitatea bolii și volumul activității.

Morbiditatea spitalizată este influențată de o serie de factori, care concură la accesibilitatea și acceptabilitatea spitalizării, cum ar fi:

- factorii sociali;
- numărul de paturi;
- tipul de spital;
- politicile de sănătate;
- dotarea spitalului;
- gradul de specializare a personalului;
- modalitățile de comunicare dintre bolnav și personalul medical (relația medic-pacient).

10.6. MORBIDITATEA INDIVIDUALĂ

(pe contingente)

Unitatea de observație este persoana bolnavă care poate prezenta una sau mai multe boli. Datele se obțin prin anchete medicale și se calculează indicatorii de structură.

În analiza morbidității se vor utiliza cât mai mulți dintre indicatorii specifici fenomenului, deoarece fiecare dintre ei acoperă un domeniu util în identificarea problemelor de sănătate și a nevoilor de îngrijiri de sănătate. Ca tehnici se vor utiliza:

- comparările dintre diferite perioade de timp pentru același teritoriu;
- comparările dintre diferite teritorii (județe, raioane, raion-țară, țări) pentru aceeași perioadă de timp.

Pentru interpretarea rezultatelor un rol important au tabelele, graficele și cartogramele prezentate cât mai sugestiv.

Sunt descrise două tehnici pentru calcularea morbidității individuale:

- tehnica descrisă de D. Ruwaard și P. G.N. Kramers (1994);
- tehnica de „vizualizare a informațiilor despre sănătate” descrisă de Konrad Beyer și Gerhard Brauer (1999).

Tehnica descrisă de D. Ruwaard și P. G.N. Kramers

Algoritm de calcul:

Etapa 1. Rata din ultimul an de observare – Rata din anul de referință

Etapa 2.

$$\frac{\text{Rezultatul diferenței}}{\text{Rata din anul de referință}} \times 100$$

Anul inițial observat este anul de referință și este considerat că este egal cu 100.

În anumite situații se poate considera anul de referință egal cu 1.

Tehnica se poate aplica la oricare indicator utilizat în monitorizarea stării de sănătate a populației.

Aplicație:

Identificarea modificărilor produse în rata de prevalență pe sexe și medii de rezidență la populația de 15 ani și peste, în perioada 1989-1997. S-a considerat anul de referință 1989 = 100.

Anul observării este 1997.

Ratele de prevalență pentru populația de 15 ani și peste sunt prezentate în tabel.

Calculul modificărilor produse în ratele de prevalență în perioada studiată exprimate în procente:

$$1) 109,75 - 102,03 = 7,72\%$$

$$2) \frac{7,72}{102,3} \times 100 = 7,56\%$$

10.7. MORBIDITATEA CU INCAPACITATE DE MUNCĂ

Prin reducerea vitalității se înțelege nu numai pierderea posibilităților de instruire, comunicare, deplasare, autocontrol, dar și pierderea capacităților de muncă.

Creșterea nivelului asistenței medicale este un factor principal al Sistemului Național de Ocrotire a Sănătății. În legătură cu aceasta se impune perfecționarea continuă a procesului de diagnosticare, tratament și a măsurilor de reabilitare. În acest scop în cadrul unităților sanitare se creează consilii medicale consultative. Consiliul Medical Consultativ (CMC) constituie una dintre verigile esențiale în asigurarea realizării întregului complex de măsuri pentru atingerea și menținerea unui nivel înalt de asistență medicală populației.

În activitatea sa cotidiană, CMC are menirea să asigure exigența și creșterea continuă a profesionalismului cadrelor medicale, respectarea de către medic a normelor și principiilor morale și etice.

10.7.1. *Principii de bază ale consiliilor medicale consultative*

Consiliile Medicale Consultative (CMC) există în cadrul diferitor unități sanitare (spitale, centre ale medicilor de familie, servicii consultative pentru femei, clinicile Universității de Stat de Medicină și Farmacie și ale instituțiilor de cercetări științifice etc.). Din componența lor fac parte medicul-șef adjunct pentru probleme curative, un medic consultant și medicul curant.

Președintele CMC este membru permanent al consiliului, iar ceilalți doi medici se schimbă în funcție de afecțiunea de care suferă bolnavul examinat. În caz de necesitate, consiliul medical trimite bolnavii la consultație și tratament în instituțiile curative specializate.

CMC poate efectua controlul și expertiza calității principiilor de diagnosticare și tratament, realizate atât de medicii curanți, cât și de secțiile unității sanitare sau de unitatea sanitară în întregime, prezentând conducerii acestei unități informațiile și propunerile corespunzătoare.

CMC sancționează prelungirea concediului medical în corespundere cu „Instrucțiunea cu privire la modul de acordare a concediului medical în Republica Moldova”.

CMC la decizia de îndrumare a bolnavilor și invalizilor la organele de expertiză medicală a vitalității în vederea expertizei sau reexpertizei pentru:

- încadrarea în invaliditate sau sancționarea prelungirii concediului medical;
- determinarea (în procente) gradului de reducere a capacității de muncă în urma accidentelor de muncă, anumite prescripții legate de procesul de muncă;
- reexaminarea invalizilor;
- evaluarea condițiilor de trai și a necesității în ajutor social pentru invalizi;
- examinarea cu scop consultativ;
- determinarea cauzei decesului capului familiei în urma accidentului de muncă, bolii profesionale sau a acțiunilor de luptă în timpul conflictelor militare și în alte cazuri ce necesită stabilirea pensiei și a despăgubirilor pentru membrii familiei defunctului;
- acordarea de ajutor cetățenilor la perfecționarea documentelor necesare pentru efectuarea expertizei medicale.

CMC de la instituțiile sanitare publice pentru copii efectuează încadrarea în invaliditate a copiilor sub 16 ani în conformitate cu „Lista bolilor și a stărilor patologice pentru care se acordă dreptul la pensii sociale pentru copiii invalizi din copilărie până la vârsta de 16 ani în Republica Moldova”, aprobată prin Hotărârea Guvernului Republicii Moldova.

CMC analizează desfășurarea și eficiența reabilitării medicale, contribuie la elaborarea programelor individuale de reabilitare medico-socială a bolnavilor și invalizilor.

CMC eliberează concluzii medicale în modul stabilit de lege privind:

- necesitatea transferării lor, pe motiv de sănătate, temporar sau permanent, la o muncă mai ușoară sau la altă muncă cu condiții inofensive, ținând cont de calificarea bolnavului;

- necesitatea transferării de la locurile de muncă în condiții nocive a minorilor și femeilor gravide;
- necesitatea transferării la munci ce ar corespunde stării lor de sănătate a persoanelor cu activitate vitală redusă, dar care nu necesită concediu medical și n-au indicațiile respective pentru a fi trimise la expertiza medicală a vitalității;
- necesitatea transferării provizorii la alt lucru pe motive de carantină a purtătorilor de germeni patogeni ai bolilor infecțioase (în comun cu Centrul de Medicină Preventivă);
- necesitatea acordării concediului academic pe motive de sănătate sau transferării la altă facultate a studenților din instituțiile de învățământ superior, colegii, licee, școli etc.;
- eliberarea de la examenele de promovare și de admitere a elevilor din școlile de cultură generală (licee etc.);
- posibilitatea plecării persoanelor solicitante și a membrilor familiilor lor peste hotare, conform stării de sănătate;
- indicațiile medicale pentru tratamentul balneo-sanatorial;
- indicațiile medicale pentru întreruperea gravidității în termene tardive;
- dreptul de acordare a spațiului locativ sau separat în legătură cu starea sănătății;
- eliberarea de la lucru pentru îngrijirea unui bolnav sau a copilului de către un membru al familiei;
- starea sănătății șomerilor.

CMC propagă cunoștințele și practica expertizei medicale a vitalității printre cadrele medicale, analizează greșelile de trimitere a bolnavilor la expertiza medicală a vitalității, precum și cazurile de divergență dintre propriile decizii și cele ale Consiliului de expertiză medicală a vitalității.

Consiliul Medical Consultativ examinează:

- toate cazurile de încălcare a legislației privind acordarea concediului medical;
- plângerile privind acțiunile medicilor legate de acordarea concediului medical;

- plângerile privind acțiunile medicilor în procesul acordării asistenței medicale.

Rezultatele examinării bolnavilor și deciziile Consiliului Medical Consultativ se înregistrează în documentele primare medicale ale pacientului, precum și într-un registru special.

10.7.2. Reducerea vitalității temporare

Boala este o stare în care individul nu-și poate exercita funcțiile și obligațiile obișnuite și nu este în stare să-și realizeze în mod normal atribuțiile sale sociale în urma dereglării structurii anatomice și a funcțiilor psiho-fiziologice.

Dereglarea funcțiilor organismului determină scăderea vitalității. Prin reducerea vitalității se înțelege orice limitare sau lipsă a capacităților de activitate într-un cadru considerat normal pentru om.

Reducerea vitalității poate fi temporară și permanentă.

Expertiza vitalității temporare se bazează pe următoarele principii:

- Concediul medical se acordă de către medicul de familie, precum și de cei ai unităților sanitare, care se subordonează altor departamente de pe teritoriul Republicii Moldova.
- Medicul curant are dreptul să acorde de unul singur concediu medical pe toată perioada cât durează restabilirea vitalității. Durata concediului medical se determină în conformitate cu instrucțiunea nr. 175 din 09.06.2005 privind limitele concediului medical în caz de boală sau traumă, aprobată de Ministerul Sănătății.
- Certificatul se eliberează salariaților și ucenicilor asigurați din mijloacele bugetului asigurărilor sociale de stat.
- Certificatul pentru maternitate se eliberează femeilor salariate, ucenicilor și soțiilor aflate la întreținerea salariaților.

Certificatul se eliberează și în cazurile în care incapacitatea temporară de muncă a survenit în timpul concediului de odihnă anual, în perioada de probă sau în ziua concedierii.

Acordarea concediului medical se confirmă prin eliberarea certificatului de concediu medical de forma aprobată de către ministrul Sănătății. Concediul medical se acordă în zilele calendaristice.

Persoanelor neîncadrate în câmpul muncii nu li se eliberează certificat de concediu medical, cu excepția șomerilor care beneficiază de ajutor de șomaj.

10.7.2.1 Tipurile de concediu medical

CONCEDIUL MEDICAL ÎN CAZ DE BOALĂ SAU TRAUMATISM

„Certificatul” se eliberează numai în cazurile, în care salariatul sau ucenicul (asiguratul), în urma unor boli, traumatisme sau altor cauze, pierde temporar capacitatea de a exercita funcțiile și obligațiunile de serviciu.

În toate cazurile, eliberarea și prelungirea „Certificatului” se argumentează prin existența în documentația medicală primară a înscrierilor, care confirmă incapacitatea temporară de muncă a pacientului: datele examenului clinic; rezultatele investigațiilor de laborator și instrumentale, consultațiile medicilor specialiști de profil, efectuate după caz, inclusiv în dinamică (conform standardelor medicale).

La eliberare și prelungirea „Certificatului” se va ține cont de nivelul dereglărilor funcționale, caracterul și evoluția maladiei, inclusiv rezultatele evaluării nivelului efortului fizic și neuropsihic corespunzător funcției ocupate de salariat, modului de organizare a locului de lucru, precum și de alți factori sociali și profesionali, ce influențează capacitatea de muncă și (sau) agravează starea sănătății salariatului.

În condiții de tratament ambulatoriu, „Certificatul” se eliberează din ziua în care asiguratul se adresează la instituția medico-sanitară și este stabilită incapacitatea temporară de muncă.

În condiții de tratament ambulatoriu, „Certificatul” se eliberează de către medicul de familie, iar în cazurile de traumatism și în unele cazuri justificate din punct de vedere medical, certificatul poate fi eliberat de către medicul specialist de profil din instituția medico-sanitară publică

din unitatea administrativ-teritorială în raza de deservire a căreia își are domiciliul bolnavul.

„Certificatul” pentru caz de boală sau traumatism (inclusiv traumatismul habitual) se eliberează bolnavului pe toată perioada tratamentului, până la restabilirea capacității de muncă, însă cel mult pentru 180 de zile pe parcursul unui an calendaristic.

După expirarea a 120 de zile calendaristice de incapacitate temporară de muncă, bolnavul este trimis la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității, pentru aprecierea gradului de pierdere a capacității de muncă, dacă există datele necesare, și pentru obținerea deciziei privind prelungirea concediului sau reluarea activității de muncă.

„Certificatul” poate fi prelungit peste 120 de zile calendaristice în temeiul avizului Consiliului de Expertiză Medicală a Vitalității pe un termen de cel mult 60 de zile calendaristice.

După expirarea a 180 de zile calendaristice, dacă există motive întemeiate privind posibilitatea recuperării, evitării stabilirii gradului de invaliditate și menținerii capacității de muncă a asiguratului, bolnavii sunt trimiși la Consiliul de Expertiză Medicală a Vitalității pentru obținerea deciziei privind prelungirea „Certificatului”.

Prelungirea „Certificatului” peste 180 de zile calendaristice poate fi efectuată în temeiul avizului Consiliului de Expertiză Medicală a Vitalității, pentru cel mult 30 de zile calendaristice, în funcție de evoluția cazului și de rezultatele acțiunilor de recuperare.

În caz de îmbolnăvire de tuberculoză, SIDA și cancer de orice tip, „Certificatul” se prelungeste cu respectarea cerințelor privind prelungirea lui și cu avizarea Consiliului de Expertiză Medicală a Vitalității. Durata lui este de cel mult un an pe parcursul ultimilor 2 ani.

„Certificatul” pentru incapacitatea temporară de muncă în legătură cu sarcina se eliberează conform indicațiilor medicale pe toată durata incapacității temporare de muncă, fără restricții.

Medicul de familie are dreptul să elibereze de unul singur „Certificat” pe o perioadă de 3 zile calendaristice, iar în total – pe o perioadă de cel mult 6 zile calendaristice; în caz de boli infecțioase, medicul de familie

are dreptul de a elibera certificat de concediu medical simultan pentru o perioadă până la 5 zile calendaristice.

După 6 zile calendaristice, „Certificatul” poate fi prelungit numai prin decizia Consiliului Medical Consultativ pe o perioadă până la 10 zile calendaristice, cu durata totală până la 30 de zile calendaristice. Peste 30 de zile calendaristice, certificatul poate fi prelungit, cu respectarea cerințelor menționate și numai prin decizia Consiliului Medical Consultativ al instituției medico-sanitare.

În instituțiile medico-sanitare cu un singur medic de familie, acesta are dreptul să elibereze „Certificatul”, în modul stabilit, pentru 6 zile calendaristice, și poate să prelungească „Certificatul” de unul singur pe o perioadă de încă până la 6 zile calendaristice, cu respectarea cerințelor prezentei instrucțiuni.

Persoanelor angajate conform contractului individual de muncă pe o durată determinată, inclusiv celor angajați la lucrări sezoniere și șomerilor care primesc indemnizații de șomaj, li se eliberează „Certificat” pe durata de cel mult 30 de zile pe parcursul unui an calendaristic.

În cazul în care în următoarele 3 zile după restabilirea capacității de muncă a persoanei, care s-a aflat în concediu medical din motivul unei maladii, se constată incapacitate temporară de muncă, în urma aceleiași sau altei maladii, eliberarea unui nou certificat se efectuează numai prin decizia Consiliului Medical Consultativ.

Medicul de familie are dreptul să elibereze în modul stabilit „Certificat” și pentru perioada examenului de laborator, precizării sau confirmării diagnosticului, precum și pentru ședințele de fizioterapie, radioterapie etc., dacă aceste examene sau proceduri nu pot fi efectuate în afara orelor de program ale persoanei în cauză.

Pacienților, care necesită consultații, investigații în instituțiile medico-sanitare publice republicane (ftziopneumologie, psihoneurologie, oncologie, dermatovenerologie etc.), li se eliberează „Certificat” pe un termen de până la 3 zile calendaristice, iar în caz de necesitate „Certificatul” se prelungește, în modul stabilit în baza extrasului (formularul nr. 027/e), eliberat de către instituția medico-sanitară pu-

blică republicană, care confirmă aflarea pacientului la investigații și consultații.

În cazul în care boala a survenit la locul de muncă, în afara locului de trai sau în deplasare de serviciu în altă localitate, se permite eliberarea certificatului pentru tratament în condiții de ambulatoriu de către medicul de familie la care este arondată această întreprindere prin decizia Consiliului Medical Consultativ pe un termen de până la 3 zile calendaristice, perioadă în care pacientul se va prezenta la medicul de familie, în lista căruia este înregistrat, pentru efectuarea expertizei incapacității temporare de muncă, în modul stabilit.

Dacă bolnavul apelează la o instituție medico-sanitară (în caz de îmbolnăviri acute sau traumatism), deservită de un lucrător medical cu studii medii, lui i se acordă asistență medicală și i se eliberează un bilet de trimitere (formularul nr. 027/e) pe care se aplică ștampila instituției medico-sanitare cu recomandăția de a se adresa imediat sau a doua zi medicului de familie. În biletul de trimitere se face o descriere succintă a caracterului bolii sau traumatismului și se indică data și ora eliberării documentului. Medicul de familie, constatând incapacitatea temporară de muncă, eliberează persoanei în cauză un „Certificat” din data înregistrată în biletul de trimitere al pacientului. Dacă medicul de familie constată că persoana respectivă este aptă de muncă, certificatul nu se eliberează, iar biletul de trimitere se restituie, indicându-se ora sosirii și plecării ei.

În cazuri de traumatism sau intoxicație, medicul care eliberează certificatul descrie în documentația medicală primară de formă stabilită circumstanțele în care s-a produs traumatismul sau intoxicația (accident de muncă, pe stradă, la domiciliu etc.).

Dacă incapacitatea temporară de muncă a survenit în urma abuzului de alcool sau a acțiunilor comise în stare de ebrietate (traumatisme, psihoză alcoolică, delirium tremens, alcoolism cronic, consum de droguri sau substanțe toxice etc.), pacientului i se eliberează certificat pe toată perioada tratamentului ambulatoriu sau în spital. În certificat medicul indică boala și cauzele apariției ei: stare de ebrietate sau acțiunile co-

mise în această stare, abuzul de alcool (traumatism, psihoză, delirium tremens, alcoolism cronic, consum de droguri sau substanțe toxice).

În condiții de tratament spitalicesc, certificatul se eliberează de către instituțiile medico-sanitare pentru toată perioada de tratament în spital.

În cazurile, când bolnavul tratat ambulatoriu este trimis pentru prelungirea tratamentului în spital, pe „Certificatul” pentru tratament ambulatoriu se indică „prelungeste tratamentul”, în spital fiind completat un alt formular de certificat, cu indicarea numărului, seriei certificatului precedent și numărului de zile cu incapacitate temporară de muncă din certificatul precedent.

La externate „Certificatul” poate fi prelungit pe un termen de până la 3 zile calendaristice, termen în care pacientul se va prezenta la medicul de familie pentru continuarea tratamentului în condiții de ambulatoriu și prelungirea sau închiderea acestuia. În cazul în care există indicații medicale pentru prelungirea certificatului, pe certificatul eliberat în spital se face înscrierea „prelungeste tratamentul” și se eliberează în condiții de tratament ambulatoriu un alt formular de „Certificat”, cu indicarea numărului, seriei certificatului precedent și numărului de zile cu incapacitate temporară de muncă din certificatul precedent.

Persoanelor străine, aflate în deplasare de serviciu, oșpeție etc., „Certificatul” se eliberează în baze generale, prin decizia conducătorului instituției medico-sanitare, confirmat prin ștampila instituției medico-sanitare.

CONCEDIUL MEDICAL PENTRU ÎNGRIJIREA BOLNAVULUI

În cazul tratamentului în condiții de ambulatoriu, certificatul pentru îngrijirea copilului bolnav în vârstă de până la 7 ani și pentru îngrijirea copilului cu handicap până la 16 ani, cu afecțiuni intercurente se eliberează mamei sau tatălui pe o perioadă ce nu depășește 14 zile calendaristice.

Pentru îngrijirea copilului bolnav, certificatul se eliberează și altui membru al familiei (bunicii, bunelului, altor membri al familiei încadrați în muncă, tutorelui sau curatorului), dacă din anumite motive înteme-

iate, confirmate documentar, mama sau tata nu poate îngriji (în caz de boală, absență temporară, decădere din drepturile părintești etc.).

Dacă copilul bolnav necesită îngrijire după încheierea certificatului, pentru perioada ce depășește durata certificatului, prin intermediul Consiliului Medical Consultativ, se eliberează un certificat de formă stabilă, care confirmă necesitatea îngrijirii copilului bolnav.

Dacă în familie sunt câțiva copii care s-au îmbolnăvit consecutiv, certificatul se eliberează mamei sau unui alt membru al familiei pentru fiecare caz concret aparte, conform prevederilor prezentei instrucțiuni. Când doi sau mai mulți copii se îmbolnăvesc concomitent, pentru îngrijirea lor se eliberează un singur certificat de concediu medical.

În cazul când copilul suferă de boli contagioase sau este imobilizat într-un aparat gipsat ori este supus unor intervenții chirurgicale etc., durata prelungirii certificatului se stabilește de către Consiliul Medical Consultativ al instituției medico-sanitare, conform indicațiilor medicale pentru îngrijirea copilului bolnav în cazul bolii respective.

Pentru îngrijirea copilului bolnav în vârstă de până la 3 ani, certificatul se eliberează, de preferință, mamei, indiferent de faptul dacă există un alt membru al familiei care l-ar putea îngriji.

În cazul tratamentului în spital al copilului în vârstă de până la 7 ani, precum și al copilului cu handicap în vârstă de până la 16 ani, conform concluziei consiliului medical, mamei i se eliberează certificat pe întreaga perioadă în care copilul bolnav necesită îngrijire, dar nu mai mult de 30 de zile calendaristice. Dacă mama nu poate îngriji copilul, certificatul pentru îngrijirea copilului bolnav aflat în spital se eliberează altui membru al familiei care îl îngrijește (tatălui, bunicii, bunelului, altor membri al familiei încadrați în câmpul muncii, tutorelui sau curatorului).

„Certificatul” se eliberează, prin decizia Consiliului Medical Consultativ, unuia dintre părinți sau tutorelui (curatorului), care se ocupă de îngrijirea și educația copilului cu handicap în vârstă de până la 16 ani, pe toată perioada aflării acestuia în tratament baneo-sanatorial (inclusiv durata călătoriei tur-retur), dar nu mai mult de 30 de zile calendaristice.

CONCEDIU MEDICAL ÎN CAZ DE CARANTINĂ

Dacă serviciul sanitaro-epidemiologic, în scopul prevenirii îmbolnăvirilor, propune suspendarea temporară din funcție a salariaților care au fost în contact cu persoane cu boli contagioase, certificatul se eliberează în modul stabilit de către medicul de familie, conform indicațiilor medicale și epidemiologie.

CONCEDIUL MEDICAL ÎN LEGĂTURĂ CU TRANSFERUL DE SERVICIU

Dacă salariatul, în urma unui accident de muncă sau al unei boli profesionale, este transferat temporar, în conformitate cu prevederile legislației, la altă muncă, certificatul se eliberează în baze generale prevăzute de prezenta instrucțiune.

CONCEDIUL MEDICAL PENTRU TRATAMENT BALNEO-SANATORIAL

„Certificatul” pentru tratament balneo-sanatorial se eliberează în cazul când concediul de odihnă anual și cel suplimentar ale salariatului nu sunt suficiente pentru efectuarea tratamentului deplin și deplasarea tur-retur.

„Certificatul” se eliberează numai pentru zilele ce depășesc durata concediului de odihnă anual și suplimentar. La stabilirea duratei deplasării se va lua în considerare călătoria cu mijlocul de transport cel mai des utilizat în localitatea și pe trasele respective.

În cazul în care bolnavul de tuberculoză nu are dreptul la concediu de odihnă anual, deoarece nu a acumulat vechimea necesară pentru acordarea concediului corespunzător, „Certificatul” pentru tratamentul balneo-sanatorial se eliberează fără a se lua în considerare durata concediului de odihnă anual. Dacă, pe parcursul unui an calendaristic, bolnavul de tuberculoză este trimis de mai multe ori la tratament sanatorial, certificatul se eliberează fără a se ține cont de concediul de odihnă anual, care a fost luat în calcul anterior.

Dacă bolnavul este trimis pentru tratament recuperator în sanatoriu, nemijlocit din secțiile spitalicești după ce a suportat un infarct miocardic sau o intervenție chirurgicală (șuntare aortocoronariană, anevrism al aortei, ulcer stomacal sau duodenal, colecistită calculoasă etc.), se eliberează

certificat pe toată perioada aflării lui în spital, iar prelungirea ulterioară a certificatului o efectuează medicul curant în comun cu medicul-șef al stațiunii balneo-sanatoriale pe întreaga durată a tratamentului balneo-sanatorial, ținând cont de timpul necesar pentru deplasarea până la locul de trai.

Certificatul pentru tratamentul balneo-sanatorial este eliberat de către medicul de familie, prin decizia Consiliului Medical Consultativ până la data plecării la sanatoriu.

Solicitantul certificatului trebuie să prezinte:

- biletul de tratament balneo-sanatorial;
- adeverința din partea administrației privind durata concediului de odihnă anual și celui suplimentar.

CONCEDIUL MEDICAL PENTRU PROTEZARE

Pentru salariații aflați în spital în legătură cu protezarea ortopedică, certificatul se eliberează pe toată perioada de afare în spital.

CONCEDIUL DE MATERNITATE

Femeilor salariate și ucenicilor, soțiilor aflate la întreținerea salariaților, certificatul pentru concediul de maternitate este eliberat de către medicul de familie. Faptul că soția se află la întreținerea salariatului se confirmă prin prezentarea actului de identitate al soției și adeverinței de căsătorie.

„Certificatul” pentru concediu de maternitate se eliberează o singură dată, începând cu a 30-a săptămână de gestație, prin decizia Consiliului Medical Consultativ, pe o durată de 126 de zile calendaristice și include concediul prenatal, cu o durată de 70 de zile calendaristice, și concediul postnatal, cu o durată de 56 de zile calendaristice.

În cazul nașterilor complicate sau nașterii a doi sau mai mulți copii, se eliberează suplimentar un alt certificat pentru concediul de maternitate, cu durata de 14 zile calendaristice. În aceste situații, certificatul este eliberat de către medicul de familie, prin decizia Consiliului Medical Consultativ, în baza consemnării nașterii complicate sau multipare în documentația medicală primară de formă stabilită, completată de instituția medico-sanitară, unde a avut loc nașterea.

În cazul în care femeile salariate și ucenicele lor, soțiile aflate la întreținerea salariaților se adresează pentru primirea certificatului de concediu de maternitate cu întârziere din motive întemeiate, la prezentarea actelor respective și prin decizia conducătorului instituției medico-sanitare, certificatul pentru concediu de maternitate se eliberează pentru perioadele prenatală și postnatală integral, conform prezentului punct.

În cazul în care copilul se naște mort sau moare în perioada concediului postnatal, certificatul pentru concediu de maternitate se eliberează pentru perioada stabilită în punctul 42 al prezentei instrucțiuni.

Dacă nașterea s-a produs când sarcina era în perioada de gestație de 22 de săptămâni și mai mult, dar nu a atins termenul de gestație de 30 de săptămâni și s-a născut un copil viu, inclusiv în cazul în care copilul a supraviețuit peste perioada neonatală precoce, certificatul pentru concediu de maternitate se eliberează de către instituția medico-sanitară, unde a avut loc nașterea, pe o durată de 140 de zile calendaristice, iar în cazul în care copilul s-a născut mort sau moare în perioada neonatală precoce, certificatul pentru concediu de maternitate se eliberează pe o durată de 70 de zile calendaristice.

Femeilor, care au plecat, în timpul concediului de maternitate, în alte localități și care au suportat nașteri însoțite de complicații sau nașteri multipare, li se eliberează suplimentar un alt certificat pentru concediu de maternitate cu durata de 14 zile calendaristice, de către medicul de familie, prin decizia Consiliului Medical Consultativ, în baza consemnării nașterii complicate sau multipare în documentația medicală primară de formă stabilită, completată de instituția medico-sanitară unde a avut loc nașterea, confirmată prin semnătura conducătorului și parafa instituției medico-sanitare.

Dacă sarcina a survenit în timp ce femeia se află în concediu parțial plătit sau în concediu suplimentar fără plată pentru îngrijirea copilului, certificatul pentru concediu de maternitate se eliberează pentru perioada prenatală și postnatală integral.

Certificatul pentru concediu de maternitate pentru salariații care au adoptat copii nou-născuți sau i-au luat sub tutelă se eliberează de către

medicul de familie, prin decizia Consiliului Medical Consultativ, în baza actelor care confirmă cazul respectiv.

Salariatului, care a adoptat un copil nou-născut sau l-a luat sub tutelă nemijlocit din maternitate, i se eliberează certificatul pentru concediu de maternitate din ziua adopției (luării sub tutelă) și până la expirarea a 56 de zile calendaristice din ziua nașterii copilului (în caz de adopție a doi sau mai mulți copii concomitent – 70 de zile calendaristice) în baza actelor respective.

În cazul întreruperii sarcinii, certificatul se eliberează în baze generale în întreaga perioadă a incapacității temporare de muncă.

10.7.2.2. Modul de păstrare, evidență și completare a certificatului

Certificatul constituie un document de ordin statistic, financiar, social și juridic. Formularele certificatelor sunt păstrate de către contabilitatea instituției medico-sanitare, în calitate de formulare de evidență strictă.

Înscrierile în certificat se efectuează cu scris citeț, prescurtat și abreviatuiri nu se admit. Certificatul se păstrează în instituția medicală pe tot parcursul incapacității temporare de muncă a pacientului. La închiderea certificatului, în partea dreaptă de sus a acestuia se înscrie cifra maladiei, conform instrucțiunilor Ministerului Sănătății. La eliberarea certificatelor, în caz de îmbolnăvire de tuberculoză, SIDA, cancer de orice tip, alături de cifra maladiei se înscrie „100%”, confirmat prin șampilă.

Actele, ce confirmă incapacitatea temporară de muncă a cetățenilor Moldovei aflați temporar în străinătate în interes de serviciu sau personal, pot fi înlocuite cu certificat de model național, prin decizia Consiliului Medical Consultativ al instituției medico-sanitare, unde activează medicul de familie al salariatului, confirmat prin semnătura conducătorului și șampilă instituției medico-sanitare.

Pentru ca salariatul să poată primi indemnizația, la cererea acestuia, medicul îi poate elibera certificatul înainte de a termina tratamentul, prelungindu-i concediul medical pe un alt formular de certificat.

În cazul eliberării unui nou certificat, în partea de sus a acestuia se indică numărul, seria certificatului anterior și numărul total de zile cu incapacitate temporară de muncă din certificatul de concediu medical anterior, iar în partea de jos a certificatului eliberat salariatului se înscrie „prelungeste tratamentul” și se indică numărul și seria certificatului nou.

În caz de pierdere a certificatului, instituția medico-sanitară care l-a eliberat, prin decizia Consiliului Medical Consultativ al instituției medico-sanitare, eliberează un duplicat, în temeiul demersului în scris al agentului economic/cererii persoanei care a pierdut certificatul.

În cazul deteriorării certificatului, instituția medico-sanitară care l-a eliberat, prin decizia Consiliului Medical Consultativ al instituției medico-sanitare, eliberează un duplicat în temeiul cererii în scris a persoanei căreia îi aparține acest certificat. Certificatul deteriorat se anexează la cotorul respectiv pentru păstrare ulterioară. În ambele cazuri, pe formularul-duplicat se efectuează inscripția „Duplicat”, care se confirmă prin aplicarea parafei instituției medico-sanitare, iar în documentația medicală primară se face mențiunea corespunzătoare.

Formularele certificatelor nedistribuite și deteriorate se nimicesc la finele anului prin ardere, după întocmirea actului respectiv, care se păstrează împreună cu cotoarele certificatelor. Cotoarele certificatelor de concediu medical se păstrează în instituția medico-sanitară pe parcursul a 5 ani, apoi se nimicesc prin ardere.

10.7.3. Reducerea permanentă a vitalității (invaliditatea)

10.7.3.1. Ordinea de adresare la Consiliul de expertiză medicală a vitalității

Cetățenii Republicii Moldova sunt trimiși spre expertizare în cadrul consiliilor primare de expertiză medicală a vitalității de către consiliile medicale consultative din instituția medico-sanitară, prin fișa de trimitere (formularul nr. 088/e), aprobată de Ministerul Sănătății. Cetățeanul fără viză de reședință este primit de către consiliile de expertiză medica-

la vitalității în baza fișei de trimitere (formularul nr. 088/e) și a fișei de trimitere a Casei Teritoriale de Asigurări Sociale.

La expertizarea în cadrul consiliilor primare de expertiză medicală a vitalității, cetățeanul este trimis de către Consiliul Medical Consultativ al instituției medico-sanitare numai după aplicarea măsurilor adecvate de diagnosticare, tratament și reabilitare, în cazul în care sunt prezenți indicii evidente de dereglări funcționale ale organismului, cauzele bolilor, de consecințele unor traumatisme și deficiențe.

În fișa de trimitere sunt indicate datele despre starea sănătății persoanei supuse expertizării, care reflectă gradul de reducere a funcționalității organelor, sistemelor de organe și a întregului organism, precum și rezultatele măsurilor de tratament și reabilitare. Termenul de valabilitate a fișei de trimitere este de 30 de zile calendaristice.

10.7.3.2. Procedura de efectuare a expertizei medicale a vitalității

Expertiza medicală a vitalității este efectuată în baza cererii în scris a persoanei respective sau a reprezentantului ei legal, adresată președintelui consiliului primar de expertiză medicală a vitalității respectiv.

La cerere se anexează fișa de trimitere la consiliile de expertiză medicală a vitalității pentru expertizare (formularul nr. 088/e).

Consiliul primar teritorial de expertiză medicală a vitalității este constituit din trei medici: chirurg, terapeut, neurolog. În cazuri dificile, expertizarea se va efectua în comun cu specialiștii consiliilor de expertiză medicală a vitalității de nivel republican.

La stabilirea invalidității se ține cont de următorii factori clinici, psihologici, sociali, habituali și profesionali:

- caracterul bolii și consecințele ei;
- gradul de dereglare a funcției;
- eficacitatea tratamentului și a măsurilor de reabilitare;
- starea mecanismelor compensatorii;
- prognosticul clinic și de muncă;
- posibilitatea acordării unui complex de măsuri de asistență socială;

- condițiile concrete și caracterul muncii;
- nivelul pregătirii profesionale;
- vârsta etc.

În toate cazurile, indiferent de caracterul bolii sau al defectului anatomic, consiliile de expertiză medicală a vitalității efectuează un control complex clinic și funcțional al tuturor sistemelor organismului bolnavului.

În scopul obiectivizării stării de sănătate și a gradului de adaptare socială se analizează datele controlului de laborator și paraclinic, precum și datele anamnezei. Se acordă o deosebită atenție particularităților individuale ale bolnavului, posibilităților lui de adaptare socială. Expertiza medicală se bazează pe principiile umanismului și deontologiei.

Decizia de stabilire a invalidității include recomandări privind reabilitarea medicală și profesională.

10.7.3.3. Criteriile de stabilire a invalidității

Drept criterii de bază pentru stabilirea invalidității servește gradul de reducere a capacităților vitale ale organismului, determinată de boli sau deficiențe anatomice, cum sunt capacitățile:

- de autodeservire;
- intelectualitate și de comportament;
- de comunicare (vedere, auz, vorbire);
- locomotorii, de aptitudine a corpului și de dexteritate;
- de adaptare situațională;
- de participare la activitatea socială și profesională.

Diminuarea sau pierderea capacităților vitale poate fi evaluată după următoarele grade de severitate, care pot servi ca bază pentru stabilirea invalidității:

- reducerea capacităților vitale de grad mediu (25-49%);
- reducerea capacităților vitale de grad accentuat (50-74%);
- reducerea capacităților vitale de grad sever sau pierderea lor totală (75-100%).

Conform normelor internaționale unanim recunoscute, invaliditatea se stabilește atunci când infirmitatea depășește 25%.

Gradul de reducere a vitalității se determină în conformitate cu „Tabelul procentual privind aprecierea gradului de reducere a vitalității cauzate de dereglări morfofuncționale și organospecifice ca urmare a bolilor, traumatismelor și altor stări patologice”.

Reducerea de grad mediu a capacităților vitale de autodeservire, intelectuale și de comportament, de comunicare, locomotorii, de aptitudine a corpului și de dexteritate, de adaptare situațională, de participare la activitatea socială și profesională corespunde invalidității încadrate în limitele de 25 și până la 49 la sută, cu următoarele cote procentuale: 25, 30, 40 și 45.

Reducerea de grad accentuat a capacităților vitale de autodeservire, intelectuale și de comportament, de comunicare, locomotorii, de aptitudine a corpului și de dexteritate, de adaptare situațională, de participare la activitatea socială și profesională corespunde invalidității încadrate în limitele de 50 și până la 74 la sută, cu următoarele cote procentuale: 50, 55, 60, 65 și 70.

Reducerea de grad sever a capacităților vitale de autodeservire, intelectuale și de comportament, de comunicare, locomotorii, de aptitudine a corpului și de dexteritate, de adaptare situațională, de participare la activitatea socială și profesională corespunde invalidității încadrate în limitele de la 75 la sută și mai mult cu următoarele cote procentuale: 75, 80, 85, 90, 95 și 100.

10.7.3.4. Cauzele invalidității

Odată cu stabilirea gradului de reducere a vitalității, consiliile de expertiză medicală a vitalității sunt obligate să stabilească cauza invalidității, condițiile biologice și sociale care au dus la invaliditate. Factorii sociali care au condiționat invaliditatea trebuie să fie justificați juridic prin actele respective.

Consiliile de expertiză medicală a vitalității pot stabili următoarele cauze de încadrare în invaliditate:

- invaliditate de boală obișnuită;
- invaliditate de accidente de muncă;

- invaliditate de boală profesională;
- invaliditate din copilărie;
- invaliditate de sindromul „Cernobâl”;
- invaliditate legată de serviciul militar.

Invaliditatea de boală obișnuită este cauzată de oricare altă suferință care nu este specificată mai sus.

Invaliditatea de accident de muncă este determinată de accidentul survenit în timpul exercitării obligațiilor de muncă (inclusiv în deplasare) sau în timpul efectuării unor acțiuni în interesul întreprinderii sau instituției; în drum spre casă sau spre locul de muncă; în timpul practicii de producție pe teritoriul întreprinderii, instituției sau în alt loc în timpul orelor de lucru, inclusiv în secții; în timpul necesar pentru aducerea în ordine a locului de muncă până la începutul sau după sfârșitul programului de lucru; în apropierea întreprinderii, instituției sau în alt loc de muncă în timpul orelor de lucru, inclusiv în pauzele stabilite, dacă aflarea acolo nu contravenea regulamentului de muncă; în timpul executării acțiunilor de salvare a unei vieți omenești, de ocrotire a proprietății statului, de menținere a ordinii publice, în legătură cu îndeplinirea funcțiilor de donator de sânge.

Invaliditatea de boală profesională poate fi stabilită în urma unei boli cauzate de influența sistematică a factorilor nocivi caracteristici profesiei date sau din cauza condițiilor de muncă caracteristice unei sau altei ramuri de producție. La stabilirea invalidității de boală profesională, consiliile de expertiză medicală a vitalității se conduc de „Lista bolilor profesionale” și de instrucțiunea privind aplicarea acestei liste. La biletul de îndreptare a bolnavilor în cauză la consiliul de expertiză medicală a vitalității se anexează în mod obligatoriu concluzia medicului specialist în bolile profesionale al unității sanitare respective.

Invaliditatea din copilărie este stabilită în urma unei boli sau infirmități care au survenit până la împlinirea vârstei de 16 ani, iar pentru cei încadrați în învățământ (elevi, studenți) – până la împlinirea vârstei de 18 ani.

Invaliditatea de sindromul „Cernobâl” este stabilită persoanelor care au participat la lichidarea consecințelor avariei de la Cernobâl sau care

ulterior au fost supuse radiației pe teritoriile poluate cu substanțe radioactive.

Invaliditatea din armată este stabilită militarilor în rezervă în urma:

- rănirii (contuzionării, accidentării) pe front sau în timpul exercitării funcțiilor legate de serviciul militar;
- bolilor căpătate pe front etc.
- Militarilor în rezervă, invaliditatea din armată se stabilește, dacă ea a apărut:
 - în perioada serviciului militar;
 - într-un termen de trei luni de la demobilizare;
 - peste trei luni de la demobilizare în urma rănirii, contuzionării, accidentării, bolii, care au survenit în perioada serviciului militar, fiind confirmate prin probele respective.
- Invaliditatea survenită în timpul aflării pe front se stabilește în conformitate cu legislația în vigoare a Republicii Moldova, precum și cu instrucțiunile respective.

10.7.3.5. Termenele invalidității

Data stabilirii invalidității se consideră ziua în care cererea, fișa de trimiteri (formularul nr. 088/e) și alte documente ale pacientului au fost depuse la consiliul primar de expertiză medicală a vitalității. Persoanelor care se adresează prima dată, invaliditatea li se determină pe un termen de un an.

Reexpertizarea periodică a invalizilor se face în scopul verificării eficienței tratamentului și a măsurilor de reabilitare, precum și pentru a identifica schimbările în semnele invalidității și a gradului de reducere a capacităților.

Invaliditatea se stabilește fără a se indica termenul de reexpertizare, conform Listei defectelor și bolilor ce servesc drept bază pentru determinarea invalidității fără indicarea termenului reexpertizării, aprobată de către Ministerul Sănătății.

Reexpertizarea persoanelor încadrate în grade de invaliditate cu termen nelimitat se efectuează la cererea acestora și ca măsură de control de către Consiliul Republican de expertiză medicală a vitalității.

Reexpertizarea persoanelor încadrate în grade de invaliditate înainte de termenul prevăzut se efectuează la cererea acestora sau la inițiativa consiliilor de expertiză medicală a vitalității, atunci când există motive întemeiate, dar cel mult cu două luni înainte de expirarea termenului de invaliditate.

În cazul depistării unor încălcări ale prezentei Instrucțiuni, Consiliul superior unit are dreptul de a suspenda, în modul stabilit, decizia consiliilor de expertiză medicală a vitalității și de a efectua reexpertizarea pacientului, antrenând specialiștii necesari.

DUPĂ GRADE:

- Gradul I – ușor (reducerea capacităților vitale până la 25%)
- Gradul II – mediu (reducerea capacităților vitale în limitele 25-49%)
- Gradul III – accentuat (reducerea capacităților vitale în limitele 50-74%)
- Gradul IV – sever (reducerea capacităților vitale în limitele 75-100%)

DUPĂ TERMENI:

- Reducerea vitalității temporare (gr. I)
- Reducerea vitalității permanente (gr. II – IV)

Incapacitatea poate fi pe termen scurt, termen lung sau definitivă. Pentru a analiza morbiditatea cu incapacitate de muncă, se utilizează următorii indicatori:

- numărul de cazuri cu incapacitate de muncă la 100 de lucrători;
- numărul de zile cu incapacitate de muncă la 100 de lucrători;
- durata medie a unui caz de boală cu incapacitate de muncă;
- structura zilelor și cazurilor cu incapacitate de muncă;
- numărul persoanelor care sunt bolnave frecvent și pentru o perioadă îndelungată.

Partea a III-a

MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI

CAPITOLUL 11

INTRODUCERE ÎN MEDICINA BAZATĂ PE DOVEZI

Medicina Bazată pe Dovezi (MBD) este o transformare importantă a modului de activitate practică, studiere și cercetare în cadrul activității medicale. A fost propusă inițial de către savantul David Sackett și colegii săi de la Universitatea McMasters din Ontario (Canada). D.Sackett definește MBD în următorul mod: „MBD este utilizarea conștiincioasă, explicită și judicioasă a celor mai bune dovezi curente în vederea luării deciziei de conduită a pacienților individuali.” (D. Sackett, 1997)

D. Sackett consideră că utilizarea numai a dovezilor nu este suficientă pentru asistența eficientă și atitudinea plină de compasiune față de pacienți. El accentuează că practicarea MBD necesită integrarea dovezilor cu experiență clinică, care constă din următoarele elemente importante:

- Deprinderi de colectare a anamnezei și examinare fizică a pacientului.
- Informația despre pacient, familie și comunitate, ceea ce creează un context pentru luarea deciziei terapeutice.
- Relația medic-pacient, care ia în considerare opinia și valorile pacientului.
- Cunoștințe practice despre disponibilitatea surselor de informație din comunitate.

Dr. Sackett a rezumat atât punctele de tangență, cât și cele de divergență între Dovezi și Experiența Clinică: „Fără experiența clinică, riscurile practice pot fi supuse presiunii de către dovezile externe, însă chiar și

cele mai bune dovezi pot deveni inaplicabile sau inoportune la un anumit pacient. Fără cele mai bune dovezi externe curente, riscurile practice devin foarte curând neglijabile, ceea ce este în detrimentul pacienților.” (Sackett, 1997)

O abordare bazată pe dovezi în cadrul asistenței pacienților este o experiență captivantă a practicii medicale pe plan intelectual, care vă ghidează pe tot parcursul vieții. Ea vă creează un plan orientativ de bază, pentru a cunoaște când să utilizați modalitățile noi de diagnostic și tratament, când să le excludeți pe cele mai puțin recente și cum să găsiți răspunsul la întrebările clinice care apar zilnic în procesul de examinare al pacienților.

Modul de abordare bazat pe dovezi exclude, la fel, necesitatea de a vă baza pe doctrine și tradiții și vă permite să evaluați critic și obiectiv modalitățile terapeutice: tradițională și alternativă sau complementară. Atâta timp cât argumentarea patofiziologică strictă nu este abandonată, ea este rezervată cazurilor, când dovezile bazate pe rezultatele pacientului sunt insuficiente. MBD amplasează pacientul în centrul activității medicale, prin accentuarea rezultatelor importante pentru pacienți: simptomele bolii, morbiditatea, mortalitatea, calitatea vieții și chiar costul.

Pentru utilizarea în practică a dovezilor de către un medic sunt descriși șase pași ai MBD. Primul pas „Transformarea problemei clinice în întrebare din patru componente – PICO”. Acestea patru componente sunt: P (pacient sau problemă), I (intervenție – expunere, test diagnostic, factor de risc, terapie), C (control) și O (outcome – rezultatul clinic).

Pasul doi „Căutarea răspunsului la întrebarea din patru componente în baza dovezilor interne”. Dovezi interne sunt: cunoștințele din universitate, experiența acumulată de-a lungul practicii și informația obținută de la pacientul individual. Întrebări pentru autoevaluarea dovezilor interne sunt: „Ce fac?”, „De ce fac?”, „Atinge oare ceea ce fac scopul propus?”, „Există oare modalități mai bune, mai acceptabile de a atinge acest scop?” și „Dovezi interne: sunt ele suficiente?”. Trebuie să acceptăm, că nu putem soluționa o problemă având aceeași mentalitate pe care am avut-o când a fost creată problema.

Pasul trei – „Căutarea și găsirea dovezilor externe pentru a răspunde la întrebarea din patru componente (PICO). Ca dovada externă pot fi: colegi experimentați, Medline, raporturile de caz, reviuirile Cochrane, studiile randomizate, manualele, reviste științifice. Așadar, pentru a găsi o dovadă externă trebuie mult să citim și să știm care dovadă este mai bună, mai corectă? În funcție de modalitatea în obținerea dovezilor cercetătorul poate fi la următoarele nivele. Nivel formal: când se face căutarea surselor în termeni. Nivel cognitiv: când se face testarea conținutului. Nivel analitic: când cercetătorul înțelege designul studiului descris în sursa științifică.

Pasul patru – „Evaluarea critică a dovezii externe găsite”. Cercetătorul trebuie să fie abilitat să aprecieze validitatea, relevanța clinică și aplicabilitatea rezultatelor descrise în sursa științifică.

Sunt descrise diferite tipurile de articole: POEM, DOE și POE. Caracteristica lor este următoarea.

POEM (eng.: Patient Oriented Evidence that Matters) se traduce ca „Dovezi Importante în Baza Rezultatelor Obținute de la Pacient”. Termenul a fost introdus de către Slawson și Shaughnessy pentru a descrie tipul de articol care este cel mai important în cunoașterea medicală. În așa tip de articol se abordează o problemă sau o întrebare clinică cu care se confruntă medicii; rezultatele științifice sunt în coeziune cu problemele din practică, dispun de potențialul de a modifica practica dacă rezultatele sunt valide, aplicabile. De exemplu, în urma administrării unui remediu, la pacienți cercetați s-a modificat caracterul durerii, s-a îmbunătățit calitatea somnului, s-a micșorat mortalitatea.

Un exemplu de POEM prezintă un studiu clinic randomizat, care demonstrează că neutilizarea remediilor epitelizante în cazul eroziunilor corneene determină durere mai mică și o regenerare corneeană mai rapidă, comparativ cu utilizarea lor. De ce? Să caracterizăm fiecare element. În primul rând, eroziunea corneeană este o problemă întâlnită destul de frecvent în activitatea practică. În al doilea rând, în articol se accentuează că durerea, timpul de vindecare, complicațiile reprezintă rezultate primare. Este clar că acestea sunt rezultate importante pentru noi și pacienții noștri. În al treilea rând, deși în activitatea practică tradițională s-a

obișnuit să se aplice remedii epitelizante în cazul eroziunilor corneene, POEM constituie un mod de a ne „transforma” activitatea practică.

DOE (eng.: Disease Oriented Evidence) se traduce ca „Dovezile în Baza Caracteristicilor Bolii”. DOE sunt foarte specifice literaturii medicale și deseori sunt aduse spre atenția noastră de către reprezentanții farmaceutici, care intenționează să ne modifice activitatea practică. Totuși, acest tip de argumente deseori induc în eroare și în general trebuie considerate ca fiind premature. De exemplu, studiile primare asupra remediului „finasterida” au demonstrat rezultate pozitive, bazate pe efectul asupra ratei fluxului urinar. Mulți dintre pacienți au urmat tratamentul, costul acestuia fiind considerabil. Totuși studiile randomizate ulterioare nu au notat o reducere a simptomelor, comparativ cu placebo. Ce este mai important pentru pacienții dvs. – faptul că s-a ameliorat rata fluxului urinar sau că somnul le este adecvat? Atunci când există POEM, evitați DOE.

Tabelul 11.1 clasifică POEM și DOE în „tipice” și „atipice”. Cazurile tipice sunt cele întâlnite cel puțin o dată în două săptămâni în cadrul ajutorului medical primar, în timp ce cele atipice se întâlnesc cu mult mai rar.

Tabelul 11.1.

Importanța articolelor POEM și DOE

	POEM	DOE
Tipice	Citiți-le!	Induc în eroare
Atipice	Citiți-le în timpul liber	Sunt inutile

Ce putem spune despre DOE? În primul rând, ignorați DOE rare, care se întâlnesc o dată sau de două ori în activitatea profesională a medicului primar, doar atât. Atunci când vă întâlniți cu asemenea cazuri, aproape întotdeauna le puteți trece cu vederea! DOE tipice nu trebuie să modifice activitatea practică, deoarece nu utilizează rezultatele obținute de la pacient. Literatura medicală este arhiplină de exemple, în care datele preliminare erau promițătoare sau rezultatele intermediare păreau a fi bune, dar decepționante, atunci când erau evaluate rezultatele reale la pacienți. Chiar rezultatele intermediare „evidente”, cum ar fi presiunea arterială sau coles-

terolul, pot induce în eroare. De exemplu, până în prezent nu a existat un studiu controlat randomizat, care să demonstreze că blocantele canalelor de calciu reduc mortalitatea prin patologie cardiovasculară sau de cauză generală. În prezent, unele studii cazcontrol sugerează, că utilizarea acestora poate aduce prejudicii importante pacientului. De fapt, două studii randomizate actuale au demonstrat, că la pacienții diabetici hipertensivi, blocantele canalelor de calciu au cauzat creșterea mortalității, comparativ cu inhibitorii ECA. Similar, unele remedii antihiperlipidemiantre reduc mortalitatea prin boli cardiovasculare, în același timp majorează mortalitatea de cauză generală. De obicei, pacienții nu sunt cointeresați care poate fi cauza mortalității în grupurile lor, ci doar vor să o evite!

Al treilea tip de articol completează literatura medicală: POE (eng.: Patient Oriented Evidence) se traduce ca „Dovezi în Baza Rezultatelor Obținute de la Pacient”. Aceste articole descriu rezultatele obținute de la pacient, dar constatările nu au potențialul de a modifica activitatea practică (spre deosebire de **POEM**). Ele confirmă ceea ce deja utilizăm în practica noastră și, ceea ce este important, nu sunt o prioritate pentru a fi studiate.

Pasul cinci „Integrarea dovezilor externe în dovezile interne”. Medicul trebuie să decidă dacă dovada externă va modifica sau nu dovada internă și dacă rezultatele pot fi aplicate în activitatea practică a dvs. Toți noi activăm într-un mediu cu obligații impuse de economie, sistemul de finanțare, preferințele pacientului, cultura și accesibilitatea resurselor.

Pasul șase „Evaluarea rezultatului”. Medicul trebuie să cunoască ce indicatori au capacitatea de a prezenta rezultatele pentru determinarea factorilor de risc, eficacității tratamentului, corelația dintre diferiți parametri clinici și de laborator, aprecierea veridicității rezultatelor și altele. „Nu toți clinicienii trebuie să evalueze dovezile de la zero, dar toți trebuie să posede unele deprinderi”.

Așadar, MBD nu este o știință nouă. Ea prezintă o direcție nouă în tehnologia de culegere, analiză și interpretarea informației științifice. Principiile ei sunt utile în orice domeniu al medicinei.

În practica medicală prin utilizarea principiilor MBD pentru ameliorarea asistenței medicale și mărirea calității deservirii pacienților se introduc standardele.

Standardizarea permite: evidența mai strictă a medicamentelor; utilizarea corectă a tehnicii medicale; introducerea fișelor medicale electronice; elaborarea și utilizarea protocoalelor clinice; determinarea valorii diferitor surse de informații.

Introducerea modului de abordare bazat pe dovezi în activitatea practică, în procesul de studiere și cercetare, îi va ajuta medicului să extindă activitatea medicală practică curentă. Aceasta îi va da posibilitatea:

- să utilizeze literatura medicală curentă;
- să comunice activ cu consultanții;
- să utilizeze mai bine sursele de informație;
- să utilizeze mai bine datele obținute la colectarea anamnezei, la efectuarea examenului fizic, și testărilor diagnostice;
- să evite dificultățile tipice în luarea deciziei clinice.

Scopul esențial al modului de abordare bazat pe dovezi este capacitatea de a formula întrebarea clinică corectă. Dacă găsiți câteva articole care încearcă să vă răspundă la întrebările clinice, urmează să apreciați validitatea lor. Validitatea poate fi internă sau externă. Un studiu cu o validitate internă bună utilizează tipul corect al studiului și metode adecvate pentru a răspunde la întrebare. Validitatea externă poate fi considerată ca generalizabilitate (transferabilitate) – rezultatele pot fi generalizate la pacienții în cadrul activității practice sau comunității. Evaluarea validității este o abilitate importantă pentru practicarea MBD.

Relevanța se bazează pe frecvența de apariție a întrebărilor clinice în activitatea practică de tipul dovezilor prezentate. Informația medicală poate fi clasificată ca fiind bazată pe caracteristicile bolii (de exemplu: fiziopatologia, farmacologia, etiologia) sau bazată pe rezultatele obținute de la pacient (de exemplu: simptomele, mortalitatea, numărul zilelor de spitalizare, costul). Informația medicală importantă este bazată pe POEM, se concentrează asupra problemelor medicale comune în practica medicală.

Una din caracteristicile de bază ale comportamentului uman constă în faptul că intenționăm să minimalizăm eforturile noastre, în măsura posibilă. Aceasta se referă la căutarea răspunsurilor la întrebările clinice. De aceea,

atunci când se determină utilitatea informației medicale, este important să se compare relevanța și validitatea cu eforturile necesare. Adică, informația cea mai utilă este foarte relevantă pentru activitatea noastră practică, este de o validitate înaltă și nu necesită eforturi mari pentru a o obține.

Modul de abordare bazat pe dovezi este uneori confundat cu noțiunea de „cost-eficacitate”. Nu este obligator, deși modul de abordare științific ar trebui să majoreze eficacitatea, aceasta poate la fel determina majorarea costului (figura 11.1).

Modul de abordare bazat pe dovezi vă creează o bază solidă pentru a evalua dovezile noi din literatură, a aprecia critic metodele practice existente și a utiliza rațional datele clinice obținute de la pacienți. De exemplu, dacă veți înțelege în ce măsură rezultatele unui test ar putea modifica probabilitatea bolii, atunci veți putea evita erorile tipice de supraestimare sau subestimare a tratamentului. O familiarizare mai bună cu tipurile de studiu vă ajută să înțelegeți importanța randomizării și evaluării sistematice, ceea ce este mai important, decât să vă bizuiți prea mult pe opinii sau pe experiența personală.

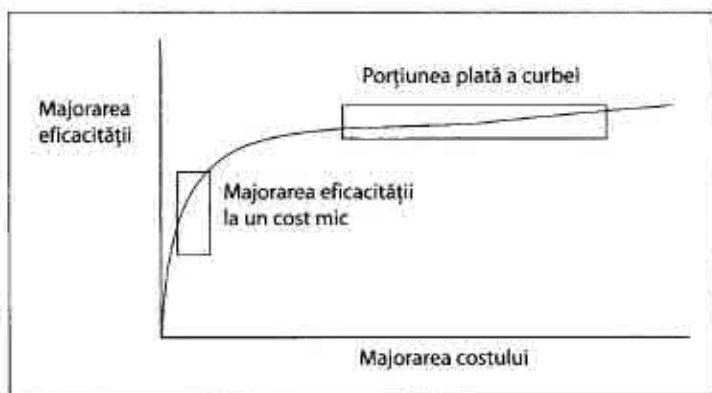


Fig. 11.1. Exemplu de majorare a eficacității.

Odată ce a fost identificată o intervenție eficace (metodă terapeutică adecvată), decizia de fi introdusă în activitatea practică depinde de

localizarea acesteia pe curba grafică „politica de sănătate” reprezentată mai sus. Dacă ea se află în apropierea unghiului stâng inferior, unde puteți găsi o ameliorare importantă a beneficiului la un cost redus, atunci intervenția poate avea sens. Dacă este localizată la nivelul „porțiunii plate a curbei”, atunci dvs. (sau Organizația de Asistență Medicală, statul) puteți decide, că sporirea beneficiului nu merită costuri suplimentare. De exemplu, un studiu recent randomizat a demonstrat o ameliorare ne semnificativă a simptomelor la pacienții cu herpes simplex labial în urma utilizării unei creme antivirale foarte costisitoare. În timp ce unele țări de vest pot considera că beneficiul terapeutic obținut merită costul respectiv, pentru țările în curs de dezvoltare, probabil, nu este rațional să se consume resursele deficitare.

Eliminarea divergențelor în activitatea practică

Dacă majoritatea medicilor ar practica în baza dovezilor și ar utiliza aceleași modalități și criterii pentru a răspunde la întrebarea clinică, atunci ar trebui să ne așteptăm la cele mai mici divergențe practice. Ghidurile practice bazate pe dovezi iau în considerare diferențele dintre grupurile de populație și permit o anumită divergență în grupul pacienților și la stabilirea deciziei de către medic. Ele reprezintă o modalitate eficientă de a „distribui” recomandările bazate pe cele mai bune dovezi și eliberează medicul de necesitatea de a cerceta literatura și a evalua validitatea. Totuși sunt necesare mai multe cercetări pentru a schimba spre bine activitatea practică a medicului.

Abilitatea de a utiliza informația medicală

Pentru a fi utilă, informația medicală trebuie să fie relevantă pentru activitatea practică zilnică, corectă (validă) și accesibilă. Slawson and Shaugnessy descriu o formulă care corelează cu toți acești trei factori în „Ecuția Utilității”.

$$\text{Utilitatea informației} = \frac{\text{Relevanța} \times \text{Caliditate}}{\text{Efortul}}$$

Să caracterizăm fiecare element al acestei ecuații. Validitatea este partea cea mai dificilă a abilității de a utiliza informația, este elementul

pe care s-au centrat colaboratorii grupului de lucru al medicinei bazate pe dovezi de la Universitatea McMastersalt. (Sackett, 1997). Activitatea lor s-a concentrat asupra evaluării validității articolelor originale, care abordează aspecte de cercetare științifică din literatura medicală primară. Totuși, medicii caută să obțină informația din mai multe surse, nu doar din articolele din revistă.

De fapt, articolele din revistă nu sunt utilizate foarte frecvent pentru a raspunde la întrebările clinice. Mult mai des, noi ne interogăm colegii, discutăm cu reprezentanții farmaceutici, citim articolele lucrărilor științifice, consultăm manualele și alte referințe. În plus, evaluarea validității este o abilitate dobândită, care poate necesita mult timp pentru efectuarea sa.

Un mod de abordare alternativ pentru medici este să identifice Analizatorul Datelor Personale (Your Own Data Analyzer, în text vom folosi abrevierea **YODA**) în cadrul comunităților lor, sursele de informație de calitate înaltă bazate pe dovezi (de tipul Journal of Family Practice POEMs feature – Registrul Practic POEM al Medicului de Familie sau Baza de Date Cochrane), pentru a evalua validitatea lor.

Una din caracteristicile de baza ale comportamentului uman constă în faptul că intenționăm să minimalizăm eforturile noastre, în măsura posibilă. Aceasta se referă la căutarea răspunsurilor la întrebările clinice. De aceea, atunci când se determină utilitatea informației medicale, este important să se compare relevanța și validitatea cu eforturile necesare. Adică, **informația cea mai utilă** este foarte **relevantă** pentru activitatea noastră practică, este de o **validitate** înaltă și nu necesită eforturi mari pentru a o obține. Să aplicăm ecuația de mai sus pentru sursele comune de informație medicală:

Sursa de informație dispune în general de o validitate bună. Totuși, rezultatele puteau fi obținute de la un grup de pacienți selectați minuțios în cadrul instituțiilor de asistență medicală terțiară și de aceea, probabil, nu prezintă relevanță mare pentru activitatea practică în condițiile ajutorului medical primar. În plus, eforturile necesare pentru a găsi și a citi un asemenea articol, a evalua validitatea lui, sunt considerabile.

Richard Smith, editorul Revistei Medicale Britanice, a creat un tabel în care sunt clasificate diferite surse de informație medicală, utilizând „Ecuția Utilității” (Smith, 1996).

Tabelul 11.2.

Clasificarea diferitor surse de informație medicală

Sursa de informație	Relevanța	Validitatea	Efortul	Unitatea
Manual Bazat pe Dovezi (al Mediciniei Bazate pe Dovezi)	Mare	Înaltă	Mic	Înaltă
Reviu sistematic (bazat pe dovezi)	Mare	Înaltă	Mic	Înaltă
Rezumatul Reviurilor Sistemice (InfoRetriever)	Mare	Înaltă	Mic	Înaltă
Surse în baza POEM: Journal of Family Practice POEMs feature și and Evidence-Based newsletter	Mare	Înaltă	Mic	Înaltă
Internet în 10 ani de zile	Mare	Înaltă	Mic	Înaltă
Manual de referință al Medicamentelor (MDM)	Mare	Medie	Mic	Medie-înaltă
Revista ACP Journal Club Evidence-Based Medicine	Medie	Înaltă	Mic	Medie-înaltă
ASC (engl. ÎNTREABĂ) – sursă de informație de la colegi	Mare	Medie	Mic	Medie-înaltă
Ghiduri practice (bazate pe dovezi)	Medie	Înaltă	Mic	Medie-înaltă
Baza de Date Cochrane a Reviurilor Sistemice	Medie-mare	Înaltă	Medie-mare	Medie-înaltă
Manualul de bază	Mare	Joasă	Mic	Medie
Reviul standard al revistei	Mare	Moderată	Mic	Medie
Ziare medicale independente	Mare	Joasă	Mic	Medie
Cursurile Teoretice IMC	Medie	Medie	Mic	Medie

Sursa de informație	Relevanța	Validitatea	Efortul	Unitatea
Grupurile mici ale IMC	Mare	Medie	Medie	Medie
Opinii de consens	Medie	Medie	Mic	Medie
Ghiduri practice de consens	Medie	Medie	Mic	Medie
Cercetarea în rețea	Medie	Înaltă	Mare	Medie
Articolele revistelor	Mică	Înaltă	Mare	Joasă
Raporturile Publicitare referitor la Medicamente	Medie	Joasă	Mic	Joasă
Reprezentanții Companiilor Farmaceutice	Mare	Joasă	Mic	Joasă
Mass-media	Mică	Joasă	Mic	Joasă
Internetul în prezent	Mică	Joasă	Mare	Joasă

Unele din cele mai bune surse de informație sunt în proces de dezvoltare continuă (Internetul în 10 ani și Manualul Bazat pe Dovezi actualizat cu regularitate), iar unele din cele mai accesibile surse de informație (articolele din revistă, raporturile publicitare referitor la medicamente, reprezentanții companiilor farmaceutice) sunt mai puțin utile. Acesta este paradoxul utilizării informației medicale curente!

Devenind un **Expert în Utilizarea Informației Medicale**, dvs. veți învăța să selectați sursele de informație de o relevanță și validitate înaltă, care necesită eforturi mici pentru obținerea sa. Aceasta nu înseamnă că veți depune eforturi mai mari, ci semnifică că veți lucra mai rapid și că veți utiliza rațional timpul limitat pentru a obține informația importantă pentru dvs. și pacienții dvs. Cunoașterea sursei de informație care poate să răspundă la întrebările clinice este o abilitate importantă. Dar pentru a fi la curent cu literatura medicală, sunt necesare alte abilități. În loc să „răsfoiți” în fiecare lună literatura, ar trebui să utilizați articole de tipul POEM și să evitați articole de tipul DOE.

Medicul are obligația profesională să presteze serviciile medicale la nivelul cel mai înalt posibil. Obligația morală a medicului se referă la

aceea că trebuie să fie la curent cu toate evenimentele noi care au loc în medicină. Deoarece timpul este limitat, eforturile medicului trebuie focalizate asupra identificării, evaluării validității și aplicării POEM tipice în practică.

De fapt, concentrarea eforturilor asupra POEM eliberează medicul de necesitatea de a studia multă literatură medicală, deoarece aproximativ 95,0% din aceasta o constituie DOE și alte materiale. Aceste cifre derivă din cercetarea timp de șase luni a 90 de reviste, care a identificat 8047 de articole și doar 213 POEM (2,6%). Cifra include atât POEM tipice (întâlnite cel puțin o dată în 2 săptămâni), cât și atipice (întâlnite la intervale de timp mai mari de 2 săptămâni, dar cel puțin o dată în șase luni și mai mult).

STUDII TERAPEUTICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR

În clinică medicii permanent iau decizii terapeutice. Multe dintre ele sunt luate cu nechibzuință: mereu aceleași decizii; apelează la ajutorul cuiva (de exemplu, poate fi utilizat Sanford pentru alegerea corectă a antibioticelor în diferite patologii); cer sfatul unui coleg sau consultant.

Abordarea deciziei

Aceasta este o consecință a metodologiei „Flexneriene” în cadrul științei medicale. În esență, ea se bazează pe „concepția simplificatoare”, care constă în „înțelegerea generalului prin particular”. În plan teoretic, ultima are sens. În **absența POEM (dovezilor bazate pe Rezultatele Obținute de la Pacient), argumentarea patofiziologică este singura pe care ne putem baza.** O mulțime de exemple denotă ca argumentarea patofiziologică a deciziei este cauza multor eșecuri în practica medicală. În Medicina secolului trecut (anii '80) se cunoștea, că aritmia ventriculară este cauza cea mai frecventă a decesului la pacienții cu infarct miocardic acut. Bazându-se pe aceste cunoștințe, pacienților li se efectua tratamentul de rutină cu lidocaină. Dacă contracțiile ventriculare premature persistau, se utilizau alte medicamente de tipul tocainidei, encanidei sau flecanidei. Mai târziu, a fost demonstrat, ca aceste medicamente **majorează** mortalitatea la pacienți! Similar, administrarea unor remedii pentru a reduce nivelul seric al colesterolului, ar trebui să amelioreze rata mortalității (patologiilor care au la bază hipercolesterolemia), dar studiile au demonstrat ca Lopid poate crește mortalitatea totală. În final, două studii randomizate recente au arătat că remediile blocante ale canalelor de calciu, care exercită un efect semnificativ de majorare a presiunii arteriale, majorează la fel riscul IM, în comparație cu inhibitorii ECA. Ființa umană este foarte complicată și nu poate fi „programată”, de aceea argumentarea simplă, neindividualizată nu poate oferi întotdeauna rezultate pozitive.

Experiența

Aceasta este componenta cea mai importantă a „artei” medicale. Ce erori ar putea fi găsite la acest capitol? În general, experiența clinicianului este o parte importantă insuficient apreciată a activității practice medicale. Totuși, sunt necesare precauții. Să examinăm câteva elemente care caracterizează experiența noastră.

A fost supravegheat un număr de copii suferinzi de bronșită, care nu răspundeau la tratamentul cu amoxicilina, dar starea lor s-a ameliorat după substituirea acestui antibiotic cu azitromicina. Bazându-se pe această experiență, s-a decis să se inițieze tratamentul tuturor copiilor bolnavi de bronșita cu azitromicină. Există CEL PUȚIN două explicații pentru fenomenul dat. Dacă nu se efectuează supravegherea și monitorizarea sistematică a tuturor pacienților, atunci se dă uitării faptul, câți copii tratați cu amoxicilină nu s-au adresat la medic repetat, deoarece s-au însănătoșit! Suplimentar, bronșita este în general o maladie care regresează de sine stătător, indiferent de tipul tratamentului administrat. Ameliorarea ulterioară după administrarea antibioticului secundar (oricare antibiotic) reflectă doar **decurgerea naturală a bronșitei!**

Opinia specialiștilor

În general, apelăm la opinia specialiștilor în anumite cazuri: pentru îmbunătățirea experienței tehnice (a unui procedeu) sau necesitatea stabilirii diagnosticului tratamentului. De câte ori recomandările unui consultant v-au trezit dubii? De multe ori, noi alegem să ignorăm sugestiile lor, deoarece credem deseori că perspectiva specialistului nu corespunde necesităților pacientului, recomandările lui sunt irealizabile sau stabilirea diagnosticului este o perplexitate, pentru care este dificil de a găsi soluția. Mulți din specialiștii noștri trăiesc într-o lume cu totul diferită de a noastră. Suplimentar, mulți dintre ei pot să nu fie în pas cu informația, literatura recentă din domeniul lor. Remediile epitelizante au fost utilizate mult timp în tratamentul eroziunilor corneene. Recent, studiile ample referitor la utilitatea acestei metode de tratament au stabilit că la pacienții cărora li s-au aplicat aceste remedii

(comparativ cu neaplicarea lor), acestea nu au influențat asupra timpului de regenerare a plăgii și nu au atenuat durerea pe parcurs! Același lucru a fost demonstrat în cadrul mai multor studii de calitate înaltă. În pofida acestui fapt, mulți specialiști oftalmologi continuă să trateze în mod similar eroziunile corneene!

„Spirit întreprinzător”

Este cunoscut faptul că în zilele favorabile ale medicinei secolelor trecute, unii medici indicau teste diagnostice sau recomandau proceduri, din motivul necesității de a achita plata pentru transport. În prezent noi am putea să nu acceptăm serviciile medicale, de aceea putem să plătim o sumă de un milion de dolari anual directorului medical al HMO (Organizația de Asistență Medicală)!

Evaluarea critică a unui articol în plan terapeutic

Abilitatea de a evalua în mod critic un articol în plan terapeutic, va eliberează de necesitatea de a va bizui prea mult pe opinia „specialiștilor”. Evaluarea unei intervenții terapeutice în cadrul studierii articolului dat, necesita utilizarea celor trei elemente de bază care figurează în toate studiile: validitatea, rezultatele și relevanța. Aceleași principii sunt aplicate atunci când este vorba de o măsură preventivă. Diferența principală a studiilor efectuate cu scopul evaluării măsurilor profactice constă în durata lor de timp. Studiul trebuie să fie de o durată corespunzătoare, pentru a se vedea impactul asupra rezultatelor care sunt prevenite. Spre exemplu, un studiu asupra imunizării împotriva hepatitei B în copilărie (ca o strategie de a preveni infecția cu virusul hepatitei B în perioada adolescenței), trebuie efectuat cel puțin timp de zece ani! Imaginați-vă care sunt cheltuielile necesare pentru desfășurarea acestui studiu (logistica).

Evaluarea relevanței

Intuim că evaluarea relevanței unui studiu este primul pas în studierea critică a unui articol. Aceasta (relevanța) este direct proporțională cu faptul, dacă dvs. puteți (sau ar trebui) să aplicați rezultatele unui articol în procesul de îngrijire medicală a pacienților dvs. Prima întrebare pe care trebuie să v-o adresați este dacă tratamentul poate fi realizat.

Dacă intervenția dată nu este realizabilă sau nu se atribuie la pacientul dvs., concluzia este că tratamentul este irelevant pentru practica dvs., astfel puteți ignora articolul. Dvs. trebuie la fel să verificați dacă studiul este generalizabil la pacienții dvs. Critici comune aduse studiilor clinice includ spectrul îngust al bolii și pacienților. Similar, este necesar de a vă convinge dacă autorii au inclus toate rezultatele clinice importante. Poate să apară necesitatea de a vă convinge de veridicitatea rezultatelor. De exemplu, un studiu asupra unui medicament, administrat la pacienții în vârstă de douăzeci de ani cu scopul de a preveni o maladie cardiovasculară, poate necesita mai multe decenii de supraveghere până la apariția decesului subiecților incluși în studiu. Autorul trebuie la fel să vă ofere informație suficientă, astfel încât să puteți calcula beneficiile tratamentului contra riscului acestuia.

Ce este și ce nu este relevanța?

Un cercetător se află într-un aerostat ce pierde înălțimea și aterizează în mijlocul unui teren lângă drum. Se pare că aerostatul a aterizat într-un lac necunoscut. În timp ce cercetătorul meditează asupra planului de acțiune, o persoană trece pe alături. Cercetătorul întreabă: „Unde mă aflu?” Cealaltă persoană răspunde: „Dvs. vă aflați într-un aerostat în mijlocul unui teren.” Cercetătorul comentează: „Dvs., probabil organizați studii clinice terapeutice.” „E uimitor, dar de unde știți?” „Răspunsul dvs. a fost corect, precis și absolut inutil”.

Evaluarea validității

Înainte de a cerceta literatura, noi probabil trebuie să abordăm una sau două probleme în plan terapeutic. Țineți minte, că noi suntem în căutarea celor mai utile dovezi care să ne îndrume în activitatea noastră practică. Cu alte cuvinte, intenționăm să găsim articolele care ne-ar oferi cu siguranță rezultate valide. Cele mai valide tipuri de studii efectuate în plan terapeutic, sunt studiile controlate randomizate (SCR). Care sunt elementele SCR, care le fac mai valide comparativ cu alte tipuri de studii?

Alocarea randomizată

Sunt subiecții repartizați conform „jocului întâmplării” în diferite grupuri de tratament? Cu o alocare randomizată (aleatorie), avem însă,

motivația cea mai mare de a fi siguri că factorii potențial importanți, de tipul vârstei, sexului, patologiiilor asociate etc., sunt distribuiți egal în grupurile de tratament. Aceasta, de asemenea, elimină o altă sursă importantă de erori: entuziasmul investigatorului de a realiza tratamentul. De exemplu, dacă considerăm că gorilacilina este mai eficientă comparativ cu cefaklitalul în tratamentul otitei medii la copii, noi am fi influențați de această informație și am aloca cazurile mai severe sau copiii cu otită medie recidivantă în grupul care va primi cefaklital, iar cazurile mai ușoare – în grupul cărui i se va administra gorilacilina. Consultați literatura în domeniul chirurgiei! Ea conține o mulțime de exemple de erori de selecție. În prezent, cu regret, uneori randomizarea nu funcționează perfect și grupurile noastre de tratament pot să **difere** puțin (ideal, grupurile trebuie să fie cât mai asemănătoare). Un grup poate conține subiecți mai în vârstă, cu mai puțin subiecți tineri, sau să conțină mai mulți fumători. Cu cât este mai mare studiul, cu atât este mai mică probabilitatea că aceasta se va întâmpla. Recenzentul (și cititorul) trebuie să decidă, dacă aceste diferențe sunt importante și cum trebuie interpretate rezultatele în prezența acestor diferențe. Există mai multe modalități de a ajusta aceste diferențe inițiale. Cum procedați atunci, când nu există studiile randomizate? În acest caz trebuie să recurgeți la alte tipuri de studii și să le evaluați corespunzător. Până la urmă, oricum trebuie să luați o decizie!

„Orbirea”

Cunosc oare subiecții studiului, investigatorii și analizatorii de date, ce tratament a fost alocat fiecărui individ în cadrul studiului? Această modalitate de desfășurare a studiului se utilizează în alte tipuri de studii, nu doar în cadrul SCR (Studiu Controlat Randomizat) și este un element important. În exemplul nostru cu otită medie, dacă v-ați imagina, că ați cunoaște ce tratament a fost administrat indivizilor studiului, atunci concluzia dvs. referitor la ameliorarea stării individului ar putea fi influențată. În cazul unor rezultate. modalitatea „orbă” nu este foarte importantă. Unele rezultate de tipul decesului, masa corpului la naștere, presiunea arterială, prezența sau absența streptococului

grupa B nu sunt influențate de „orbire”. Totuși, considerând ca exemplu decesul este nevoie de mai mult timp pentru a stabili obiectiv cauza lui. În cadrul unui studiu clinic, noi comparăm eficacitatea a doua sau mai multe tratamente. Un alt aspect al „orbirii” este modalitatea de comparare a tratamentelor administrate. Atunci când se evaluează eficiența unui medicament nou, de obicei, se utilizează placebo, care este identic medicamentului real, exceptând prezența excipientului activ. Atunci când medicamentul studiat este foarte activ sau pentru compararea lui poate fi utilizat un **medicament de referință**, în acest caz nu ar fi etic de a utiliza un placebo în studiile care se vor desfășura în această situație, investigatorul va efectua comparația între medicamentul nou studiat și cel deja cunoscut (de referință). Ambele remedii trebuie „să se prezinte” la exterior identice. În unele cazuri, „orbirea” este foarte puternică (în cazul rezultatelor mai puțin obiective, cum ar fi durerea sau calitatea vieții). În altele, ea pur și simplu nu este posibilă, de exemplu când comparați tratamentul chirurgical cu cel terapeutic, sau în cazul în care în tratamentul activ se utilizează remedii cu un gust și miros distinct. Unele soluții ale acestor „dileme” includ utilizarea indicilor rezultatelor obiective și productive (similare decesului, nivelului seric al colesterolului etc.) și prezența persoanei care efectuează separat colectarea datelor, fiind supusă „orbirii” referitor la tratamentul alocat în grupele studiului. Altfel spus, membrii echipei de cercetare, care evaluează rezultatele, trebuie să fie supuși „orbirii” sus-menționate, reducând astfel erorile sistematice.

Supravegherea și monitorizarea continuă (Follow-up)

Au fost oare toți subiecții studiului supravegheați și monitorizați până la finalul acestuia? Menționăm din nou, supravegherea continuă nu este caracteristică doar Studiilor Controlate Randomizate. Dvs. trebuie să fiți atenți la existența diferențelor importante în rata abandonării studiului. Suplimentar, trebuie să aflați, ce modalități utilizează autorii pentru a le ajusta în modul cel mai simplu, dvs. trebuie să atribuiți pacienții care au abandonat studiul conform principiului „în cel mai rău caz”, adică să presupuneți că subiecții „pierduți” din grupul de intervenție

(membrii ramași ai căruia au avut o evoluție mai bună) au avut rezultate mai rele, iar cei „pierduți” din grupul de control (membrii căruia au avut o evoluție mai rea) au avut rezultate mai bune. Această modalitate utilizată în cadrul proiectului experimental al studiului prezintă beneficii în pofida rezultatelor negative potențiale. Situația este mai favorabilă, atunci când rata de abandonare este similară pentru grupurile de intervenție și de tratament.

Analiza în intenția de tratament (denumită la fel și „analiza subiecților randomizați”)

Au fost oare pacienții analizați în cadrul grupurilor în care au fost alocați inițial? Aceasta se referă la faptul ce li se întâmplă subiecților în cadrul studiului. Unii subiecți pot abandona studiul (vedeți mai sus), unora li se poate modifica tratamentul, alții pot pleca din oraș, abandona din proprie voință studiul sau chiar deceda. Abandonarea se referă la toate cele menționate mai sus, dar ce reprezintă „studiile în cross-over” („incrucșate”)? Dacă ne imaginăm un studiu, în care se compara eficiența tratamentului medicamentos cu cel chirurgical, ce se va întâmpla dacă la începutul studiului subiecții vor urma tratamentul medicamentos, apoi, spre finalul acestuia, tratamentul chirurgical? Pentru a minimaliza posibilitatea erorilor sistematice de uzura (atunci când pacienții sunt excluși din studiu) în favoarea fiecărui tratament, cercetătorii vor analiza subiecții conform grupului terapeutic în care au fost alocați după includerea în studiu, indiferent dacă au primit sau nu tratamentul respectiv. Ultima afirmație sună cam ciudat, dar să caracterizăm următoarele elemente. Să admitem cazul în care remediul A micșorează constipațiile, remediul B nu exercită niciun efect. În calitate de cercetători, noi nu suntem la curent cu aceasta (de ce altfel, am organiza studiul?), desfășurând un studiu randomizat „dublu orb”, în care se compară eficiența remediului A cu a remediului B. Un studiu perfect trebuie să se prezinte în modul următor (figura 12.1):

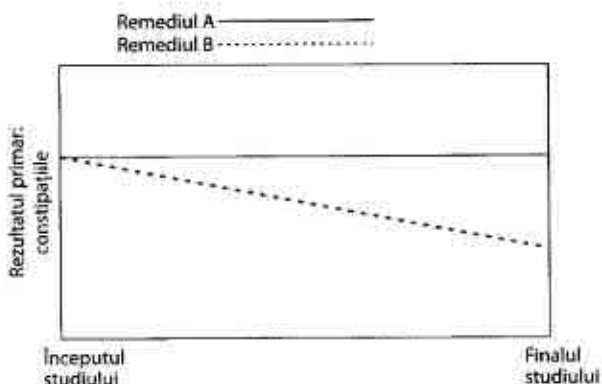


Fig. 12.1. Rezultatele unui studiu în urma administrării remediilor A și B.

Ce se va întâmpla, dacă o parte din subiecții care primesc remediul A vor înceta să-l administreze? Din cauza reacțiilor adverse, vor începe să primească remediul B? La finalul studiului constipațiile vor persista (deoarece, vă amintiți că remediul B este ineficient). În cadrul „Analizei în Intenția de Tratament” s-ar părea, ca remediul A este mai puțin eficient decât în realitate (figura 12.2):

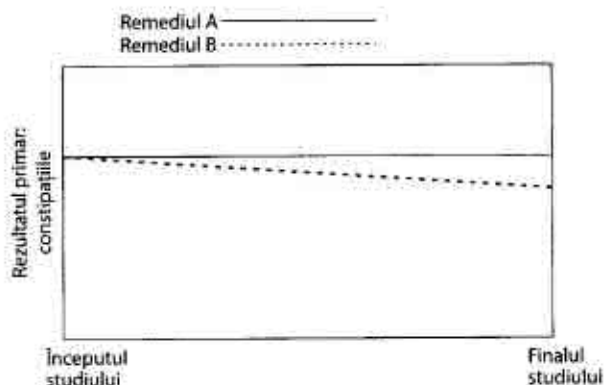


Fig. 12.2. Rezultatele unui studiu în urma administrării remediilor A și B (prelungire).

În continuare vom urmări ce se va întâmpla, dacă pacienții vor suspenda administrarea remediei B și vor începe administrarea remediei A? În *figura 12.3* observăm că remediu B exercită un efect mai mare asupra constipațiilor (când în realitate nu este eficient).

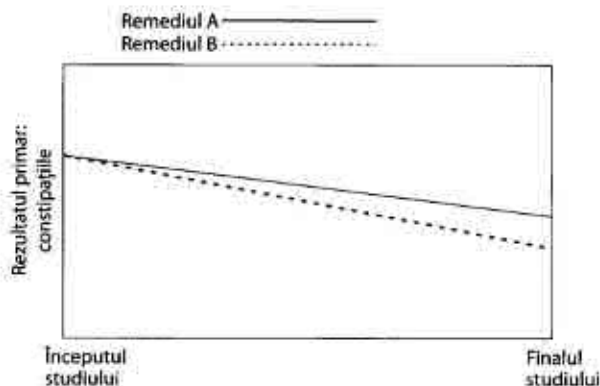


Fig.12.3. Rezultatele unui studiu în urma administrării remediilor A și B (prelungire).

S-ar părea, ca medicamentul A este mai puțin eficient decât în realitate, remediu B exercită efect pozitiv, când într-adevăr nu este eficient. În funcție, de frecvența acestor „încrucișări”, sunt posibile următoarele:

- Remediu A poate părea mai puțin eficient, comparativ cu remediu B.
- Poate să nu existe nicio diferență la administrarea celor două remedii.
- Remediu A poate părea mai eficient, comparativ cu remediu B.
- Analiza în Intenția de Tratament este foarte conservatoare. Dacă vedeți diferența, e cu atât mai bine.

Ce reprezintă rezultatele?

Până acum noi am discutat despre tipul de studii. Bineînțeles, este important de a decide, dacă și studiul este valid. Ce putem spune despre rezultate? Materialele cercetătorilor denotă existența a două tipuri

mari de analiză: statistică și clinică. Rezultatele statistice sunt reprezentate prin valorile „p”, intervalele de încredere și rezultatele „propriu-zise”. Dvs. puteți asista (sau deja ați asistat) la mai multe cursuri teoretice în domeniul elementelor statistice de baza (media, mediana, intervalele de încredere, valorile „p”, testele statistice etc.). În acest modul noi ne vom concentra primar asupra rezultatelor clinice și nu vom discuta rezultatele statistice. Motivul principal pentru această decizie are sens dublu. Primul este pragmatic. Acest modul ar putea fi destul de voluminos, dacă am discuta toate elementele statistice descriptive și comparative, testul ipotetic, altele. Motivul doi, care este mai important, constă în faptul, că atunci când evaluați un articol, rezultatele statistice rareori pot fi importante; dvs. trebuie să vă bazați decizia doar pe rezultatele clinice. Noi intenționăm să accentuăm importanța clinică a lor. Valoarea denotă doar probabilitatea, ca rezultatele erau datorate întâmplării. În cazul în care un studiu a stabilit, că remediul A a micșorat presiunea arterială în medie cu 1 mm Hg și acesta a fost un rezultat semnificativ din punct de vedere statistic, dvs. v-ați revolta, **deoarece diferența nu este importantă din punct de vedere clinic!** Literatura conține o mulțime de rezultate semnificative din punct de vedere statistic, dar clinic neimportante. Atunci când citim un articol despre tratament, noi suntem cointeresați, de obicei, să știm, dacă grupul studiat a avut rezultate mai bune decât altul. Suntem, la fel, preocupați de rezultatele pozitive, de daune. Pentru a pătrunde mai bine în sensul noțiunii „rezultate”, este necesar să cunoaștem, cât de frecvent apar la pacienți rezultatele pozitive și negative. Atunci când comparăm frecvența lor, noi comparăm ratele sau riscurile.

Exemplu 12.1

Un cercetător a descoperit un medicament nou pentru a preveni rinita banală la copiii mai mari de doi ani. În studiile preliminare necontrolate, atunci când medicamentul a fost administrat într-o singură doză în luna septembrie, acesta a redus frecvența rinitei pe o perioadă de șase luni. În studiul curent, 1000 de copii au primit placebo, la 1000 li s-a administrat medicamentul studiat. Pe parcursul a șase luni de suprave-

ghere cercetătorii au diagnosticat rinita în 650 de cazuri la copiii care au primit placebo și în 500 de cazuri la cei cu tratament activ. Niciun copil nu a fost spitalizat din cauza complicațiilor maladii. Otita medie a fost diagnosticată la 300 de copii cu rinită, care au primit tratament activ și la 299 de copii cu rinită, care au primit placebo. Nu au fost înregistrate cazuri de deces. Numărul mediu de zile absente la instituțiile școlare în grupul placebo a constituit 2,7 (95% ÎI: 0,8 - 4,9), în grupul de tratament - 2,2 (95% ÎI: 0,3 - 3,1). Așa cum, probabil, v-ați dat seama, cercetătorii au utilizat mai multe moduri de a exprima diferențele dintre grupuri. Înainte de a le discuta, vom efectua următoarele calcule pentru fiecare grup:

Rezolvare.

1. Calculați rata rinitei și rata otitei infecțioase la copiii cu rinită banală.

Rata rinitei în grupul placebo = $650/1000 = 65\%$ și în grupul care a primit tratament = $500/1000 = 50\%$

Rata otitei infecțioase în grupul placebo = $300/650 = 46\%$, iar în grupul de tratament = $299/500 = 60\%$

2. Calculați reducerea riscului absolut.

Calcularea reducerii riscului absolut (RRA) este simplă. Aceasta constă în diferența (termen matematic) dintre proporția subiecților cu rezultatul de interes din fiecare grup.

Dacă rata subiecților cu rezultatul de interes în grupul placebo este egală cu X, rata în grupul de tratament este de Y, atunci RRA va fi egală cu X-Y.

$$\text{RRA pentru rinită} = 0,65 - 0,50 = 0,15$$

$$\text{RRA pentru otită medie} = 0,46 - 0,60 = -0,14$$

3. Calculați reducerea riscului relativ.

Cel mai frecvent utilizat „indice al riscului” este reducerea riscului relativ (RRR). Acesta este exprimat printr-o diferență „procentuala” și se calculează ca $100 \times (X-Y)/X$.

$$\text{RRR} = (65-50)/65 = 0.231 \times 100 = 23,1\%$$

RRR este o modalitate de reducere a riscului cea mai frecvent raportată. Acest lucru nu este probabil întâmplător. Datele exprimate prin RRR sunt cu mult mai ample, comparativ cu RRA. Atunci când medicii se prezintă cu aceleași date exprimate prin RRR și RRA, atitudinea lor este mai favorabilă în cazul în care rezultatele sunt exprimate prin RRR.

4. Calculați numărul necesar de tratat (NTN).

Numărul necesar de tratat (NNT) reprezintă numărul pacienților, care necesită tratament pentru a preveni un rezultat negativ suplimentar. Acesta se calculează în funcție de RRA sau $(1/RRA)$. Dacă este necesar de a trata 1000 pacienți pentru a preveni un singur rezultat negativ, ar trebui să fim mai puțin entuziasmați relativ la tratament, în special dacă este necesar de a trata doar 15 de pacienți cu un tratament alternativ pentru a preveni același rezultat negativ (presupunând existența reacțiilor adverse asemănătoare). NNT este util în alte cazuri, deoarece, dacă cunoaștem rata efectelor adverse, atunci putem calcula riscul și beneficiul. Dacă, spre exemplu, NNT în cazul utilizării unui remediu în prevenirea cancerului este egal cu 300, dar rata emboliei pulmonare fatale este de 2%, aceasta înseamnă, ca pentru fiecare caz de cancer, pe care îl prevenim, noi cauzăm 6 cazuri de embolie pulmonară fatală.

Cu regret, în studii NNT nu este raportat atât de frecvent, precum intenționează adepții MBD (Medicina Bazată pe Dovezi). Aceasta se supune treptat schimbărilor. În plus, informația despre NNT poate fi obținută din datele electronice în domeniul MBD. De exemplu: Bandolier.

NNT pentru cazurile de rinită din studiul nostru ipotetic:

$$NNT = (1/RRA) = 1/0,15) = 6,7 = 7.$$

5. Calculați intervalele de încredere.

Rezultatele vă pot comunica despre mărimea și exactitatea efectului. Intervalul de încredere combină în esență rezultatele statistice și cele clinice, pentru a vă demonstra cât de exact este efectul tratamentului dat. Datele se prezintă, de obicei, un IÎ (interval de încredere) de 95%, semnificând, că dacă studiul se repetă de mai multe ori, atunci 95% din studii vor

avea rezultate care se află în limitele acestui interval. De ce intervalul de încredere combină ambele tipuri de rezultate: statistice și clinice?

Intervalul de încredere în jurul mediei este calculat în modul următor: eroarea medie $\pm t \times$ eroarea standard. Coeficientul „t” și eroarea standard sunt elemente statistice. Valoarea coeficientului „t” depinde de mărimea dorită a intervalului de încredere. Convențional, se utilizează, de obicei, un interval de încredere egal cu 95%. Acesta corespunde unei „valori-p” de 0,05. Media reprezintă un element clinic.

Atunci când comparați intervalele de încredere pentru diferite grupe de tratament (ale studiului), observați, dacă ele se suprapun. Dacă intervalele de încredere nu se suprapun, atunci diferența este semnificativă din punct de vedere statistic.

Pentru a ne convinge, că diferența este semnificativă din punct de vedere clinic, trebuie să comparăm **extremele cele mai apropiate ale intervalului**. De exemplu, dacă limita maximă a eficienței tratamentului pentru grupul de control este foarte apropiată de limita cea mai joasă a acesteia în grupul de tratament, atunci, probabil, rezultatele nu sunt importante din punct de vedere clinic. Atunci când examinați intervalele de încredere, apreciați mărimea lor. Un interval de încredere mic prezintă o **valoare exactă**. Acestea figurează, de obicei, în studiile cu un număr mare de participanți. După cum vă amintiți, intervalul de încredere în jurul mediei este calculat în modul următor: **eroarea medie \pm (coeficientul „t” x eroarea standard)**. Valoarea coef. „t” se bazează pe mărimea dorită a intervalului de încredere. Valoarea „p” pentru un interval de încredere de 95% este egală cu 1,96. Eroarea reprezentativă este o reflectare a gradului de variabilitate a datelor. Ea se calculează prin dividerea **deviației standard la rădăcina pătrată** din numărul subiecților din studiu. În studiile mari, gradul mic al variației, care se stabilește cel mai frecvent, este minimalizat prin efectul mediei. Studiile mai mici nu sunt destul de „stabile” la variabilitate, astfel încât gradul mic de variabilitate a datelor contribuie relativ mai mult la valoarea mediei (adică gradul de variabilitate a datelor este extrem de puțin minimalizat). În limbajul numeric, dividerea la un număr mai mare rezultă într-un număr mai mic

(adică o eroare reprezentativă mai mică). Dividerea la un număr mai mic formează un număr mai mare (adică, o eroare standard mai mare). Deci, toate elementele fiind echivalente, conchidem, ca **intervalele de încredere mici figurează în studiile mari, iar intervalele de încredere mari, viceversa, în studiile mici.**

Diferența „zero”

Sunt studii în care nu este demonstrată diferența dintre grupurile de tratament. Totuși, aceasta nu se întâmplă foarte des. În asemenea cazuri, studiile sunt numite **negative**. Puteți să nu observați toate aceste elemente, deoarece e puțin probabil ca investigatorii le vor publica. Atunci când totuși datele sunt înaintate pentru a fi publicate, este necesar un anumit timp până a fi publicate sau probabilitatea de publicare este mică. Un studiu negativ se manifesta sau prin valori „p” ne semnificative (valori „p” mai mari de 0,05), sau prin suprapunerea intervalelor de încredere.

Cum ar putea fi explicate rezultatele unui studiu negativ? Exista doar **două** interpretări posibile! Prima explicare consta în faptul ca *într-adevăr nu este nici o diferență*. A doua rezidă din faptul ca studiul nu a avut destulă putere statistică (nu destui subiecți) pentru a găsi diferența, în cazul în care ea *în realitate există*. În acest context apare noțiunea de „eroare-beta” sau **eroare de tipul II** și studiul se evaluează ca fiind incapabil de a stabili diferența dintre grupuri. **Eroarea de tipul II** reprezintă probabilitatea, ca studiul nu va determina diferența dintre grupurile de tratament și placebo (adică, nu va stabili efectul semnificativ al tratamentului), atunci când ea în realitate există. Aceasta se datorează, de obicei, mărimii mici a eșantionului. Atunci când citiți un articol despre un studiu negativ, apare necesitatea sa reveniți la secțiunea „Metodele utilizate de către autor”. Autorul trebuie sa explice modalitatea de calculare a **mărimii eșantionului**. În caz contrar, expediați o scrisoare către editor, „cicăliți-i” pe autori, pentru ca nu au prezentat informația necesară interpretării adecvate a articolului. Dvs. ați putea calcula **mărimea eșantionului**, utilizând datele care figurează în articol. Realizarea acestui scop necesită, de obicei, utilizarea unui program actualizat sau a tabelelor dintr-un manual (de tipul Hulley Cummings).

Dacă autorul a raportat modalitatea de estimare a **mărimii eșantionului**, acesta va include unele presupuneri referitor la datele studiului (amintiți-vă, ca estimarea **mărimii eșantionului** este efectuată **înainte** de începerea lui, astfel încât autorul trebuia să-și facă o părere exactă despre „efectul mediu” al tratamentului, deviația standard, gradul de diferență). Comparați presupunerile lor cu rezultatele reale. Este vreă diferență? Dacă ele sunt aproape similare, atunci probabilitatea **erorii de tipul II** este minimalizată (țineți minte, că majoritatea studiilor au o putere statistică de 80-90% de a stabili diferența dintre ele, pe când în 10-20% – nu au această putere). Deci, este totuși posibil, ca studiul să nu dispună de această putere necesară.

CAPITOLUL 13

REVIURILE SISTEMATICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR

În planul de excludere a unor „confuzii” este necesar de a distinge noțiunile: „reviu narativ” (descriptiv), „reviu sistematic” și „metaanaliză”. Diagrama de mai jos ilustrează corelația lor prin diagrama Venn (figura 13.1).

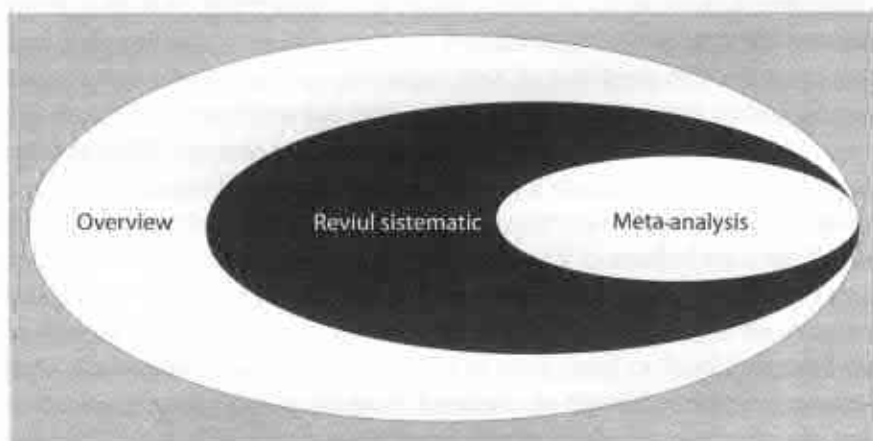


Fig. 13.1. Tipuri de reviu.

Reviurile narative (descriptive) reprezintă categoria cea mai mare. Majoritatea reviuurilor narative sunt nesistematice, deoarece autorul nu a luat în considerare toate dovezile.

Un reviu sistematic necesită metode formale pentru selectarea, evaluarea și prezentarea dovezilor. O parte din reviuurile sistematice sunt metaanalize; metaanaliza este etapa finală care utilizează metode statistice formale pentru calcularea rezultatului sumar sau a rezultatelor.

Există două motive principale pentru a efectua o metaanaliză:

1. De a combina cantitativ rezultatele din studiile anterioare pentru a obține o valoare (rezultat) sumară.
2. Fiind „un studiu al studiilor” (adică o analiză a studiilor), aceasta ajută la cercetarea și identificarea cauzelor eterogenității între studii.

Metaanalizele de primul tip ajută la rezolvarea controverselor medicale cauzate de diferențele dintre studii, fiind o alternativă necostisitoare pentru studiile randomizate voluminoase, și astfel pot „modifica” politica de sănătate. Al doilea tip de metaanaliză este în special util pentru proiectarea studiilor pe viitor prin identificarea sistematică a pacienților cu rezultate importante și a caracteristicilor studiilor în baza materialelor precedente.

Metaanalizele au fost utilizate inițial în domeniul științelor sociale pe la mijlocul anilor '70, fiind adaptate în cadrul științelor medicale la începutul și mijlocul anilor '80. Numărul metaanalizelor crește rapid.

Metaanalizele formează deseori etapa inițială a analizei cost-eficacitate, analizei deciziei sau aplicabilității. Odată ce ați realizat un studiu, de ce să nu fie publicate rezultatele din el?! Deși rezultatele care corespund studiilor randomizate precedente sunt diferite, sumarea statistică a acestor rezultate poate da o cifră sumară nouă (LeLorier, 1997) (tabelul 13.1).

Tabelul 13.1.

Sumarizarea statistică a unor SCR

Rezultatele metaanalizei	Rezultatele SCR (Studiu clinic randomizat)	
	Pozitive	Negative
Pozitive	13	6
Negative	7	14

Cunoșterea și înțelegerea etapelor unei metaanalize este importantă, chiar dacă nu planificați să efectuați o metaanaliză de sine stătător, deoarece vă ajută să apreciați critic un anumit tip de studiu.

Etapele metaanalizei

Există patru etape de bază în interpretarea unei metaanalize corecte:

1. Identificarea
2. Selecția
3. Extragerea
4. Analiza

1. Identificarea

Prima etapă într-o metaanaliză constă în identificarea tuturor articolelor corespunzătoare subiectului dvs. medical. Sursele importante de informație pentru o metaanaliză includ:

- COCHRANE Library Register of RCT
- MEDLINE
- EMBASE
- CancerLit, AIDSLine, și ToxLine
- Index Medicus
- WHO Reproductive Health Library și altele.

Deși MEDLINE – baza de date electronice a National Library of Medicine, USA (Librăria Națională Medicală SUA), este un punct de plecare excelent, ea nu este unica sursă de informație. MEDLINE indexează aproximativ 4100 de reviste, datând din 1966 până în prezent. Acesta oferă un excelent material de cercetare pe web, inclusiv o pagină specială pentru „întrebările clinice”. Există, la fel, modalități de utilizare a CD-ROM de la BRS Colleague, WinSPIRS și altele, care oferă diferite opțiuni de cercetare, dar care utilizează esențial aceeași bază de date fundamentală. Versiunea europeană a MEDLINE este denumită EMBASE și prezintă o colaborare olandeză și engleză. În funcție de subiect poate fi mai oportun de cercetat bazele de date mai specializate ale National Library of Medicine, precum sunt CancerLit, AIDSLine, și ToxLine.

Registrul Cochrane al Studiilor de Control stabilit în anul 1993 este o sursă importantă și nouă de studii pentru o metaanaliză. Accesat prin Subscription pe CD-ROM sau Web interface. Registrul include rezumatele a peste 160 mii de studii. Acesta include toate studiile de control

care figurează în MEDLINE, precum și rezultatele „Cercetării manuale” efectuate de către voluntarii Colaborării Cochrane, care cercetează mii de reviste neindexate de MEDLINE sau EMBASE. Colaborarea Cochrane negociază cu „Companiile de medicamente” pentru obținerea rezumelor referitor la rezultatele studiilor terapeutice nepublicate.

Index Medicus poate fi, la fel, util, atunci când este important de a cerceta articolele publicate înainte de 1966, anul în care erau stabilite MEDLINE și alte baze de date electronice.

În final, există alte surse de „literatură fugitivă” care pot prezenta interes pentru autorul unei metaanalize (unele din ele se află în Registrul Cochrane al Studiilor Clinice Randomizate):

- studiile nepublicate
- tezele de doctorat și doctor habilitat
- studiile companiilor de medicamente
- studiile neindexate (Registrul Cochrane)
- pre-MEDLINE (1966) – utilizați Index Medicus

Este important să cunoașteți că variate strategii de căutare a datelor pot conduce la rezultate diferite (tabelul 13.2).

Tabelul 13.2.

Rezultatele căutării după diferite surse

Subiectul medical	RSCR* Cochrane	MEDLINE (cercetător „calificat” în domeniul căutării datelor)	MEDLINE (cercetătorul „amator”)
Hiperbilirubinemia la nou-născut	88	28	17
Hemoragie intraventriculară	29	19	11

*Notă: RSCR = Registrul Studiilor Clinice Randomizate

Dacă planificați să efectuați o metaanaliză de sine stătător, este important să solicitați ajutorul cercetătorului „calificat” în căutarea datelor

din Medline în calitate de „bibliotecar” medical. Tabelul de mai sus, la fel, relevă importanța utilizării Registrului SCR.

2. Selecția

Odată ce autorul unei metaanalize a colectat un număr mare de studii, ulterior este important de a selecta studiile corecte! Există o varietate a criteriilor posibile de includere (denumite, la fel, și „eligibilitate”):

- dacă studiul include informație suficientă pentru o analiză (adică, deviația standard sau eroarea standard, în afară de valoarea fixă);
- designul studiului (adică doar studii controlate versus doar studii controlate randomizate, în special în cazul studiilor terapeutice);
- anul de desfășurare a studiului: dacă s-a modificat tehnologia sau regimul de dozare tipic al medicamentelor (spre exemplu, trebuie să includeți doar studiile începând cu anul 1984 relativ la dispepsie, dacă sunteți cointeresați de *helicobacter pylori*);
- a fi siguri că în studiu s-a administrat o doză de remediu eficientă);
- limbajul articolului trebuie să fie accesibil pentru a-l citi atâtndvs., cât și colegii dvs.;
- mărimea minimă a eșantionului – studiile foarte mici (cu un eșantion mic) pot fi nereprezentative și / sau nu merită „exces de zel”;
- vârsta pacientului (doar persoane adulte sau doar > 60 ani etc.);
- circumstanțele de desfășurare a studiului (serviciul de urgență, instituții ambulatorii, spitalicești).

3. Extragerea

Fiind identificat grupul corespunzător de studii, la etapa următoare autorul(ii) trebuie să extragă datele relevante din fiecare studiu. În procesul de extragere a datelor există multe surse de eroare potențială:

- articolul poate fi incorect din cauza greșelilor tipografice sau de redactare;
- tabelele pot fi interpretate incorect;
- erorile pot apărea de la început sau pe parcursul extragerii datelor.

O metaanaliză corectă va lua următoarele „măsuri” pentru a minimiza aceste erori:

- în metaanaliză vor participa independent 2 recenzenți;
- poate fi inclus și un al 3-lea recenzent sau instituită o „ședință în comun” pentru rezolvarea divergențelor;
- este necesară instruirea recenzenților prin practicarea de a „prelucra” mai multe articole;
- se compară rezumatul și textul pentru a identifica careva „nepotriviri”;
- se utilizează o bază de date standard;
- se raportează rezultatele extragerii datelor, inclusiv concordanța procentuală sau chiar scorul statistic „kappa”.

Erorile pot pătrunde „pe furiș” într-o metaanaliză. Spre exemplu, unii autori se pot manifesta în favoarea (sau împotriva) cercetătorilor cunoscuți. De asemenea, revistelor proeminente li se poate acorda mai multă prioritate și autoritate (poate fi corect sau nu). De aceea cel mai bine este (deși nu se face prea des) de a elimina asemenea „factori potențiali de erori” din articole. La final, o parte din procesul de extragere a datelor este responsabilă de evaluarea calității studiului. Chalmers a propus o totalitate de criterii foarte complexe, care își găsesc aplicație bună în cadrul studiilor controlate randomizate. Poate fi suficientă prezența criteriilor simple. De exemplu, în cadrul unei metaanalize în plan diagnostic, poate fi adecvată informația: calitatea înaltă a „standardului de aur”, evaluarea independentă a testelor de referință și din studiu și „orbirea”. Foarte des, evaluarea calității este efectuată, apoi ignorată! Ideal, rezultatele evaluării calității ar trebui să fie luate în considerare în procesul de analiză sau la interpretarea rezultatelor.

4. Analiza

Sunt multe controverse în procesul de analiză a datelor metaanalizei. În primul rând, să definim unii termeni importanți:

Omogenitatea și eterogenitatea descriu gradul de variabilitate între studii în cadrul grupului de studii comparate. Probabil, este mai adec-

vat de a combina rezultatele din grupul de studii omogene, precum și opinia multora contrazice combinarea rezultatelor din studiile eterogene. Testul statistic „Q”, caracterizat prin utilizarea distribuției „ksi-pătrat”, este deseori utilizat în calitate de test de omogenitate (pentru stabilirea omogenității studiilor).

Modelele efectelor fixe iau în considerare doar variabilitatea în interiorul studiului. Ideea este că în studiile incluse într-un reviu intervențiile, pacienții și măsurarea efectelor sunt similare; deci, rezultatele lor trebuie să fie identice și diferențele pot fi condiționate doar de variațiile în interiorul studiului. Aplicând modelul efectelor fixe, cercetătorul răspunde la întrebarea: „Tratamentul administrat a produs oare „în mediu” vreun beneficiu în cadrul studiilor date (adică rezultatul sumar al tratamentului din toate studiile incluse în reviu)?” „Probabilitatea relativă a evenimentului” Peto și Mantel-Haenszel se bazează pe modelul efectelor fixe.

Modelele efectelor aleatorii iau în considerare atât variabilitatea între studii, cât și variabilitatea în interiorul lor. Ideea este că studiile incluse într-un reviu sunt selectate „întâmplător”, fiind o extragere dintr-o multitudine de studii posibile. Aplicând modelul efectelor aleatorii, cercetătorul răspunde la întrebarea: „Tratamentul administrat va produce „în mediu” beneficiu în cadrul studiilor eterogene? Testul statistic Der Simonian Laird se bazează pe modelul efectelor aleatorii. Modelele efectelor fixe și aleatorii pot genera rezultate diferite și dvs. puteți da exemple în care fiecare din modele conduce la rezultate diferite. De obicei, răspunsurile care derivă din aceste modele diferite sunt similare. Diferențele apar doar atunci, când studiile nu sunt omogene. Comparația a 22 de metaanalize a demonstrat că modelele efectelor fixe și aleatorii au dat același rezultat în 19 din 22 de metaanalize. În 3 cazuri modelele efectelor fixe au dat rezultate semnificative, în timp ce modelele efectelor aleatorii – nu. Atunci când gradul de eterogenitate între studii este semnificativ, variabilitatea între studii depășește variabilitatea în interiorul studiului, astfel că studiile de diferite dimensiuni (eșantioane) obțin o pondere statistică similară (adică rolul mărimii nu este decisiv). Atunci când studiile sunt omogene, dimensiunea eșantionului „domină” și am-

bele modele dau rezultate similare. De aceea, modelele efectelor aleatorii sunt mai „conservatoare” și generează un interval de încredere mai mare. Altfel exprimat, modelul efectelor aleatorii are o probabilitate mai mică de a demonstra eficiența semnificativă a tratamentului comparativ cu modelele efectelor fixe.

În general, dacă studiile sunt omogene, cercetătorii ar trebui să utilizeze modelele efectelor fixe. În cazul în care studiile sunt eterogene, cercetătorii trebuie să ia în calcul următoarele: deși ar părea că este oportun de a utiliza analiza efectelor aleatorii în cadrul tuturor studiilor, ar fi mai bine să se identifice diferențe importante de subgrup (de exemplu, în unele studii s-a administrat o doză de remediu care a determinat un efect semnificativ, în timp ce la alte studii dozele mai mici au fost ineficiente) și ulterior de a efectua *analiza efectelor fixe* pentru fiecare rezultat care variază între studii, iar în final de a raporta toate rezultatele.

În cadrul multor metaanalize se întâlnește termenul de „*analiză a sensibilității*”. Analiza sensibilității este o modalitate de analiză care ia în considerare anumite studii, anumite grupuri de pacienți sau anumite intervenții. Spre exemplu, metaanaliza asupra aspirinei, utilizată în prevenirea Infarctului Miocardic acut, ar analiza primar toate studiile și apoi ar evalua separat doar studiile care au inclus indivizi de sex masculin și studiile care au recrutat femei.

Evaluarea relevanței unei metaanalize

Similar altor tipuri de studii, există trei etape de bază de evaluare a metaanalizei:

1. Rezultatele pot modifica activitatea mea practică în cazul în care sunt valide?
2. Rezultatele sunt oare importante pentru pacienții mei?
3. Sunt rezultatele valide?

Un studiu care corespunde acestor trei criterii este un **POEM** (Patient Oriented Evidence that Matters. Dovezi Importante în Baza Rezultatelor Obținute de la Pacient). Primele două criterii se referă la relevanță, în timp ce al treilea vizează validitatea.

1. Rezultatele pot modifica activitatea mea practică în cazul în care sunt valide?

La această întrebare trebuie să răspundă de fiecare clinician în mod individual. O metaanaliză care confirmă practicile existente trebuie să fie supusă unei evaluări riguroase, deoarece rezultatele pot să nu modifice ceea ce noi deja realizăm. În alt aspect, dacă rezultatele vor schimba unele practici ale dvs., este de datoria dvs. să treceți la următoarea etapă.

2. Rezultatele sunt oare importante pentru pacienții mei ?

Majoritatea metaanalizelor utilizează rezultatele obținute de la pacient: morbiditatea, mortalitatea și simptomele. Totuși, dacă un studiu pune accent pe „efectele surogat” sau efectele (rezultatele) intermediare precum sunt VEF₁ (volumul expirator forțat pe secundă) sau hemoglobina A1C, în acest caz rezultatele trebuie interpretate cu precauție. Adepții aplicării POEM argumentează că dacă o metaanaliză nu include rezultatele obținute de la pacient, atunci nu este cazul să treceți la următoarea etapă.

3. Sunt rezultatele valide?

Dacă un studiu poate modifica activitatea practică și utilizează rezultatele obținute de la pacient, atunci dvs. sunteți obligat să-i evaluați validitatea. Criteriile-cheie la această etapă includ:

- Autorii au formulat corect întrebarea clinică?
- Criteriile de includere pentru selectarea articolelor erau adecvate?
- Au fost omise careva studii relevante?
- A fost apreciată validitatea studiilor incluse (calitatea studiului)?
- Evaluările studiilor au fost reproductibile (extragerea datelor)?
- Rezultatele studiilor erau similare (omogenitatea)?

Evaluarea validității unei metaanalize

1. Autorii au formulat corect întrebarea clinică?

Să considerăm următoarele întrebări:

- Întrebare incorectă: „Cum să tratezi cel mai bine o bronșită?”

- Întrebare corectă: „Antibioticele vor reduce simptomele la adulții practic sănătoși cu bronșită acută?”

Întrebarea a doua este mai centrată referitor la tratament (antibiotice), populația de pacienți (adulți sănătoși) și diagnostic (bronșită acută), comparativ cu prima.

2. Criteriile de includere pentru selectarea articolelor erau adecvate?

Criteriile de includere pot include criterii relative privind tratamentul, populația de pacienți, tipul de studiu și diagnostic. Dificultățile posibile la această etapă includ:

- Descrierea insuficientă a tratamentului aplicat (au fost utilizate doze mai mari și mai mici de remediu, unele din ele fiind adecvate și altele nu?).
- Studiile de o calitate joasă au fost incluse împreună cu cele de calitate înaltă?
- Descrierea vagă sau variabilă a patologiei (de exemplu, în studiile asupra Infarctului Miocardic acut au existat câteva modalități de a defini IM).

3. Au fost omise careva studii relevante?

Luați aminte, că utilizarea doar a MEDLINE poate fi insuficientă, și o metaanaliză poate fi mai convingătoare dacă include studii nepublicate și studii din Registrul SCR care nu figurează în MEDLINE.

4. A fost apreciată validitatea studiilor incluse (calitatea studiului)?

Evaluarea calității studiului semnifică că autorii citesc atent acest studiu și aplică unele modalități de evaluare a calității lui. Aspectele importante ale calității unui Studiu Controlat Randomizat includ:

- Studiul a fost „orb”?
- Studiul a utilizat placebo?
- Studiul a fost randomizat?
- Supravegherea a fost completă?

În plus, autorii metaanalizei au luat în considerare această informație? Spre exemplu, au fost omise studiile, care nu corespund nivelului minim al calității, sau rezultatele studiilor de calitate înaltă au fost calculate separat de celelalte studii ori de studiile de calitate joasă?

5. Evaluările studiilor au fost reproductibile (extragerea datelor)?

Trebuie să fie descrisă modalitatea de extragere a datelor. Ideal, cel puțin două persoane trebuie să fie implicate în extragerea datelor din fiecare studiu, apoi trebuie comparate rezultatele și instituit un mecanism formal pentru rezolvarea divergențelor lor.

6. Rezultatele studiilor erau similare (omogenitatea)?

Atunci când rezultatele studiilor sunt omogene, utilizând testul statistic „Q” sau testul χ^2 -pătrat, probabilitatea metaanalizei de a reflecta „rezultatele veridice” este cu mult mai mare. În cazul în care studiile sunt eterogene (adică unele dau rezultate mai benefice, iar altele – nu), autorii trebuie să fie foarte atenți la combinarea rezultatelor și la utilizarea modelului efectelor aleatorii.

STUDII DIAGNOSTICE ÎN SUPORTUL DOVEZILOR

Diagnosticul poate fi definit ca un proces de utilizare a datelor anamnezei, examinării fizice, rezultatelor testelor de laborator, imagistice și altor teste pentru a identifica maladia responsabilă de acuzele pacientului. Avantajul cunoașterii bolii și precizării particularităților ei constă în faptul că putem lua o decizie referitor la tratament în baza datelor sus numite și prezenta pacienților noștri o informație mai exactă relativ la prognostic.

Există câteva tipuri de modalități utilizate de către medici în procesul stabilirii diagnosticului.

Acestea sunt:

- algoritmică – utilizând diagrame și algoritme;
- recunoașterea imediată – stabilirea „imediată” a diagnosticului bolii;
- exhaustivă (completă) – colectând toate datele posibile;
- ipotetico-deductivă – prin generarea și excluderea ipotezelor ca rezultat al colectării mai multor date.

Fiecare modalitate este oportună în anumite situații, și inoportună în altele. Spre exemplu, modul de abordare algoritmic este util în condițiile în care informația colectată de la pacienți este discretă și exactă, de exemplu diagnosticul anemiei sau rezultatele patologice ale testului hepatic funcțional. Recunoașterea imediată este utilizată frecvent în activitatea practică a medicului primar pentru diagnosticarea stărilor frecvente, de tipul infecției tractului urinar sau sinuzitei, și este o modalitate foarte eficientă de diagnosticare. În final, modul de abordare exhaustiv este oportun în cazurile speciale de boală, în care alte modalități de stabilire a diagnosticului sunt insuficiente. Acest tip de diagnosticare se utilizează frecvent în cadrul centrelor de asistență medicală terțiară și cuaternară, unde pacienții sunt supuși examinării complete cu stabilirea finală a diagnosticului.

Totuși, acest tip este în general inoportun și ineficient în cadrul asistenței medicale primare cu evaluarea inițială a diagnosticului.

Tipul ipotetico-deductiv implică efectuarea diagnosticului diferențial, formulând o întrebare, aplicând răspunsul pentru concretizarea diagnosticului diferențial, formularea altei întrebări, precizarea din nou a diagnosticului și așa mai departe, până la stabilirea diagnosticului final. Acest tip pretinde de fapt de a fi „ideal”, deși fiecare din primele trei moduri de abordare se potrivește perfect în anumite situații clinice.

Pentru fiecare din aceste modalități de diagnosticare este important de a utiliza cu exactitate informația colectată de la pacienți. Aceasta semnifică necesitatea de a înțelege în ce măsură fiecare simptom, semn, sau rezultat al unui test diagnostic majorează sau micșorează probabilitatea unei anumite boli. Acest proces este denumit „revizuirea probabilității bolii” și, cu regret, este utilizat inadecvat de către medici! Să considerăm următoarele exemple: Pacienta dvs. În vârstă de 45 de ani a efectuat examenul mamografic și s-a prezentat la dvs. cu mamograma. Ultima a fost interpretată de către medicul radiolog ca „suspiciune la un proces malign”. Pacienta vă întreabă: „Înseamnă oare aceasta că sunt bolnavă de cancer?” și dvs. răspundeți (corect) „Nu, sunt necesare investigații suplimentare.” Pacienta vă întreabă ulterior: „Da, înțeleg că mamograma nu este răspunsul final, dar în baza rezultatelor prezente care sunt șansele că sunt bolnavă de cancer mamar?”. Să admitem că riscul total al cancerului mamar la oricare femeie în vârstă de 45 de ani, indiferent de rezultatele mamogramei, este de 1%. Să admitem, la fel, că mamografia este în 90% din cazuri sensibilă și în 95% din cazuri specifică. Acum, selectați răspunsul dvs. din cele prezentate mai jos:

1% 15% 60% 85% 95%

Răspunsul = 1%

Sunteți un pesimist referitor la „valoarea predictivă a unui test pozitiv”! Regret, dar răspunsul este incorect.

Răspunsul = 15%

Corect! Acesta este cel mai mic procentaj pe care-l pot presupune majoritatea persoanelor... Acest număr este numit „valoarea predictivă a unui test pozitiv” sau „valoarea predictivă pozitivă”.

Răspunsul = 60%

Nu! Încercați din nou...

Răspunsul = 85%

Acesta este probabil cel mai frecvent răspuns, dar nu unul corect. Modul nostru de a integra sensibilitatea, specificitatea și probabilitatea pretest cauzează, de obicei, supraestimarea actualei probabilități a bolii în cazul testului pozitiv.

Răspunsul = 95%

Cu regret, dar rezultatele testului nu sunt corecte pentru diagnosticarea cancerului mamar.

Cum să utilizăm mai rațional și mai exact rezultatele testului diagnostic? Răspunsul constă în înțelegerea conceptului de sensibilitate, specificitate, valoare predictivă și raporturi de probabilitate.

Evaluarea validității unui articol în plan diagnostic

Articolele în plan diagnostic, similar oricărui studiu, pot fi de calitate diferită. Evaluarea calității unui articol implică, **în primul rând**, determinarea relevanței rezultatelor pentru practica dvs. și, **în al doilea rând**, a Validității. Vom aborda fiecare din aceste elemente și vom aduce câteva exemple pe parcurs.

Relevanța

În primul rând, testul trebuie să fie **realizabil** în comunitatea dvs. Scanogramele PET (tomografie cu emisie de pozitroni) pot da o informație utilă referitor la maladiile sistemului nervos central, dar nu prezintă o opțiune practică în comunitatea dvs.! Similar, deși biopsia creierului este un test exact în diagnosticul demenței, el nu este aplicabil la pacienții dvs. (care sunt în viață)!

În al doilea rând, populația trebuie să fie **similară celei întâlnite în practica sau comunitatea dvs.** Un studiu care include doar pacienți cu boală avansată (la care s-au identificat mai multe modificări patologice dramatice) va supraevalua rezultatele testului. Spre exemplu, impregnarea cu talu are o probabilitate mai mare de a genera rezultate patologice la pacienții cu boală coronariană severă, comparativ cu pacienții cu forme ușoare de boală.

Aplicarea testului doar la pacienții cu maladie (grupul experimental în cadrul studiului) și la indivizii sănătoși din grupul de control poate la fel supraevalua rezultatele testului, deoarece probabilitatea rezultatelor patologice ale testului la indivizii sănătoși din grupul de control este foarte mică. Ideal, un studiu ar trebui să includă pacienți cu o boală serioasă și fără boală, selectați din motivul că simptomele lor v-ar determina să indicați un test diagnostic, și pacienți cu un spectru de severitate a bolii de la ușoară la avansată. Studiul ar trebui, de asemenea, să includă pacienți cu maladii care au manifestări similare; de exemplu, un studiu care vizează diagnosticarea IM (infarctului miocardic) ar trebui să înscrie pacienți cu spasm esofagian, maladia vezicii, dispepsie și psihoză isterică.

Să considerăm un studiu care evaluează examenul ultrasonografic în diagnosticul apendicitei. Studiul trebuie să includă următorii indivizi (bifați răspunsul corect):

1. Pacienți de la spitalul comunitar, la care diagnosticul de apendicită a fost stabilit intraoperator, și indivizi sănătoși din grupul de control.
2. Pacienți de la spitalul militar, la care diagnosticul de apendicită a fost stabilit intraoperator, și indivizi sănătoși din grupul de control.
3. Pacienți de la spitalul comunitar cu durere abdominală și suspiciune la apendicită.
4. Pacienți de la spitalul militar cu durere abdominală și suspiciune la apendicită.

1. Nu. Dvs. trebuie să studiați pacienții cu durere abdominală și suspiciune la apendicită, deoarece anume acestor pacienți le veți indica

testul. Studiul pacienților cu o maladie definită și a pacienților complet sănătoși este un lucru prea simplu și utilizarea testului pare a fi ireală!

2. Nu. Dvs. trebuie să studiați pacienții cu durere abdominală și suspiciune la apendicită, deoarece anume acestor pacienți le veți indica testul. Studiul pacienților cu o maladie definită și a pacienților complet sănătoși este un lucru prea simplu și utilizarea testului pare a fi ireală! În plus, în rândurile recruților militari sunt indivizi tineri, de sex masculin și, de altfel, sănătoși. Nu toate persoanele bolnave de apendicită corespund acestei descrieri!

3. Corect! Dvs. doriți să studiați pacienți similari celor pe care îi deserviți în activitatea practică și un spital comunitar vă poate asigura un eșantion reprezentativ. Dvs. intenționați, la fel, să studiați toate cazurile de apendicită, și nu doar pacienții care se adresează la chirurg.

4. Sunteți „pe aproape”, dar răspunsul este incorect. Pacienții de la un spital comunitar vor forma, probabil, un eșantion mai reprezentativ și rezultatele vor fi mai generalizabile la pacienții pe care îi deserviți (excepând cazul în care practicați într-un spital militar!)

Validitatea

Odată ce dvs. ați determinat că testul și indivizii studiați sunt relevanți pentru activitatea dvs. practică, urmează să evaluați validitatea informației. Există doar câțiva indici-cheie ai calității studiului diagnostic.

În primul rând, au utilizat oare autorii un test de referință rezonabil? Spre exemplu, într-un studiu de diagnosticare a faringitei streptococice, deși determinarea titrului ASO (testul antigenic rapid la streptococc) ar putea fi testul de referință ideal, în scopuri practice noi probabil am fi acceptat obținerea culturii faringiene. Cu toate acestea, ar trebui noi să indicăm testele antigenice rapide în calitate de teste de referință? Probabil nu. În anumite cazuri deciziile noastre sunt limitate din considerente etice. De exemplu, efectuarea unui test invaziv de tipul biopsiei la un pacient cu rezultatul ulterior negativ al testului, doar cu scopul de a efectua un studiu, poate fi considerată neetică. În multe cazuri sunt utilizate

diferite teste de referință la pacienții cu rezultatele pozitive și negative ale testelor. Să dăm un exemplu:

În studiul nostru de evaluare a examenului ultrasonografic în caz de apendicită, noi decidem să includem toți pacienții cu durere abdominală și suspiciune la apendicită, care se prezintă la spitalul nostru comunitar. Noi efectuăm ultrasonografia, dar avem nevoie de un test de referință pentru a stabili definitiv diagnosticul de apendicită. Cu regret, nu suntem siguri că vom fi ați să-i convingem sau pe chirurgii din spitalul nostru sau pe pacienții lor, ca să fie operat fiecare pacient cu suspiciune la apendicită cu scopul de a utiliza patologia apendicelui operat în calitate de test de referință. De aceea noi decidem în baza următoarelor compromise rezonabile. Chirurgilor nu li se vor comunica rezultatele examenului ultrasonor, astfel nu se va influența decizia lor de a opera sau nu. În cazul pacienților care se adresează la chirurg însăși patologia va servi ca test de referință. Pacienții care nu ajung la chirurg vor fi supravegheați timp de 30 de zile pentru a se convinge că simptomele lor au regresat sau este necesar de a stabili un alt diagnostic. Dacă nu li se va efectua apendicectomia timp de 30 de zile, noi considerăm că ei nu au apendicită.

Odată ce dvs. ați determinat că autorii au utilizat un test de referință just, verificați dacă examinatorii care au efectuat testul erau „orbi” față de rezultatul testului de referință (adică nu-l cunoșteau). Goethe a zis „Mann sieht nur wass mann weist”, ceea ce se traduce ca „Vede doar acela, care cunoaște”. Cunoscând că testul de referință este pozitiv, probabilitatea de a stabili rezultatele pozitive ale testului studiat este mai mare și viceversa!

În al treilea rând, decizia de a efectua testul de referință, în mod ideal, nu ar trebui să depindă de rezultatele testului studiat. Așa cum am aflat din cele relatate mai sus, acest lucru e imposibil. Dacă testul de referință nu este aplicat independent de rezultatele testului studiat, cel puțin convingeți-vă că autorii studiului supraveghează pacienții cărora real nu li s-a efectuat testul de referință și că astfel de design al studiului este foarte bine justificat.

În al patrulea rând, datele trebuie **colectate în perspectivă** ori-când ar fi posibil. Aceasta este în special important pentru studierea anamnezei și datelor obținute la examenul fizic al bolnavului, deoa-rece cunoaștem cu toții că fișa medicală a pacientului este o sursă de informație inexactă! De exemplu, dacă un medic nu a înregistrat în fișă că un pacient cu durere în gât a prezentat exsudat la examinarea farin-gelui, înseamnă oare aceasta că pacientul într-adevăr nu l-a avut sau că medicul nu a examinat faringele, sau că l-a examinat, dar a uitat să înscrie rezultatul?

În final, testul diagnostic trebuie aplicat la un număr rezonabil de pacienți (se cere cel puțin un număr de 100) cu un „spectru” de boală adecvat. Desigur, dvs. intenționați să identificați în studiu pacienți cu formele ușoară, moderată și severă ale bolii, precum și pacienți cu simp-tome similare, care nu au boala în cauză.

Lista de evaluare a unui articol vizând diagnosticul

Evaluarea relevanței

- Testul în cauză este oare realizabil în comunitatea și activitatea mea practică: Da Nu
- Pacienții sunt similari celor pe care îi întâlnesc în practica mea, inclusiv pacienți cu spectru diferit de gravitate a bolii, precum și alți pacienți care prezintă simptome similare dar nu au boala dată: Da Nu

Evaluarea validității

- A fost utilizat un test de referință rezonabil: Da Nu
- Rezultatele testului de referință nu erau cunoscute examinato-rului: Da Nu
- Datele au fost colectate în perspectivă: Da Nu
- Toți pacienții au fost supuși examinării clinice și testului de refe-rință: Da Nu

Dacă nu, au fost oare pacienții, nesupuși testului de referință, moni-torizați riguros și pe o durată suficientă de timp, pentru a vă convinge că nu au boala dată? Da Nu

Utilitatea

Tabelul 14.1.

Tabelul de contingență 2 x 2 pentru testul diagnostic

	Boala prezentă	Lipsa bolii
Testul „pozitiv”	a	b
Testul „negativ”	c	d

$$\text{Sensibilitatea} = a / (a + c)$$

$$\text{Specificitatea} = d / (b + d)$$

$$\text{VP} + (\text{Valoarea predictivă pozitivă}) = a / (a + b)$$

$$\text{VP} - (\text{Valoarea predictivă negativă}) = d / (c + d)$$

$$\text{LR} + (\text{raportul de probabilitate pozitiv}) = \text{sens} / (1 - \text{spec})$$

$$\text{LR} - (\text{raportul de probabilitate negativ}) = (1 - \text{sens}) / \text{spec}$$

Aceste formule pot fi utilizate pentru a evalua sursa de informație secundară. „Sursele secundare” sunt servicii care apreciază în mod critic datele din literatura recentă și le prezintă în formă de rezumat. Exemplele acestora sunt ACP Journal Club și the Journal of Family Practice POEMs. Uitați-vă la câteva rezumate recent incluse aici și vedeți dacă ele vă ajută să răspundeți la întrebările relativ la testul diagnostic.

Sensibilitatea și specificitatea

Sensibilitatea și specificitatea se utilizează cel mai frecvent în statistică, pentru a descrie un test diagnostic. Cu regret, ne-am convins anterior din exemplul de interpretare a mamogramei, că acestea nu sunt foarte utile în practica clinicianului care încearcă să „revizuiască” probabilitatea bolii. Familiarizarea cu definițiile de prevalență, sensibilitate și specificitate ne va ajuta să înțelegem afirmația de mai sus:

- **prevalența** = probabilitatea bolii în întreaga populație în orice perioadă de timp (de exemplu, 2% din populația SUA are diabet zaharat)
- **incidența** = probabilitatea că la un pacient fără boală, în decursul unui anumit interval de timp, va apărea boala dată (incidența

diabetului zaharat este de 0,2% pe an, referindu-se doar la cazurile noi de boală)

- **sensibilitatea** = probabilitatea unui test pozitiv la pacienții cu boala dată
- **specificitatea** = probabilitatea unui test negativ la pacienții fără boala dată

Ca clinicieni, totuși, noi nu cunoaștem în general, dacă are pacientul sau nu boală; de aceea, în primul rând indicăm un test diagnostic! Astfel, sensibilitatea și specificitatea nu ne oferă informația necesară pentru a interpreta rezultatele testului.

Ce intenționăm să cunoaștem? Ideal, noi am dori să știm care este probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv sau negativ. Reverend Bayes a descris pentru prima dată modalitatea de determinare a acesteia la sfârșitul anului 1800, când a formulat ecuația referitor la probabilitatea bolii înainte de a indica un test diagnostic (probabilitatea pretest) și probabilitatea bolii în caz de test pozitiv sau negativ (probabilitatea post-test). Ecuația lui Bayes este prezentată mai jos:

Probabilitatea bolii în caz de test pozitiv =

$$\frac{(\text{prevalența} \times \text{sensibilitatea})}{((\text{prevalența} \times \text{sensibilitatea}) + ((1 - \text{prevalența}) \times (1 - \text{specificitatea}))}$$

Bineînțeles, nu puteți memoriza această ecuație! La fel, nu este o transformare simplă, ceea ce explică de ce este dificil de a evalua probabilitatea posttest pe baza sensibilității și specificității (amintiți-vă exemplul nostru cu mamografia).

Sunt, oare, sensibilitatea și specificitatea utile? Ocazional. O sensibilitate foarte înaltă, în condițiile testului negativ, exclude prezența bolii. Să considerăm, spre exemplu, acuza de „dispnee la efort” în calitate de test în diagnosticul insuficienței cardiace congestive (ICC) (tabelul 14.2).

Tabelul 14.2.

Rezultatele testului de „dispnee de efort” la pacienți cu ICC

	ICC	Lipsa ICC
Dispneea la efort	41	183
Lipsa DOE (Dovezi în Baza Caracteristicilor Bolii)	0	35

Sensibilitatea testului de dispnee la efort în diagnosticul ICC este de 100% ($41/(41+0)$), iar specificitatea de 17% ($35/(183+35)$). În cazul testului negativ (pacientul nu acuză dispnee la efort), probabilitatea că el are ICC este foarte mică ICC (0 din 41 pacienți cu ICC nu prezintă acest simptom). O modalitate facilă de a memora afirmația de mai sus este acronimul „**SnNOut**”, ceea ce înseamnă: „Sensitive test when Negative rules Out disease” – „Sensibilitatea înaltă a testului în cazul testului negativ exclude posibilitatea bolii”. Aceasta semnifică, că dacă un test anumit are o sensibilitate înaltă (deja calculată) și dacă la pacientul dat testul este negativ, atunci pacientul nu are boala dată și viceversa, un test foarte specific (cu specificitate înaltă), atunci când este pozitiv, confirmă prezența bolii. Nu este de mirare că acronimul pentru acest tip de test este „**SpPin**”! Să considerăm zgomotul de galop (Zgomotul 3) în diagnosticul insuficienței cardiace congestive, datele fiind luate din același studiu (tabelul 14.3)

Tabelul 14.3.

Rezultatele unor semne clinice

	ICC	Lipsa ICC
Zgomot de galop (Z 3)	10	3
Lipsa zgomotului de galop	31	215

Sensibilitatea zgomotului de galop pentru ICC este de doar 24% ($10/41$), iar specificitatea – de 99% ($215/218$). Deci, dacă la pacient s-a depistat zgomotul de galop, el probabil are ICC (10 din 13).

Să prezentăm încă un exemplu – o combinație a simptomelor (tabelul 14.4).

Tabelul 14.4.

Rezultatele testului diagnostic combinat

	ICC	Lipsa ICC
Deplasarea apexului cordului și turgescența venelor jugulare, galop, raluri sau edem	18	3
Lipsa deplasării apexului sau doar apex deplasat	23	215

Deci, sensibilitatea este egală cu:

1% 10% 44% 56% 86% 99%

Răspunsul corect – sensibilitatea este de 44%. Se calculează în modul următor: $a / (a+c)$ sau $18 / (18+23) = 18/41 = 44\%$.

Și specificitatea este egală cu:

1% 10% 44% 56% 86% 99%

Răspunsul corect – specificitatea este foarte înaltă la valori de 99%. Se calculează în modul următor: $d / (b+d) = 215 / (215+3) = 215/218 = 99\%$. Astfel, un alt SpPin este: pacienții cu apexul deplasat și/sau cu turgescența venelor jugulare, galop, raluri, sau cu edem, au probabilitatea foarte mare de a avea ICC (18 din 21 sau 86%). Deci, sensibilitatea și specificitatea de sine stătător sunt utile atunci, când au valori foarte înalte (peste cifrele obișnuite, 95% sau mai sus). Există site-ul web care conține o serie de SpPins și SnNOuts. În secțiunea următoare, noi ne vom familiariza cu noțiunea de valori predictive, care sunt cu mult mai utile pentru clinician, comparativ cu sensibilitatea și specificitatea.

Valorile predictive

Valorile predictive ne ajută să răspundem la întrebarea: „În cazul rezultatului pozitiv (sau negativ) al testului, care este noua probabilitate a bolii?”

Să completăm câteva numere. În acest articol relativ la diagnosticul clinic al faringitei streptococice, Frank Dobbs a lucrat cu fiecare pacient individual, colectând în perspectivă anamneza și efectuând aceleași procedee ale examenului fizic, apoi a indicat obținerea culturii faringiene. În scop practic, dvs. puteți aprecia critic acest articol, utilizând formula-
rul pe care vi l-am prezentat. Una din întrebări, pe care o adresează asis-
tenta medicală pacienților cu durere în gât, este când a apărut aceasta.
Dacă durează doar câteva zile, ea mai probabil recomandă pacienților să
administreze remedii simptomatice. Dacă durata simptomului este mai
mare, ea mai probabil le recomandă să se interneze în spital. Prezența
febrei este un alt factor important pentru a recomanda pacienților să se
adreseze în spitalul din comunitate. Există oare careva argumente pen-
tru a susține aceste strategii? În esență, noi formulăm întrebarea: „Dacă
un pacient are febră, care este probabilitatea faringitei streptococice la
el?” și „Dacă durata simptomelor la un pacient este de 3 zile și mai mult,
care este probabilitatea faringitei streptococice?„ Să începem cu crearea
a două tabele. corespunzător fiecărei întrebări clinice, utilizând datele
din articolul lui Dobbs (tabelul 14.5)

Tabelul 14.5.

Rezultatele unui studiu pentru a calcula Se și Sp

	Prezența faringitei streptoco- cice	Lipsa faringitei streptoco- cice			Prezența faringitei streptoco- cice	Lipsa faringitei streptoco- cice	
Febră	58	80	138	Durata ≥ 3 zile	16	62	78
Lipsa febrei	14	54	68	Durata < 3 zile	56	72	128
	72	134			72	134	

Unde: faringita streptococică – faringita streptococică, durata – du-
rata simptomelor.

Utilizând ecuația sensibilității și specificității, pentru cazul clinic, unde în calitate de test figurează febra, calculăm:

$$\text{sensibilitatea} = 58 / (58 + 14) = 0,81$$

$$\text{specificitatea} = 54 / (54 + 80) = 0,40$$

Similar, pentru durata simptomelor ≥ 3 zile.

$$\text{sensibilitatea} = 16 / (56 + 16) = 0,22$$

$$\text{specificitatea} = 72 / (72 + 62) = 0,55$$

În acest moment, probabil vă este puțin dificil în ceea ce privește „politica dvs. de triaj medical” (adică repartizarea „subiectivă” a bolnavilor în anumite grupuri, corespunzător simptomelor). Deoarece majoritatea pacienților cu faringită streptococică prezintă febră, doar la 22% din cei cu durata simptomelor mai mult de 3 zile s-a stabilit acest diagnostic! Totuși, încă nu am răspuns la întrebarea noastră. Pentru aceasta, este nevoie să calculăm valorile predictive. Ele sunt definite ca:

Valoarea predictivă pozitivă =
probabilitatea bolii la pacienții cu testul pozitiv

Valoarea predictivă negativă =
probabilitatea lipsei bolii la pacienții cu testul negativ

De aceea, probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv poate fi numită „probabilitatea posttest a bolii în caz de test pozitiv”, „valoarea predictivă pozitivă”, sau „probabilitatea posterioară a bolii în caz de test pozitiv”. Aceste denumiri se pot substitui reciproc. Similar, probabilitatea bolii în cazul testului negativ este numită „probabilitatea posttest a bolii în caz de test negativ” sau „probabilitatea posterioară a bolii în caz de test negativ”; aceasta este egală cu valoarea predictivă negativă (-1). Valoarea predictivă negativă nu este echivalentă cu probabilitatea post-test a bolii în cazul testului negativ. Ele se supun conversiei reciproce (se transformă una în alta).

Putem defini valoarea predictivă pozitivă și negativă, exprimându-le în următorul mod:

Valoarea predictivă pozitivă = $a / (a+b)$

Valoarea predictivă negativă = $d / (c+d)$

Probabilitatea post-test a bolii în caz de test pozitiv = $a / (a+b)$

Probabilitatea post-test a bolii în caz de test negativ = $d / (c+d)$

Pentru VPP și VPN calculul se face pe orizontală, în timp ce la calcularea Se și Sp – pe verticală. Calculăm acești indicatori în baza tabelului 14.6.

Tabelul 14.6.

Rezultatele unui studiu pentru a calcula VPP și VPN

	Prezența faringitei streptoco- cice	Lipsa faringitei streptoco- cice			Prezența faringitei streptoco- cice	Lipsa faringitei streptoco- cice	
Febră	58	80	138	Durata ≥ 3 zile	16	62	78
Lipsa febrei	14	54	68	Durata < 3 zile	56	72	128
	72	134			72	134	

Rezultatele sunt următoarele:

Valoarea predictivă pozitivă = $58 / (58+80) = 0,42$

Valoarea predictivă negativă = $54 / (54+14) = 0,79$

Și pentru durata simptomelor de 3 zile sau mai mult:

Valoarea predictivă pozitivă = $16 / (16+62) = 0,20$

Valoarea predictivă negativă = $72 / (72+56) = 0,56$

Concluzie. Dacă un pacient are febră, șansele de a avea faringită streptococică sunt de 42%, iar dacă durata simptomelor este de 3 zile și mai mult, șansele sunt doar de 20%. Se pare că trebuie să mai revedeți „politica dvs. despre triaj!”

Se analizăm un alt exemplu. Scorul CAGE este o modalitate de screening utilă în cazul alcoolismului, care a fost confirmat în rândurile ado-

lescenților și adulților, utilizând **un interogatoriu psihiatric** detaliat în calitate de test de referință pentru diagnosticarea alcoolismului.

Acesta include patru întrebări:

1. Ați încercat vreodată să nu mai consumați alcool?
2. V-au deranjat cândva criticile referitor la abuzul de alcool?
3. Ați avut vreodată sentimentul de culpă față de abuzul de băuturi alcoolice?
4. De obicei, dvs. consumați alcool de dimineață, pentru a vă calma nervii sau pentru a depăși starea ele mahmureală după ebrietate?

Răspundeți la aceste întrebări pentru autoevaluare. Dacă doriți, răspundeți la ele pentru a vă evalua gradul abuzului de cafea! La câte întrebări dvs. ați răspuns afirmativ? Bifați răspunsul de mai jos și uitați-vă mai jos la interpretarea testului:

0 1 2 3 4

Scorul Cage = 0

18 din 376 de pacienți cu acest scor sufereau de alcoolism.

Scorul Cage = 1

11 din 39 de pacienți cu acest scor sufereau de alcoolism

Scorul Cage = 2

28 din 42 de pacienți cu acest scor sufereau de alcoolism.

Scorul Cage = 3

37 din 38 de pacienți cu acest scor sufereau de alcoolism.

Scorul Cage = 4

23 din 23 de pacienți cu acest scor sufereau de alcoolism.

* Rezultatele studiului Bush și colegii

Scorul CAGE este un exemplu de test. Majoritatea persoanelor consideră scorul mai mic de 2 ca fiind un test negativ de screening al alcoolismului, iar scorul ≥ 2 ca fiind un test pozitiv. Să introducem rezultatele unui studiu de contingență 2×2 în tabelul 14.7.

Tabelul 14.7.

Rezultatele unui test de screening al alcoolismului (n=518)

	Prezența alcoolismului	Lipsa alcoolismului	Total
CAGE ≥ 2	88	15	103
CAGE < 2	29	386	415
Total	117	401	518

Numărul pacienților cu scorul CAGE „pozitiv” (mai mare ca 2) a constituit 103 (88 + 15), din care 88 sufereau într-adevăr de alcoolism, conform rezultatelor testului de referință. În așa mod, **valoarea predictivă pozitivă** este egală cu 88/103 sau 85%. Probabilitatea că un pacient cu scorul CAGE „negativ” (mai mic ca 2) nu suferă de alcoolism este de 386/(386+29) sau doar de 93,0%; menționăm că aceasta este **valoarea predictivă negativă**. Viceversa, aceasta semnifică că 7,0% din pacienții cu scorul CAGE „negativ” sunt într-adevăr alcoolici și au fost clasificați incorect de către scor. **Sensibilitatea** și **specificitatea** sunt egale cu 75,0% și 96,0%, respectiv. Fiți siguri că înțelegeți cum să obțineți aceste cifre și dacă e necesar, reveniți la definițiile inițiale ale sensibilității, specificității și valorii predictive.

În exemplul de mai sus, 20,0% din numărul total de pacienți sufereau de alcoolism. Această cifră pare a fi înaltă pentru activitatea practică ambulatorie tipică. Desigur, aceste date se referă la pacienții din staționar, la care probabil gradul abuzului de alcool este mai mare, comparativ cu pacienții ambulatori tipici. Ce-ar fi să admitem că numărul pacienților care sufereau de alcoolism este mai mic? Divizând numărul alcoolicilor în jumătate, obținem rezultatele prezentate în tabelul 14.8.

Tabelul 14.8.

Rezultatele unui test de screening al alcoolismului în condiții de ambulatoriu (n=518)

	Pacienții suferinzi de alcoolism	Pacienții fără alcoolism	Total
CAGE ≥ 2	44	b=459-441=18	44+18=62
CAGE < 2	15	d=0,96x459=441	15+441=456
Total	59	518-59=459	518

Deoarece sensibilitatea și specificitatea sunt calculate, utilizând coloanele (pe verticală), valorile lor nu se modifică, în timp ce probabilitatea totală a alcoolismului se schimbă. Adică:

sensibilitatea = 75,0%

specificitatea = 96,0%

Notăm că acestea sunt aceleași valori, pe care le-am obținut anterior. Acesta este un moment important și una din proprietățile sensibilității și specificității:

„Sensibilitatea și specificitatea nu sunt dependente de prevalență sau probabilitatea pretest a bolii”

Cu alte cuvinte, acestea nu sunt afectate de frecvența bolii! Pe de altă parte, să examinăm valorile predictive pentru populația noastră nouă (adică numărul redus de pacienți), „cu prevalența mai mică”:

valoarea predictivă pozitivă = $44/62 = 71,0\%$

valoarea predictivă negativă = $441/456 = 97,0\%$

Valorile s-au schimbat! Valoarea predictivă pozitivă s-a micșorat de la 85,0% la 71,0%. În timp ce valoarea predictivă negativă a urcat de la 93,0% la 97,0%. Astfel:

„Valoarea predictivă variază cu probabilitatea pretest a bolii”

Utilizarea valorilor predictive și/sau a probabilităților posttest este semnificativ limitată. Fiecare pereche de valori predictive sau probabilități post-test este asociată cu o singură probabilitate pretest. Modificarea probabilității pre-test modifică valoarea presupusă în mod neliniar (amintiți-vă, noi am utilizat formula complicată neliniară a lui Bayes pentru calcularea probabilității posttest a bolii). De aceea, dacă probabilitățile pre-test diferă, atunci la același rezultat al testului se poate obține o **valoare a probabilității post-test** în sala de urgență și **altă valoare diferită a acesteia** în cabinetul de lucru al dvs.

Să revenim la scorul CAGE. Acesta poate avea valori de 0, 1, 2, 3 sau 4. Un pacient cu scorul CAGE egal cu 4 are o probabilitate mai mare de a suferi de alcoolism, comparativ cu individul cu un scor egal cu 2? Utili-

zând o singură **valoare limită** (în cazul dat – scorul egal cu 2), pacienții cu scorul de 2, 3 și 4 sunt incluși în grupul separat (cu scorul „pozitiv”). Similar, pacienții cu un scor egal cu 0 au aceeași probabilitate de a suferi de alcoolism, comparativ cu cei cu scorul egal cu 1? (Răspunsul este „Nu!” în ambele cazuri...)

De aceea, limitarea importantă cu utilizarea **unei singure valori limită** conduce la pierderea informației. În secțiunea următoare noi vă vom familiariza cu raporturile de probabilitate și în ce mod acestea permit de a evita limitarea și altele.

Raporturile de probabilitate

Atunci când decidem să indicăm un test diagnostic, intenționăm să cunoaștem care test (sau teste) ne va (vor) ajuta în cea mai mare măsură să confirmăm sau să excludem boala la pacientul nostru. În limbajul epidemiologiei clinice, noi efectuăm evaluarea inițială a probabilității bolii („probabilitatea pretest”) indicăm un test pentru a ne ajuta să ne schimbăm suspiciunile într-un mod sau altul, și apoi efectuăm evaluarea finală a probabilității („probabilitatea posttest”). Examinați diagrama prezentată mai jos, care ilustrează grafic acest proces de „revizuire a probabilității bolii” (figura 14.1).

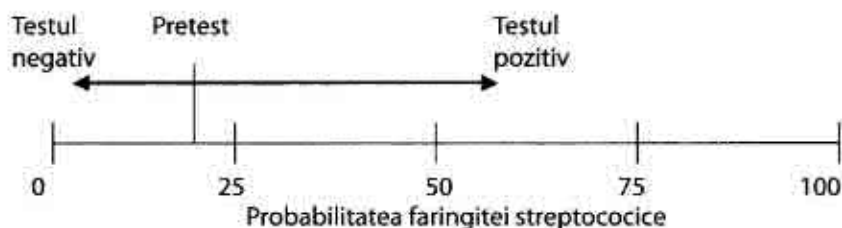


Fig. 14.1. Rezultatele pretestului în farinfită streptococică.

Raporturile de probabilitate ne arată în ce măsură să ne modificăm suspiciunile în cazul rezultatului unui test anumit. Deoarece testele pot fi pozitive sau negative, există cel puțin două raporturi de probabilitate pentru fiecare test. „Raportul de probabilitate pozitiv” (RP+) semnifică:

de câte ori se majorează probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv, în timp ce „raportul de probabilitate negativ” (RP-) arată în ce măsură se micșorează aceasta în cazul testului negativ. Formula de calcul a raporturilor de probabilitate este următoarea:

$$RP = \frac{\text{probabilitatea bolii la un individ cu un anumit rezultat al testului}}{\text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu un anumit rezultat al testului}}$$

Respectiv, raportul pozitiv și negativ de probabilitate este:

$$RP+ = \frac{\text{probabilitatea bolii la un individ cu testul pozitiv}}{\text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul pozitiv}}$$

$$RP- = \frac{\text{probabilitatea bolii la un individ cu testul negativ}}{\text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul negativ}}$$

La fel, puteți defini RP+ și RP- în funcție de sensibilitate și specificitate:

$$RP+ = \text{sensibilitatea} / (\text{specificitatea})$$

$$RP- = (1 - \text{sensibilitatea}) / \text{specificitatea}$$

Exemplu. Într-un studiu, care a evaluat importanța testelor antigenice rapide în diagnosticul faringitei streptococice, la 90% din pacienții cu faringită streptococică testul antigenic rapid a fost pozitiv, în timp ce doar la 5% din cei fără faringită streptococică s-a depistat același rezultat (testul pozitiv). RP+ pentru evaluarea importanței testelor antigenice rapide în diagnosticul faringitei streptococice este:

$$RP+ = 90,0\% / (100,0\% - 95,0\%) = 90,0\% / 5,0\% = 18$$

Nu vă preocupați prea mult de calcule. Important e să înțelegeți semnificația raportului de probabilitate. Acesta are proprietăți unice care sunt importante, în special, pentru clinicieni:

- RP+ corespunde conceptului clinic de „confirmare a bolii”.
- RP- corespunde conceptului clinic de „excluderea bolii”.
- RP+ și RP- nu se modifică, precum probabilitatea bolii se schimbă (așa cum ați studiat anterior, valorile predictive se modifică).

- Utilizarea nivelelor multiple pozitive ale RP (de exemplu, nu doar un rezultat simplu da/nu sau pozitiv/negativ) aduce informație mai amplă și mai utilă pentru dvs. ca clinician.

Interpretarea raporturilor de probabilitate: noțiuni generale

Referitor la RP, este necesar de a menționa că $RP > 1$ indică o majorare a probabilității maladiei-țintă, precum $RP < 1$ indică o micșorare a probabilității maladiei date. Mai jos sunt reprezentate date generale relativ la RP, de care vă puteți conduce și care trebuie corelate cu datele obținute la examenul clinic al pacientului.

Tabelul 14.9.

Interpretarea raporturilor de probabilitate

RP	Interpretarea
> 10	O majorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii
5-10	O majorare moderată a probabilității bolii
2-5	O majorare mică a probabilității bolii
1-2	O majorare minimă a probabilității bolii
1	Probabilitatea bolii nu se modifică
0,5-1,0	O micșorare minimă a probabilității bolii
0,2-0,5	O micșorare mică a probabilității bolii
0,1-0,2	O micșorare moderată a probabilității bolii
< 0,1	O micșorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii

Decizia de a indica un test se bazează, la fel, pe evaluarea noastră privind probabilitatea maladiei-țintă și importanța confirmării sau excluderii maladiei. Spre exemplu, examenul radiologic al cutiei toracice ar putea determina un raport de probabilitate important în caz de pneumonie. Dar dacă considerați că pacientul are o rinită banală, acest test, oricât de important ar fi RP, probabil nu ar trebui indicat. Uneori ar fi util să calculăm cu exactitate probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv

sau negativ. Dar ne-am convins că este aproape imposibil să utilizăm în mod simplu sensibilitatea și specificitatea (exceptând cazul în care puteți memoriza ecuația lui Bayes!). Ulterior vom învăța cum să utilizăm raporturile de probabilitate pentru a estima rapid probabilitatea bolii la pacienții noștri.

Raporturile de Probabilitate și șansele bolii

Termenii „șansa bolii” și „probabilitatea bolii” par a fi noțiuni similare, dar nu sunt aceleași. Să considerăm un grup din 10 pacienți, dintre care 3 au faringită streptococică și 7 nu au:

Strep	Strep	Lipsă Strep	Lipsă Strep	Lipsă Strep	Lipsă Strep
Strep		Lipsă Strep		Lipsă Strep	Lipsă Strep

Dacă vom alege la întâmplare un pacient, atunci probabilitatea că ei vor suferi de faringită streptococică este de 3/10 sau 0,3 ori 30,0%. Pe de altă parte, șansa de a avea faringită streptococică în acest grup este de 3:7. Mai jos este reprezentat un tabel care ilustrează corelația dintre șansă și probabilitate.

Tabelul 14.10.

Corelația dintre „șansa bolii” și „probabilitatea bolii”

Probabilitatea bolii	Riscul bolii
1%	1:99
5%	1:19
10%	1:9
20%	1:4
33%	1:2
50%	1:1
67%	2:1
80%	4:1
90%	9:1
99%	99:1

Fiind stabilită o formulă, corelația dintre aceste valori (șansa și probabilitatea bolii) este:

- Pentru șansa bolii egală cu a: b. probabilitatea = $a / (a + b)$
- Pentru o probabilitate de x%, șansa bolii este egală cu x: $(100 - x)$

Deci, dacă șansa bolii este egală cu 4:9, atunci probabilitatea ei este de $4 / (4 + 9) = 4 / 13 = 0,31$ (sau 31%). Similar, dacă probabilitatea bolii este de 15%, atunci șansa este de $15 : (100 - 15) = 15 : 85$.

Legătura dintre „șansa bolii” și „probabilitatea bolii”

Raportul probabilității are o proprietate foarte interesantă:

Șansa posttest a bolii = raportul de probabilitate x șansa pretest a bolii.

Adică, în cazul testelor pozitive și negative:

Șansa bolii în caz de test (+) = șansa bolii înainte de testare x RP+

Șansa bolii în caz de test (-) = șansa bolii înainte de testare x RP-

Acum, cu un mic antrenament, putem memoriza estimarea probabilității bolii în caz de test pozitiv sau negativ! Să dăm câteva exemple:

Dvs. estimați, bazându-vă pe: cunoștințele dvs. referitor la comunitatea dvs. vârsta pacientului de 10 ani și simptomele lui (durere în gât, febră, prezența exsudatului la examinarea faringelui, adenopatie), că probabilitatea pretest a faringitei streptococice este aproximativ de 40%. Testul antigenic rapid pentru diagnosticarea faringitei streptococice este pozitiv; uitându-vă la informația referitor la acest test, vă convingeți că acest test are o sensibilitate de 90% și o specificitate de 90%. Valorile pentru RP+ și RP- sunt respectiv egale cu 9 și 0,1. Înainte de a utiliza modalitatea nouă de calcul a probabilității bolii, autoevaluați-vă abilitatea de a calcula RP, utilizând formulele descrise mai sus.

În primul rând, observați că sensibilitatea și specificitatea nu vă ajută mult la calcularea probabilității bolii la pacientul dvs. Totuși, utilizând RP, o vom putea calcula în 3 etape simple.

Tabelul 14.11.

Etapile de calcul al probabilității bolii în cazul testului pozitiv

Etapa	Descrierea etapei	Ciclul probabilității
1.	Transformați probabilitatea pretest în riscul bolii	$40\% = 40 / (100 - 40) = 40 : 60 = 4 : 6^*$
2.	Înmulțiți riscul pretest al bolii cu RP pentru a calcula riscul posttest	$(4 : 6) \times 9 = 36 : 6$
3.	Transformați riscul posttest al bolii în probabilitate	$36 : 6 = 36 / (36 + 6) = 36 / 42 = 0,86$ sau 86%

Acest calcul este simplificat și permite de a reduce elementele la cel mai mic numitor comun. Astfel, 40:60 poate fi reprezentat ca 4:6 și similar ca 2:3. La fel, 30:70 este egal cu 3:7.

Și dacă testul este negativ? Să purcedem, utilizând RP – egal cu 0,1 în calculele noastre.

Tabelul 14.12.

Etapile de calcul al probabilității bolii în cazul testului negativ

Etapa	Descrierea etapei	Ciclul probabilității
1.	Transformați probabilitatea pretest în riscul bolii	$40\% = 40 / (100 - 40) = 40 : 60 = 4 : 6$
2.	Înmulțiți riscul pretest al bolii cu RP pentru a calcula riscul posttest	$(4 : 6) \times 0,1 = 0,4 : 6$
3.	Transformați riscul posttest al bolii în probabilitate	$0,4 : 6 = 0,4 / (0,4 + 6) = 0,4 / 6,4 = 0,06$ sau 6%

La această etapă, nebazându-vă doar pe faptul că un test pozitiv în diagnosticul faringitei streptococice mărește probabilitatea bolii, iar unul negativ o micșorează (sau mai rău, dacă credeți că un test pozitiv denotă că pacientul suferă de boala dată, și testul negativ semnifică că n-o are), puteți estima probabilitatea specifică a bolii pentru pacientul dvs. Aceasta este într-adevăr medicina „centrată de pacient”, odată ce interpretarea de către dvs. a testului de laborator este specifică pentru

probabilitatea pre-test a bolii la pacient, care se bazează pe vârsta bolnavului, semnele și simptomele lui.

În exemplul de mai sus, un test pozitiv aduce argumente convingătoare în favoarea diagnosticului de faringită streptococică (probabilitatea de 86%). Pe de altă parte, deși probabilitatea bolii în cazul testului negativ este de doar 6 %, mulți medici ar considera că **nu e de datoria lor să trateze** un copil cu un test negativ pentru faringita streptococică. Examinând încă o dată calculele de mai sus, dvs. puteți decide că la astfel de pacienți (cu testul negativ), veți aplica tratament empiric, deoarece un **test negativ nu exclude** boala dată. Sau, puteți decide de a indica obținerea culturii faringiene la pacienții cu un rezultat negativ al testului, în timp ce veți prescrie antibiotice celor cu rezultatul pozitiv.

Exemplu. La un pacient în etate care prezintă mai puține simptome tipice faringitei streptococice (vârsta 20 de ani, durere în gât, tuse, lipsa adenopatiei și exsudatului), dvs. stabiliți probabilitatea pretest a bolii de 5%. În cazul testului pozitiv $RP+ = 9$)

Tabelul 14.13.

Etapele de calcul al probabilității bolii în cazul testului pozitiv

Etapa	Descrierea etapei	Ciclul probabilității
1.	Transformați probabilitatea pretest în riscul bolii	$5\% = 5 / (100 - 5) = 5 : 95 = 1 : 19$
2.	Înmulțiți riscul pretest al bolii cu RP pentru a calcula riscul posttest	$(1 : 19) \times 9 = 9 : 19$
3.	Transformați riscul posttest al bolii în probabilitate	$9 : 19 = 9 / (9 + 19) = 9 / 28 = 0,32$ sau 32%

Tabelul 14.14.

Etapile de calcul al probabilității bolii în cazul testului negativ

Etapa	Descrierea etapei	Ciclul probabilității
1.	Transformați probabilitatea pretest în riscul bolii	$5\% = 5 / (100 - 5) = 5 : 95 = 1 : 19$
2.	Înmulțiți riscul pretest al bolii cu RP pentru a calcula riscul posttest	$(1 : 19) \times 0,1 = 0,1 : 19$
3.	Transformați riscul posttest al bolii în probabilitate	$0,1 : 19 = 0,1 / (0,1 + 19) = 0,1 / 19 = 1 / 190 = 0,005$ sau $0,5\%$

În cazul dat, testul negativ exclude prezența bolii, iar cel pozitiv determină o probabilitate destul de mare a bolii, astfel încât dvs. îl veți trata probabil pe pacient; însă, rămâne de a stabili etiologia bolii responsabilă de simptomele pacientului. Tratamentul individualizat în acest mod este cu mult mai corect decât tratarea „standard” a fiecărui pacient.

Utilizarea mai amplă a informației referitor la un test diagnostic

Atunci când indicăm un test diagnostic, suntem obișnuiți să judecăm în funcție de rezultatele lui pozitive sau negative. Totuși, informația conținută în rezultatul testului este deseori mult mai amplă. Să luăm drept exemplu în calitate de test diagnostic al anemiei fierodeficitare (AFD), concentrația serică a feritinei. Labs raportează, în general, o singură **valoare limită** care confirmă patologia, fiind egală cu aproximativ 65 mmol/l, cu valorile situate mai jos de aceasta sugerând respectiv diagnosticul anemiei fierodeficitare. Dacă vom utiliza această valoare în calitate de „pozitiv”, atunci RP+ în acest caz este egal cu 6 și RP- respectiv cu 0,12.

Însă, există mai multă informație „ascunsă” în aceste rezultate. Dvs. puteți la fel calcula raportul probabilității pentru fiecare nivel al feritinei serice, așa cum este prezentat în tabelul 14.15.

Tabelul 14.15.

Rezultatele unui test diagnostic al anemiei fierodeficitare (AFD)

Feritina serică (mmol/l)	# Prezența AFD (% din total)	# Lipsa AFD (% din total)	RP	Comentarii
< 15	474 (59%)	20 (1,1%)	52	Dovezi puternice pentru AFD
15-34	175 (22%)	79 (4,5%)	4,8	Dovezi moderate pentru AFD
35-64	82 (10%)	171 (10%)	1	Nu există dovezi în favoarea AFD
65-94	30 (3,7%)	168 (9,5%)	0,39	Dovezi insuficiente în defavoarea (lipsa) AFD
> 94	48 (5,9%)	1332 (75%)	0,08	Dovezi puternice în defavoarea AFD

Nu este dificil de a efectua aceste calcule. Creați un tabel similar celui de mai sus, într-o coloană indicând procentajul pacienților cu boala dată, corespunzător nivelului valorii studiate (în cazul de mai sus – nivelul feritinei serice), și a doua coloană reprezentând pacienții fără boală, corespunzător nivelului aceleiași valori. Apoi, divideți rezultatele din prima coloană la cele din coloana a doua, pentru a calcula RP pentru fiecare valoare. Spre exemplu, în tabelul de mai sus, $59,0\% / 1,1\% = 52$.

Menționăm că raporturile de probabilitate ne ajută să prestăm un serviciu medical individualizat (pentru fiecare bolnav în particular) și să utilizăm cât mai amplu informația referitor la rezultatul unui test diagnostic. Este un avantaj mare să utilizăm raporturile probabilității!

Curbele ROC

Curbele de evaluare a capacității unui test diagnostic de a diferenția subiecții sănătoși de subiecții bolnavi (Receiver-operating characteristic curves) reprezintă o modalitate excelentă de a compara testele diagnostice. Amintiți-vă, că atunci, când un test este mai sensibil, el devine mai puțin specific și viceversa. Să considerăm din nou valorile feritinei serice, servind în calitate de test în diagnosticul anemiei fierodeficitare.

Tabelul 14.16.

**Rezultatele unui test diagnostic al anemiei fierodeficitare (AFD)
în funcție de concentrația feritinei serice**

Feritina serică (mmol/l)	# Prezența AFD	# Lipsa AFD
< 15	474	20
15-34	175	79
35-64	82	171
65-94	30	168
> 94	48	1332

Dacă dvs. doriți să calculați sensibilitatea și specificitatea pentru acest test, atunci trebuie să alegeți o „valoare limită” care separă „norma” de „patologie”. Dacă alegeți valoarea de ≤ 34 ca nivel patologic al feritinei, puteți omite câteva rânduri (din tabel), simplificând astfel tabelul (tabelele 14.17, 14.18).

Tabelul 14.17.

**Rezultatele unui test diagnostic al anemiei fierodeficitare (AFD)
în funcție de concentrația feritinei serice la nivel
de normă și patologic (rezultat intermediar)**

Feritina serică (mmol/l)	# Prezența AFD	# Lipsa AFD
≤ 34	474 + 175	20 + 79
> 34	82 + 30 + 48	171 + 168 + 1332

Tabelul 14.18.

**Rezultatele unui test diagnostic al anemiei fierodeficitare (AFD)
în funcție de concentrația feritinei serice la nivel
de normă și patologic (rezultat final)**

Feritina serică (mmol/l)	# Prezența AFD	# Lipsa AFD
≤ 34	649	99
> 34	160	1671

În final, putem calcula sensibilitatea și specificitatea pentru valoarea limită egală cu 34:

$$\text{Sensibilitatea} = 649 / (649 + 160) = 649 / 809 = 80,2\%$$

$$\text{Specificitatea} = 1671 / (1671 + 99) = 1671 / 1770 = 94,4\%$$

Sensibilitatea și specificitatea depind de mărimea valorii limită (adică, care valoare se alege în calitate de prag). Au fost calculate sensibilitatea și specificitatea pentru fiecare din cele 4 valori limită diferite, rezultatele fiind introduse în *tabelul 14.19*.

Tabelul 14.19.

Se și Sp pentru diferite nivele ale feritinei serice

Valoarea limită care definește nivelul patologic al feritinei serice (mmol/l)	Sensibilitatea	Specificitatea
< 15	58,5%	98,9%
≤ 34	80,2%	94,4%
≤ 64	90,4%	84,7%
≤ 94	94,1%	75,3%

Datele din tabel confirmă, că atunci când sensibilitatea crește, specificitatea se micșorează și viceversa. Mai jos este prezentată o ilustrare grafică a unui exemplu, în care în calitate de test diagnostic al IM (Infarct Miocardic) servește valoarea creatinfosfokinazei (*figura 14.2*).

Diagrama ilustrează valorile creatinfosfokinazei (CK) pentru ambele grupuri de pacienți, cei cu IM și fără. Experiența clinică denotă, că valorile CK pentru cele două grupuri se suprapun, ceea ce este vizibil la mijlocul diagramei. Utilizarea într-un caz în calitate de valoare limită – „Valoarea limită 1”, semnifică că la majoritatea pacienților cu IM va fi diagnosticată maladia, la fel vor fi considerați ca fiind bolnavi și o bună parte din cei fără IM. Acesta este un test foarte sensibil, dar nu și cu o specificitate înaltă. Utilizarea „valorii limită 2” nu clasifică greșit majoritatea pacienților fără IM, ci omite (nu confirmă boala) mulți din cei care au IM. Trebuie să ținem cont,

că atunci când stabilim o valoare limită, putem schimba complet evaluarea diagnostică, ceea ce duce la cel mai rău: un test fals pozitiv sau fals negativ. În asemenea caz, majoritatea ar cădea de acord, că un test fals negativ (de exemplu, afirmând că pacientul cu IM nu îl are) este cea mai gravă eroare, de aceea ar trebui să alegem „Valoarea limită 1”.

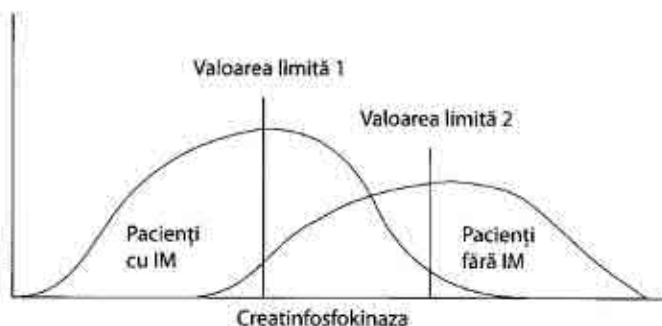


Fig. 14.2. Valoarea creatin-fosfokinazei în calitate de test diagnostic al infarctului miocardic.

Curba ROC este o ilustrare grafică simplă a sensibilității versus (1-specificitatea). Probabil, vă întrebați, de ce nu sensibilitatea versus specificitatea? **Suprafața, care se situează sub nivelul curbei „sensibilitatea versus (1-specificitatea), are o semnificație specială.** Iată de ce nu este reprezentată sensibilitatea versus specificitatea.

Mai jos, noi am plasat pe grafic valorile din tabelul sensibilității și specificității în diagnosticul anemiei fierodeficitare, în calitate de test diagnostic servind concentrația serică a feritinei (figura 14.3).

Suprafața situată mai jos de nivelul curbei ROC (AUROCC) este o reflectare a capacității testului diagnostic de a distinge (sau „deosebi”) pacienții cu sau fără anemie fierodeficitară. **Cu cât suprafața este mai mare, cu atât testul este mai perfect.** Să examinăm alt grafic, care arată cum este ilustrat un test cu adevărat perfect (care are o sensibilitate și specificitate înaltă), și un test extrem de incorect (fals, care clasifică pacienții bolnavi ca fiind sănătoși și invers) (figura 14.4).

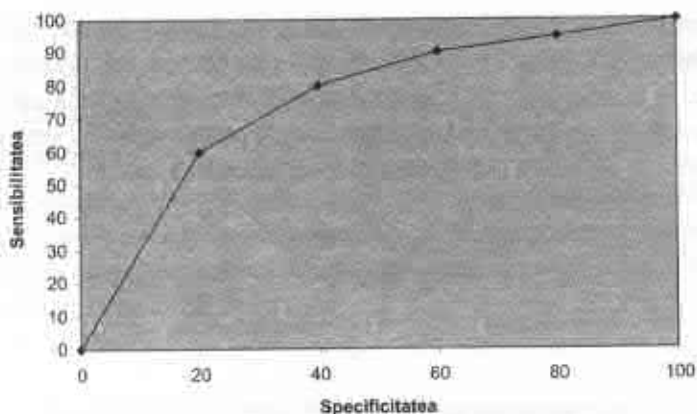


Fig. 14.3. Concentrația serică a feritinei în calitate de test diagnostic a anemiei fierodeficitare.

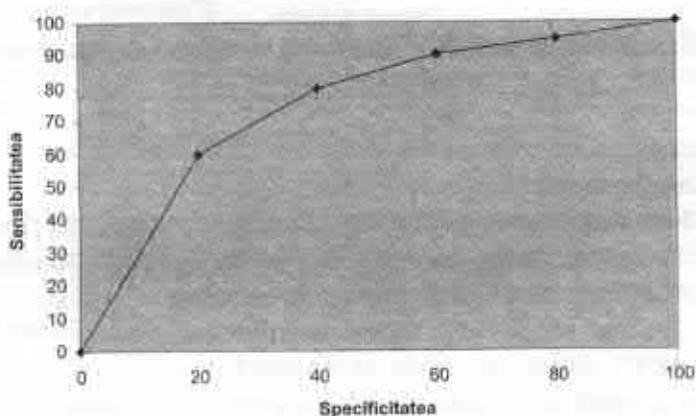


Fig. 14.4. Rezultatele unui test diagnostic (Curba ROC).

Un test incorect (fără valoare), care nu distinge corect pacienții alcoolici și nealcoolici, ar avea curba reprezentată prin linia situată diagonal. Deci, cel mai perfect test posibil (cu sensibilitatea și specificitatea fiind egale ambele cu 100%) ar avea suprafața situată sub nivelul curbei (AU-ROCC) de:

0,0 0,5 1,0

AUROC = 0

O suprafață de 0 descrie un test „extrem de incorect”, care clasifică fiecare pacient bolnav ca fiind sănătos și fiecare pacient sănătos ca fiind bolnav. Desigur, revizuirea valorilor normale și patologice pentru test îl poate transforma în unul perfect!

AUROC = 0,5

Suprafața dată descrie un test incorect, care nu este altceva, decât o clasificare „presupusă” a pacienților ca fiind sănătoși sau bolnavi.

AUROC = 1,0

Această suprafață descrie un test perfect, cu o sensibilitate de 100% și o specificitate de 100%.

Un test incorect ar avea suprafață situată sub nivelul curbei de:

0,0 0,5 1,0

În plus, în afară de a fi o modalitate bună de a compara testele diagnostice, AUROC are și o semnificație clinică importantă. Să luăm drept exemplu încercarea de a diagnostica alcoolismul, utilizând un test screening de tipul scorului CAGE. Imaginați-vă un grup din 5 pacienți, care nu suferă de alcoolism, și un al doilea grup, din 15 persoane care nu sunt alcoolici, fiind notați convențional prin literele A și N:

A	A								
	A	A							N
		A	N	N	N	N	N	N	

Acum, să alegem la întâmplare un pacient alcoolic din grupul „A” și un individ nealcoolic din grupul „N”:

A	N
---	---

Probabilitatea că scorul CAGE va clasifica corect pacientul „A”, ca fiind alcoolic, și individul „N”, ca fiind nealcoolic, este determinată de suprafața situată sub nivelul curbei ROC. Dacă această suprafață este de 0,81 (pentru scorul CAGE), atunci probabilitatea că pacienții vor fi clasificați

corect este de 81%. Aceasta se numește „compararea forțată a valorilor alese” și vă ajută să aplicați AUROCC în contextul clinic.

Ce semnifică o AUROCC corectă? Nu există anumite reguli stricte pentru a o defini, dar, în general, o ROC de 0,5-0,7 este asociată cu teste de o utilitate marginală (limitată), o suprafață de 0,7-0,9 denotă un test corect și o suprafață mai mare de 0,9 este asociată cu un test excelent.

STUDIILE DE PROGNOSTIC

Prognosticul este un factor important în alegerea metodei diagnostice și de tratament. El poate modifica activitatea practică, atunci când este indicat un test diagnostic, când se alege metoda de tratament și când pacientul se adresează pentru examinare repetată. Spre exemplu, cunoscând că rata de supraviețuire la persoanele care au supraviețuit 20 de ani în cazul cancerului glandei mamare este similară ratei de supraviețuire în populația generală, ați putea decide cât de frecvent este necesar de a efectua mamografia și examinarea clinică a glandei mamare. Similar, cunoașterea că prognosticul pentru persoanele de sex masculin peste 70 de ani cu cancer de prostată stadiul I sau II Gleason fără metastaze este similar celui pentru populația generală nu v-ar determina să recomandați intervenția chirurgicală sau radioterapie la pacientul corespunzător.

Studiile de prognostic sunt deseori (și ideal) studii de cohortă. Într-un studiu de cohortă, un grup mare de indivizi cu maladia în cauză (și uneori fără) este supravegheat în timp. Studiile caz-control sunt utilizate, de asemenea, pentru identificarea factorilor de prognostic, dar ele sunt supuse erorilor suplimentare. În acest modul, noi, în primul rând, vom învăța cum să diferențiem aceste două tipuri importante de studii, apoi vom continua cu evaluarea relevanței, validității și rezultatelor articolului în plan de prognostic.

Studii de cohortă și studii caz-control

Un **studiu de cohortă** cuprinde un grup de pacienți și îl supraveghează în timp. Un exemplu reprezintă Studiul Nurses' Health (Studiul asupra Sănătății Asistentelor Medicale), în care au fost identificate și supravegheate anual peste 20 de mii de asistente medicale cu interpretarea testelor și investigațiilor diagnostice pe o perioadă mai mare de 25 de ani (acest studiu continuă în prezent). Aceste studii prezintă o informație validă, dar sunt foarte costisitoare și necesită mult timp pentru desfășurarea sa.

În majoritatea studiilor de cohortă sunt incluși pacienți fără boala în cauză, apoi supravegheați până când nu se îmbolnăvesc. Prin compararea caracteristicilor pacienților cu sau fără boală, putem identifica factorii de risc. Un studiu, care încearcă să identifice factorii de risc pentru cancerul mamar, este prezentat în *figura 15.1*.



Fig. 15.1. Modelul unui studiu de cohortă pentru depistarea cancerului mamar.

Într-un studiu cohortă de prognostic, cercetătorul intenționează să continue supravegherea pacienților după ce **se îmbolnăvesc de maladia dată**, pentru a evalua rata mortalității lor, progresarea maladiei și alte rezultate importante. De aceea, studiile de cohortă de prognostic pot să nu includă obligator la începutul studiului pacienți care suferă de maladia în cauză. În astfel de caz este important ca pacienții sau să se afle în același stadiu de boală de la începutul studiului, sau să se stabilească cu exactitate stadiul bolii. Un studiu menit să determine prognosticul la pacienții cu cancer de colon este schematizat în *figura 15.2*.



Fig. 15.2. Studiul de cohortă de prognostic la pacienții cu cancer de colon.

Succesiv, cercetătorul poate include în studiu toți pacienții cu cancer de colon, fiind precaut la clasificarea lor (în funcție de stadiul maladiei) la începutul studiului (*figura 15.3*).



Fig. 15.3. Studiul de cohortă de prognostic la pacienții în funcție de stadiul maladiei.

Atunci când este important de a compara prognosticul la pacienții cu boală și la pacienții fără boală, într-un studiu de cohortă este uneori supravegheat un grup de pacienți fără boala în cauză. Să luăm ca exemplu cancerul diferențial al prostatei descris anterior: cel mai bun mod de a cunoaște, că acești pacienți au același prognostic ca și membrii populației generale, care nu au cancer de prostată, este de a urmări un grup similar de pacienți fără cancer de prostată pe o perioadă îndelungată, probabil de 10 sau 20 de ani.

Deși studiile de cohortă sunt considerate a fi cele mai bune studii de prognostic, dvs. puteți, la fel, utiliza studiul caz-control. În timp ce studiile de cohortă sunt prospective (pacienții sunt urmăriți privind înainte în timp), studiile caz-control sunt retrospective (sunt studiați pacienții din trecut).

Comparația se efectuează între pacienții cu boală, la care s-a manifestat un rezultat negativ, de exemplu, decesul sau recidiva bolii, și pacienții cu aceeași boală, dar la care nu s-a manifestat rezultatul negativ. De exemplu, un cercetător poate să identifice un grup de pacienți cu cancer mamar, care au decedat (informația este obținută din registrul de evidență al bolnavilor de cancer și să-l compare cu un grup similar de pacienți cu cancer mamar, dar care mai sunt în viață (figura 15.4).

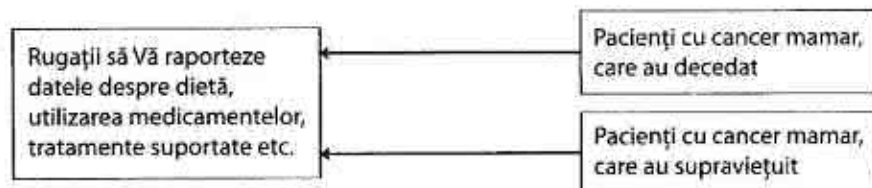


Fig. 15.4. Studiul caz-control la pacienți în funcție de stadiul maladiei.

Notați-vă, că într-un studiu caz-control există două erori potențiale majore, care nu figurează în aceeași măsură într-un studiu de cohortă. În primul rând, este necesară selectarea subiecților din grupul de control. Dacă pacienții din grupul de control diferă (de exemplu: sunt mai în vârstă, stilul de viață și deprinderile sunt diferite), aceasta introduce erori. În al doilea rând, dvs. analizați faptele în trecut (tipul retrospectiv de studiu) pentru a determina factorii de prognostic. Deși în unele cazuri puteți obține date exacte și erorile sunt mici (de exemplu, descrierea intervenției chirurgicale și a gradului de iradiere în cadrul radioterapiei), alte variabile pot fi supuse „erorilor de memorie” semnificative. Spre exemplu, cunoscând că cancerul mamar se consideră a fi corelat cu utilizarea hranei bogate în grăsimi și consumul de alcool, aceasta ar putea condiționa „erori de memorie”, atunci când femeile sunt interogate despre regimul lor alimentar. O altă eroare importantă reiese din schema prezentată anterior: dvs. va trebui să obțineți informația referitor la regimul alimentar și deprinderi de la membrii de familie, prieteni și îngrijitorii pacientei care a decedat.

Determinarea relevanței

Înainte de a vă preocupa de evaluarea validității unui articol, este important să determinați relevanța lui pentru dvs. și pacienții dvs. Există trei criterii majore de evaluare a relevanței, aplicate pentru orice tip de articol:

1. Această informație, dacă este veridică, are legătură directă cu starea de sănătate a pacienților mei și prezintă ceva ce iar preocupa pe ei?
2. Este această problemă comună pentru activitatea mea practică?
3. Această informație, dacă este veridică, va determina modificarea practicii mele curente?

Pentru a răspunde la prima întrebare, uitați-vă la rezultatele prognosticate. Într-un studiu asupra insuficienței cardiace congestive, ce prezicem noi: mortalitatea sau „motilitatea peretelui ventricular”? Calitatea vieții sau hemoglobina A1C? Articolele care ne informează despre prognosticul rezultatelor importante obținute de la pacient, probabil,

merită de a fi citite, în timp ce articolele care descriu rezultatele intermediare sau „surogat” de tipul testelor de laborator ori imaginilor patologice la examenele imagistice nu necesită studiere.

Întrebările a doua și a treia pot fi răspunse doar de către practician, în mod individual. Un medic care activează într-o localitate rurală poate avea un spectru foarte diferit de pacienți și probleme, în comparație cu un medic din suburbie, care activează în cadrul Organizației de Asistență Medicală. În unele cazuri, o situație clinică rară, dar severă, de tipul feocromocitomului, poate iniția o cercetare pentru un articol în plan de prognostic, chiar dacă patologia nu este întâlnită frecvent în practica dvs.

Odată ce dvs. ați determinat că articolul este relevant, ulterior trebuie să-i apreciați validitatea. Noi vom discuta despre validitate în secțiunea următoare și vă vom prezenta o listă de Evaluare a articolelor în plan de prognostic.

Evaluarea validității

Laupacis și colegii săi din Grupul de Lucru al Medicinii Bazate pe Dovezi au formulat câteva întrebări importante referitor la validitatea unui articol de prognostic. Acestea sunt parafrazate mai JOS:

1. Subiecții din studiu au constituit un eșantion **reprezentativ**, alcătuit din pacienți cu maladia în cauză?

Multe studii sunt organizate în cadrul instituțiilor medicale specializate, unde sunt preponderent pacienți cu stadiul avansat al bolii, și, respectiv, rata decesului aici este mai mare. În acest caz studiul poate descrie prognosticul celor mai severi pacienți, spre deosebire de pacienții „tipici” întâlniți în cadrul instituțiilor medicale primare.

2. Pacienții se aflau **în același stadiu de boală** pe parcursul studiului?

Într-un studiu referitor la prognosticul cancerului mamar, pacienții trebuie să se afle în același stadiu de boală. Altfel, este dificil de a interpreta rezultatele.

3. Au fost **rezultatele bine definite** iar personalul care a înregistrat rezultatele a fost „orb” față de factorii de prognostic?

Mortalitatea este un rezultat bine definit. Unele studii, totuși, utilizează rezultate mai subiective. Spre exemplu, un studiu asupra demenței la pacienții cu boala Alzheimer, poate considera internarea în instituția specializată (psihiatrică) în calitate de rezultat primar. Este clar, că decizia despre internare este socială și comportamentală, precum și medicală.

4. Pacienții au fost **supravegheați destul timp** pentru a se vizualiza rezultatele?

Este important ca pacienții să fie supravegheați un timp necesar până la apariția rezultatelor. Perioada de cinci ani este minimală pentru maladiile cronice vechi. De aceea se preferă o perioadă de zece ani.

5. **Rata abandonării din studiu** a fost excesivă?

Dacă prea mulți pacienți abandonează studiul, atunci pot apărea erori serioase. Pacienții excluși din studiu pot să difere semnificativ în ceea ce privește severitatea și rezultatele bolii. Ca un studiu să fie valid, este necesar să fie supravegheați pe parcursul studiului 70%-80% dintre pacienți.

6. Autorii au utilizat careva metode pentru a **ajusta diferențele dintre grupurile studiului**?

Deoarece studiile de prognostic sunt de obicei studii de cohortă sau caz-control și pacienții nu sunt „randomizați” la diferiți factori de risc, este important ca cercetătorii să ajusteze diferențele între grupuri. Factorii de confuzie comuni includ: vârsta, stadiul de boală, și patologiile asociate.

Interpretarea rezultatelor unui studiu de prognostic

Rezultatele unui articol relativ la prognostic pot fi prezentate în variate moduri. Spre exemplu, dvs. puteți stabili simplu probabilitatea unui rezultat pentru o anumită perioadă de timp:

- 23,0% din pacienții cu cancer de colon stadiul A au decedat la al 5-lea an de supraveghere.

- 30,0% din pacienții cu boala Alzheimer sunt internați pe parcursul perioadei de trei ani după stabilirea diagnosticului.

O modalitate mai amplă de a prezenta această informație este construirea „curbei de supraviețuire”. Înainte de a discuta despre „curbele de supraviețuire”, să examinăm unele date referitor la eșantionul unui studiu de prognostic:

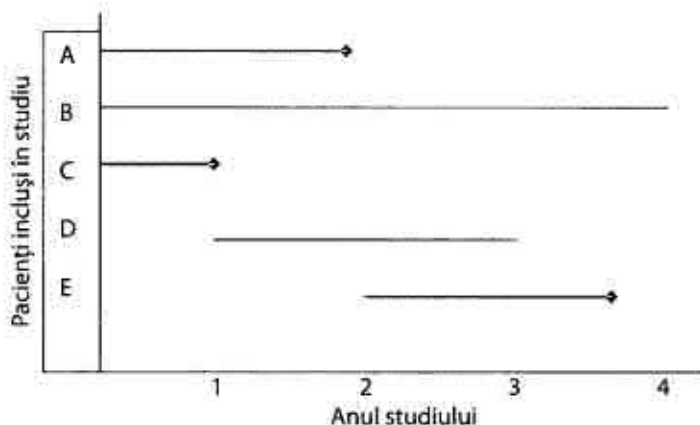


Fig. 15.5. Urmărirea pacienților incluși în studiu.

În acest studiu pacienții au fost supravegheați în diferite perioade de timp, unii dintre ei decedând pe parcursul lui. La finalul studiului, un pacient a abandonat studiul (D) și unul mai este în viață (B). Cum să interpretăm aceste date?

Acest tip de observări se numesc „studii observaționale”; când pacienții sunt incluși în studiu în diferite perioade de timp (așa cum este prezentat grafic mai sus), acestea se numesc „studii observaționale progresive”. Principiul fundamental de analizare a acestor date este că pentru fiecare perioadă de timp se stabilește câți pacienți au rămas în studiu și câți mai sunt în viață.

În *tabelul 15.1* sunt prezentate unele date dintr-un studiu observațional asupra rejecției transplantului renal.

Tabelul 15.1

Rezultatele studiului asupra rejectului transplantului renal

1	2	3	4	5	6	7
Lunile de la începutul studiului	Numărul de bolnavi în viață la început (n)	Cazuri de reject (d)	Numărul de abandonări, excluderi (w)	Rata de reject sau deces (q)	Rata de păstrare a transplantului Pp	Rata cumulativă de păstrare Pc
0-2	31	3	2	$3/[31-(2/2)]=0,10$	0,90	0,90
2-4	26	3	2	$3/[26-(2/2)]=0,12$	0,88	0,79
4-6	21	1	3	$1/[21-(3/2)]=0,05$	0,95	0,75
6-9	17	0	3	$0/[17-(3/2)]=0,0$	1,0	0,75
9-12	14	0	2	$0/[14-(2/2)]=0,0$	1,0	0,75
12-15	12	0	4	$0/[12-(4/2)]=0,0$	1,0	0,75
15-18	8	1	1	$1/[8-(1/2)]=0,13$	0,87	0,65
18-21	6	0	4	$0/[6-(4/2)]=0,0$	1,0	0,65
21-24	2	0	2	$0/[2-(2/2)]=0,0$	1,0	0,65

Rezolvare.

1. Probabilitatea de reject al transplantului se calculează după formula $q = d/[n-(w/2)]$. Numărătorul este prezentat prin numărul cazurilor de reject al transplantului pe parcursul intervalului, aceasta fiind partea cea mai ușoară. La numitor trebuie de calculat câți pacienți au fost în studiu la începutul intervalului, adică se scade numărul indivizilor care au părăsit studiul. Dividerea la 2 se face, deoarece nu se știe când a avut loc abandonarea (în care perioadă a intervalului), presupunând mijlocul intervalului.

2. Calcularea probabilității de reținere (păstrare) a rinichiului pe parcursul intervalului este simplă: 1 minus probabilitatea de reject al lui!

3. Probabilitatea cumulativă de păstrare a rinichiului este produsul probabilităților de păstrare a rinichiului la intervale succesive. Astfel, pentru al doilea interval, probabilitatea cumulativă este egală cu: $0,9 \times 0,88 = 0,79$, iar pentru al treilea interval cu: $0,9 \times 0,88 \times 0,95 = 0,75$.

- **Coloana 1.** Numărul de luni de la începutul studiului. În cazul dat au fost incluși în studiu simultan toți 31 de pacienți.
- **Coloana 2.** Câți indivizi erau în viață la începutul intervalului? Bineînțeles, acest număr se micșorează pe parcursul studiului pe seama pacienților decedați.
- **Coloana 3.** Care este numărul cazurilor de reject al transplantului pe parcursul intervalului? Acest număr pare să fie mai mare la începutul studiului, ceea ce este biologic plauzibil.
- **Coloana 4.** Care este numărul pacienților care au abandonat sau au fost excluși din studiu: Dacă pacientul a abandonat studiul, ar fi necesar de a evalua rezultatele obținute pe parcursul perioadei de aflare a lui în studiu.
- **Coloana 5.** Probabilitatea de reject al transplantului se calculează după formula $q = d [n (w/2)]$. Numărătorul este prezentat prin numărul cazurilor de reject al transplantului pe parcursul intervalului, aceasta e partea cea mai ușoară. La numitor trebuie de calculat câți pacienți au fost în studiu la începutul intervalului, adică se scade numărul indivizilor care au părăsit studiul. Dividerea la 2 se face, deoarece nu se știe când a avut loc abandonarea (în care perioadă a intervalului), presupunând mijlocul intervalului.
- **Coloana 6.** Calcularea probabilității de reținere (păstrare) a rinichiului pe parcursul intervalului este simplă: 1 minus probabilitatea de reject al lui! De exemplu, dacă probabilitatea de reject al transplantului este de (0,1), atunci probabilitatea de păstrare a lui este egală cu: $1 - 0,1 = 0,9$.
- **Coloana 7.** La final, probabilitatea cumulativă de păstrare a rinichiului este produsul probabilităților de păstrare a rinichiului la intervale succesive. Astfel, pentru al doilea interval probabilitatea cumulativă este egală cu: $0,9 \times 0,88 = 0,79$, iar pentru al treilea interval cu: $0,9 \times 0,88 \times 0,95 = 0,75$.

Aceste date pot fi reprezentate grafic prin „curba de supraviețuire”. Curba de supraviețuire în cazul datelor ipotetice care compară sexul

masculin cu cel feminin pe o perioadă de cinci ani este reprezentată în figura 15.6.

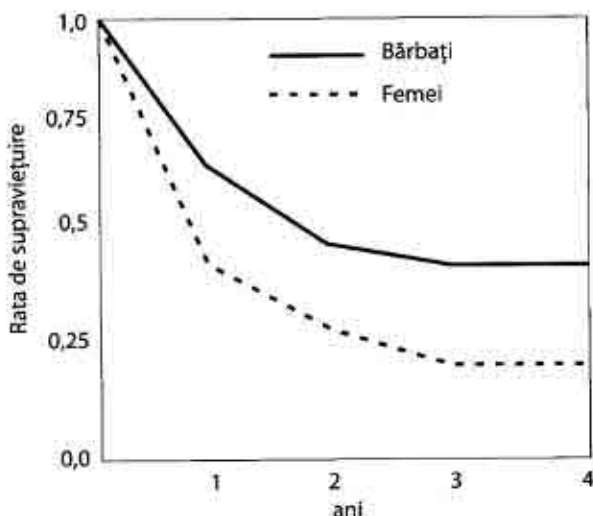


Fig. 15.6. Ratele de supraviețuire la bărbați și femei (ani).

În acest grafic, proporția supraviețuitorilor este amplasată de-a lungul axei „y”, anii de supraveghere fiind plasați de-a lungul axei „x”. Care este proporția indivizilor de sex masculin, care sunt în viață la 3-lea an de supraveghere?

0,2 0,4 0,6 0,8

Răspunsul: cifra 3 (3 ani) corespunde unei proporții de 0,4.

ANALIZA DECIZIEI

Analiza deciziei derivă din „domeniul economic”, fiind axată pe „teoria jocurilor”, „descoperită” de Von Neumann în anul 1920. Ea a fost propusă primar, ca o modalitate utilizată în cadrul cercetărilor medicale, de către Lee Lusted în 1959, și aplicată pentru prima dată de către Henschke și Flehinger în anul 1967. De atunci, în acest loc a fost înălțat un monument, inclusiv a fost formată Societatea Deciziei Medicale. Ultima, deși nu este „devotată”, exclusiv analizei deciziei, joacă un rol important în dezvoltarea teoriei și aplicării ei.

Analiza deciziei se consideră a fi un tip de „experiment rațional”. În locul studiilor de control randomizate, desfășurarea cărora este dificilă, costisitoare, și necesită mult timp, este posibil de a „simula” studiul, utilizând analiza deciziei. Totuși, nu fiecare decizie merită asemenea efort. Analiza deciziei este mai utilă în cazul deciziilor importante, dificile, neurgente și responsabile, care întâmpină incertitudini.

Particularități practice în crearea unui arbore de decizie

Înainte de a discuta despre modalitatea de creare a arborelui de decizie, este important de a cunoaște câteva principii de bază de „funcționare” a acestuia. Mai jos este reprezentat un model al arborelui de decizie (*figura 16.1*).

Important:

- Acțiunea se „desfășoară” de la stânga spre dreapta
- Există trei tipuri mari de noduri: terminal (triunghiul roșu), al șansei (cercul verde) și al deciziei (pătratul albastru). Bineînțeles, diferite programe computerizate pot prezenta în mod diferit nodurile terminale, ale șansei și deciziei.
- Ramificațiile care derivă din nodul deciziei trebuie să reprezinte toate opțiunile.
- Opțiunile trebuie să fie distincte și să nu coincidă.

- Ramificațiile care derivă din nodul deciziei trebuie să reprezinte toate rezultatele posibile, să nu coincidă și să prezinte în sumă cifra de 1,0. În arborele de mai sus, semnul „#” indică „1 minus valoarea altei ramificații”.

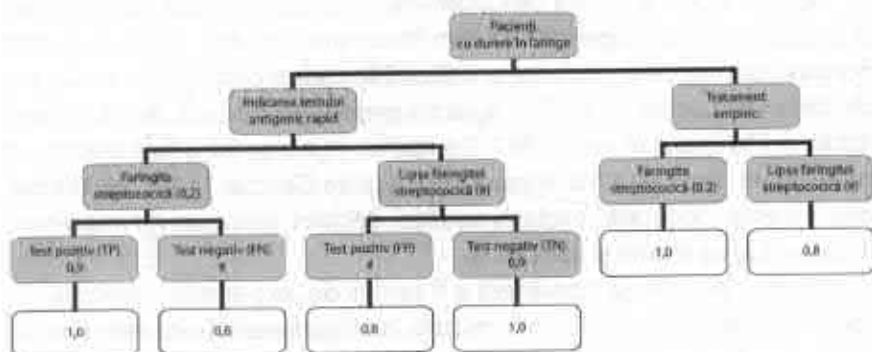


Fig. 16.1. Un model al arborelui de decizie.

Primul pas constă în structurarea problemei și crearea arborelui de decizie. Puneți-vă întrebarea (și întrebați-i pe consultanții dvs.):

- Care sunt alternativele?
- Care sunt rezultatele relevante?
- Care factori pot influența rezultatele?
- Care perspectivă se va lua în considerare?

După identificarea și structurarea problemei treceți la:

- Stabilirea probabilității.
- Estimați utilitatea.
- Efectuarea analizei (inclusiv analiza sensibilității).
- Alegerea acțiunii preferate.

Crearea arborelui de decizie: alternative și rezultate

Cel mai important lucru în crearea unui model este de a controla, dacă au fost luate în considerare toate strategiile rezonabile. Atunci când am creat primul nostru model al arborelui de decizie pentru faringita streptococică, nu am luat în considerare strategia „Tratamentul zero”. To-

tuși, ultima devine o strategie rezonabilă în unele situații clinice. Pentru a vă „consolida” decizia clinică, discutați cu specialiștii în domeniu, cu cercetătorii cu experiență în domeniu și chiar cu pacienții. Un medic cu stagiu practic mare va fi de multe ori mai perspicace decât un academician și viceversa. Discutați cu ambii.

Selectarea Perspectivei

Utilitatea poate fi considerată din perspectiva pacientului sau din perspectiva societății. Aceasta este în special important atunci, când se analizează costul în următorul modul (Analiza Cost-Eficacitate), dar poate fi considerată și la stabilirea utilității. Spre exemplu, atunci când tratăm o faringită streptococică, luăm în considerare beneficiul pentru societate de a reîntoarce pacientul la serviciu cât mai curând sau doar beneficiul pentru pacient în reducerea durerii și altor simptome?

Stabilirea probabilităților

Probabilitățile sunt, în general, extrase din literatura medicală. Spre exemplu, o metaanaliză recentă a stabilit, că probabilitatea rezonabilă a faringitei streptococice este de 10% în populația adultă și de 25% în contingentul pediatric. Dvs. puteți la fel obține aceste date în cadrul activității practice. Sau puteți institui SWAG: Stupid Wild Ass Guess (Cine e mai puțin chibzuit?). Acesta este la fel cunoscut ca „acordul comun al comisiei de specialiști”.

Stabilirea utilităților

Există mai multe modalități de a stabili utilitățile. În general pot fi luați în considerare unul sau toți factorii expuși mai jos:

- calitatea vieții
- longevitatea vieții
- costul

În următorul modul (Analiza Cost-Eficacitate) noi vom discuta mai detaliat despre evaluarea utilității într-un anumit caz clinic.

Determinarea valorilor probabilității pentru analiza sensibilității

Cercetarea literaturii sau comisia de specialiști pot fi o sursă rezonabilă pentru obținerea valorilor probabilității pentru analiza sensibilității. În cazul faringitei streptococice, studiile au identificat probabilitățile

minime ale acesteia fiind egale cu 4% și maxime de 40%. Acesta ar fi un interval rezonabil pentru analiza sensibilității sau dvs. puteți analiza subgrupele de pacienți cu mai multe ori mai puține simptome clinice și utiliza un interval de 2%-75%, bazându-vă pe principiul deciziei clinice al lui McIsaac.

Construirea primului arbore de decizie (partea 1)

Pentru a înțelege ce reprezintă analiza deciziei, este util de a considera un simplu exemplu de intervenție în cazul faringitei streptococice. Modelul arborelui începe cu „nodul deciziei”, care reprezintă decizia de a indica un test diagnostic și a trata în baza rezultatelor testului, sau, pur și simplu, de a trata toți pacienții în mod empiric cu antibiotice (figura 16.2).

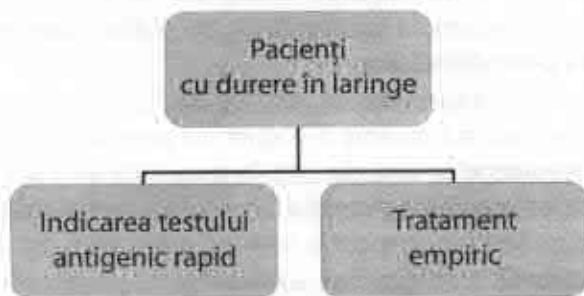


Fig. 16.2. „Nodul deciziei”.

Unii pacienți vor avea faringită streptococică (și vor beneficia de la tratamentul cu antibiotice), în timp ce alții nu vor fi bolnavi de faringită streptococică (și nu vor beneficia de la acest tratament sau chiar vor suferi o reducere a calității vieții datorită efectelor adverse ale remediei și altor dezavantaje) (figura 16.3).

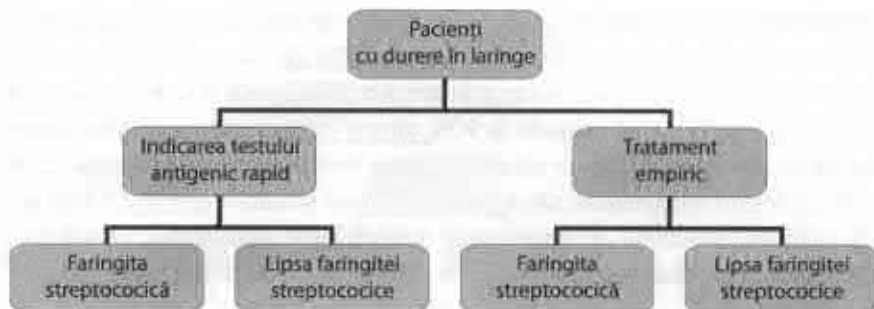


Fig. 16.3. Cercetarea pacienților cu durere în laringe.

Oricum, testele nu sunt perfecte. De aceea, arborele de decizie trebuie să ia în considerare faptul că există rezultate fals pozitive și fals negative, precum și rezultate veridic negative și veridic pozitive (figura 16.4).

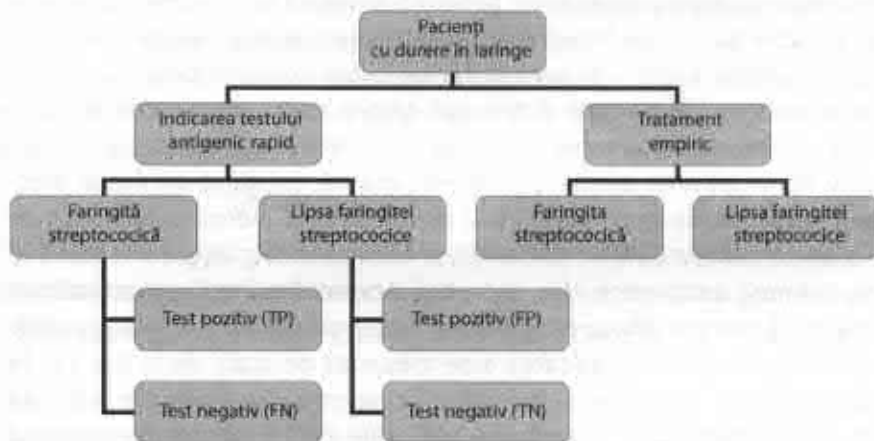


Fig. 16.4. Rezultatele testului la pacienți cu durere în laringe.

În analiza deciziei, probabilitățile sunt atribuite fiecărui nod „șansă” în baza literaturii medicale. În exemplul de mai sus figurează mai multe noduri „șansă”. Primele două sunt determinate de probabilitatea faringitei streptococice în populație, care este de aproximativ 20% (sau 0,2).

Următoarele două noduri sunt determinate de acuratețea testului antigenic rapid. Un test cu o sensibilitate de 90% va da un rezultat pozitiv la 90% dintre pacienții cu faringită streptococică și cu o specificitate de 90% va da un rezultat negativ la 90% dintre indivizii fără faringită streptococică. Probabilitatea de apariție a unui eveniment și ramificația care urmează este indicată de către probabilitatea situată între 0 și 1 mai jos de rezultat. Simbolul „#” este pur și simplu probabilitatea „din stânga”, calculată prin scăderea din cifra „1” a celorlalte probabilități corespunzător acestui nod.

Construirea primului arbore de decizie (partea a 2-a)

Desigur, nu toate rezultatele sunt echivalente. Majoritatea pacienților ar cădea de acord, că cea mai bună intervenție pentru un pacient cu faringită streptococică este de a administra antibiotice. În cadrul analizei deciziei, noi discutăm despre „utilitate”. Utilitatea este singura estimare globală a preferinței pentru o anumită intervenție. De exemplu, pacienții cu rezultatul veridic pozitiv al testului, cărora le sunt indicate antibioticele, vor avea cele mai bune rezultate posibile. Cei cu rezultatul veridic negativ al testului, cărora nu li s-au prescris antibiotice, vor împărtași acest rezultat bun. La indivizii cu rezultatul fals pozitiv administrarea antibioticelor este inutilă, existând un risc al efectelor adverse de tipul diareii sau manifestărilor alergice, neînsoțit de vreun beneficiu. Similar, pacienții cu rezultatul fals negativ al testului nu primesc antibiotice, des, ar trebui. Aceste două grupuri au utilități mai mici, comparativ cu grupurile, în care s-au obținut rezultate veridic pozitive și negative. Utilitatea este măsurată pe scala de la 0 la 1,0. În arborele care urmează au fost modificate nodurile finale ale acestuia în „noduri terminale” și atribuite utilitățile de 1,0 pentru tratamentul adecvat în cazul faringitei streptococice, de 0,6 pentru neadministrarea antibioticelor pacienților cu faringită streptococică, și de 0,8 pentru administrarea antibioticelor pacienților care nu suferă de faringită streptococică (figura 16.5).

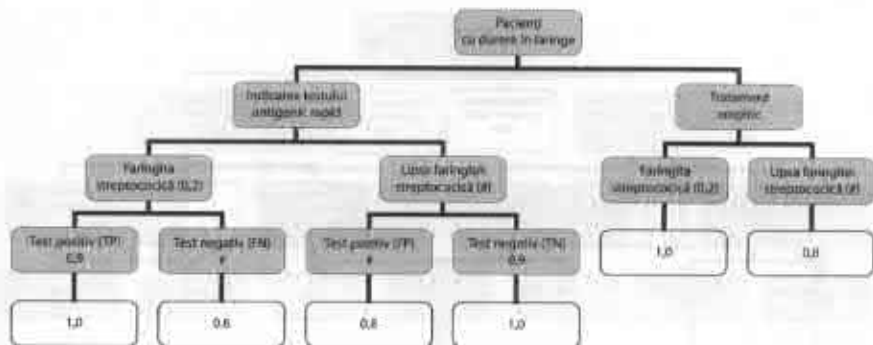


Fig. 16.5. Utilitatea testului la pacienți cu durere în laringe.

Deci, care este cea mai bună opțiune de intervenție? „Revizuirea” arborele deciziei, poate fi calculată utilitatea totală a unei anumite opțiuni de intervenție. În acest scop, dvs. trebuie să multiplicați probabilitatea corespunzătoare unei anumite intervenții la utilitatea intervenției date și să sumați ulterior toate produsele pentru opțiunea dată. În acest caz, să calculăm utilitatea pentru a doua opțiune de intervenție - tratamentul empiric cu antibiotice administrat tuturor pacienților:

$$\text{Utilitatea} = (0,2 \times 1,0) + (0,8 \times 0,8)$$

Calculul utilității pentru a doua opțiune este mai complicat, deoarece există mai multe rezultate posibile:

$$\text{Utilitatea} = (0,2 \times 0,9 \times 1,0) + (0,2 \times 0,1 \times 0,6) + (0,8 \times 0,1 \times 0,8) + (0,8 \times 0,9 \times 1,0)$$

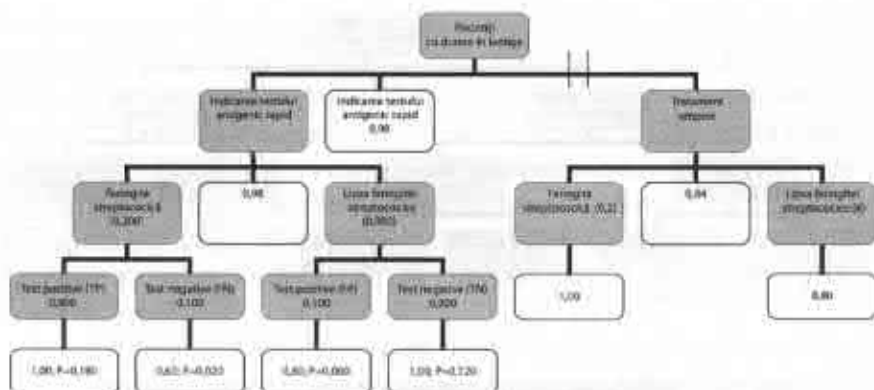


Fig. 16.6. Utilitatea testului la pacienți cu durere în laringe.

Utilitatea totală presupusă în cazul indicării testului antigenic rapid este de 0,98, iar pentru tratamentul empiric – de doar 0,84. De aceea ar trebui să se indice testul antigenic rapid.

În acest exemplu, erorii de omisiune (neindicarea tratamentului pacientului cu faringită streptococică datorită testului fals negativ) i s-a atribuit utilitate mică, comparativ cu eroarea de comitere (administrând pacientului fără faringită streptococică un antibiotic inutil): 0,6 versus 0,8. Aceasta este modalitatea tipică de a ne gândi la „erorile” comise în societatea americană. Într-o societate mai puțin orientată către o intervenție, utilitățile pot fi atribuite în mod diferit. Să vedem ce se întâmplă dacă schimbăm cu locul utilitățile, și atribuim o utilitate mai mică supraestimării tratamentului, în locul subestimării lui (figura 16.7).

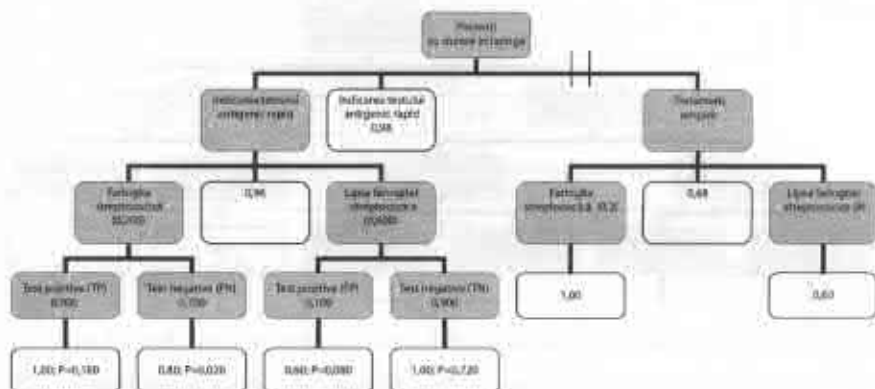


Fig. 16.7. Utilitatea testului la pacienți cu durere în laringe.

Acum tratamentul empiric este și mai inoportun, ceea ce s-ar fi presupus.

Este clar, că exemplul de mai sus este extrem de simplu.

Apar unele întrebări:

1. Dacă testul diagnostic corespunde mai mult sau mai puțin sensibilității de 90% și specificității de 90%?

2. Dacă probabilitatea faringitei streptococice este mai înaltă sau mai joasă în populația dvs.?

3. Dacă dvs. utilizați datele anamnestice și ale examinării fizice pentru a identifica subgrupele de pacienți cu probabilități mai înalte sau mai joase ale faringitei streptococice?

Pentru a răspunde la aceste întrebări, este necesar de a ne familiariza cu noțiunea „analiza sensibilității”.

Analiza simplă a sensibilității (partea 1)

Analiza sensibilității este utilizată pentru a vizualiza efectul diferitor valori ale probabilităților și utilităților asupra modelului arborelui de decizie. Spre exemplu, examinați arborele de decizie pentru intervențiile utilizate în cazul durerii în faringe (figura 16.8).

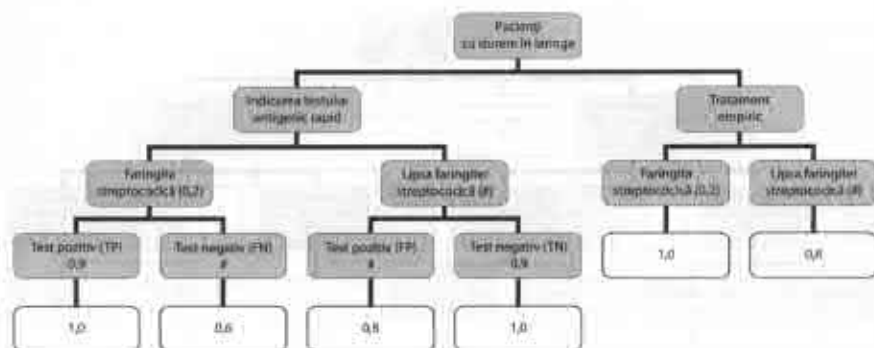


Fig. 16.8. Rezultatele testului la pacienți cu durere în laringe.

Acest model presupune o probabilitate a faringitei streptococice de 0,2 sau 20%. Valoarea medie dată a probabilității este rezonabilă în condițiile activității practice a medicului de familie, dar variază în cadrul diferitor grupuri de pacienți. Principiul deciziei clinice validat de către McIsaac și colegii săi a demonstrat, că se poate utiliza vârsta pacientului și 4 simptome de bază pentru a estima exact probabilitatea faringitei streptococice:

1. Stabiliți punctajul pentru pacientul dvs.

Simptom sau semn	Puncte
În anamneză febră sau temperatura măsurată la moment > 38°C	1
Absența tusei	1
Adenopatie cervicală anterioară dură	1
Tumefierea amigdalelor sau exsudat	1
Vârsta < 15 ani	1
Vârsta ≥ 45 de ani	-1
Total:	

2. Stabiliți riscul faringitei streptococice.

Puncte	% cu faringită
-1 sau 0	1% (2/179)
1	10% (13/134)
2	17% (18/109)
3	35% (28/81)
4 sau 5	51% (39/77)

Notă: Riscul inițial al faringitei streptococice este egal cu 17% în această populație.

Dacă probabilitatea faringitei streptococice este mai mare de 50%, are oare sens de a indica testul antigenic rapid? Dacă admitem că probabilitatea este mai mică de 2%? Aceasta determină strategia posibilă de „intervenție zero” pentru unii pacienți. Să suplimentăm ultima strategie în modelul nostru, modificând arborele de decizie (figura 16.9).

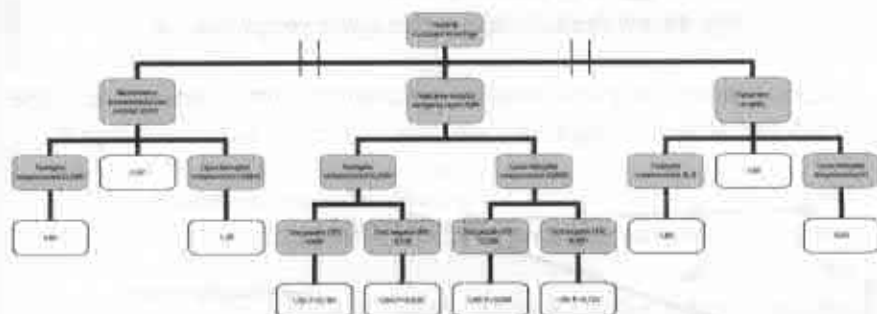


Fig. 16.9. Rezultatele modificate ale testului la pacienți cu durere în laringe.

Interesant, această strategie nihilistă pare a fi mai eficientă decât tratamentul empiric! Deci, cum se modifică probabilitatea faringitei streptococice și se efectuează analiza sensibilității în acest caz? În partea a doua, dvs. vă veți familiariza cu aceasta.

Analiza simplă a sensibilității (partea a 2-a)

În primul rând, trebuie să creăm o variabilă numită „ProbStrep” (Probabilitatea faringitei streptococice) și să substituim valoarea exactă de 0,2 cu variabila dată, oriunde apare în arbore (figura 16.10).

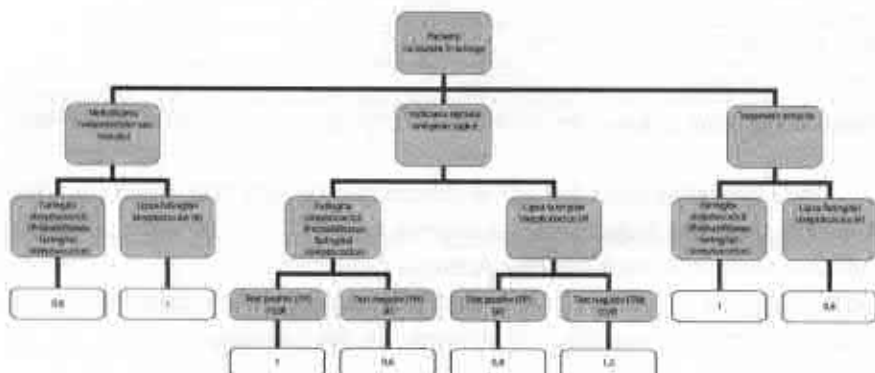


Fig. 16.10. Probabilitatea faringitei streptococice.

Apoi putem interpreta analiza sensibilității. Interpretarea acestora creează următoarea diagramă, care pare complicată pentru început:

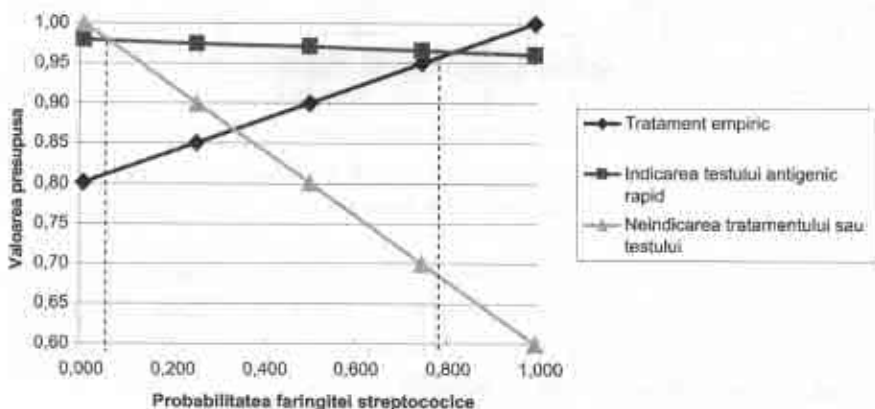


Fig. 16.11. Rezultatele tratamentului faringitei streptococice.

În imaginea grafică valoarea presupusă (sau utilitatea totală pentru opțiunea intervenției date) este plasată pe axa „y”. Probabilitatea faringitei streptococice este reprezentată pe axa „x”. Cele trei strategii posibile de intervenție (intervenția „zero” (adică neindicarea tratamentului sau testului), indicarea testului antigenic rapid sau tratamentul empiric)) sunt reprezentate prin culori verde, albastră și roșie, respectiv.

Acum, să alegem o probabilitate a faringitei streptococice fiind egală cu 0,2 (20%). Porniți de la axa-x, și mișcați-vă perpendicular în sus. Linia perpendiculară este colorată în culoarea neagră (figura 16.12).

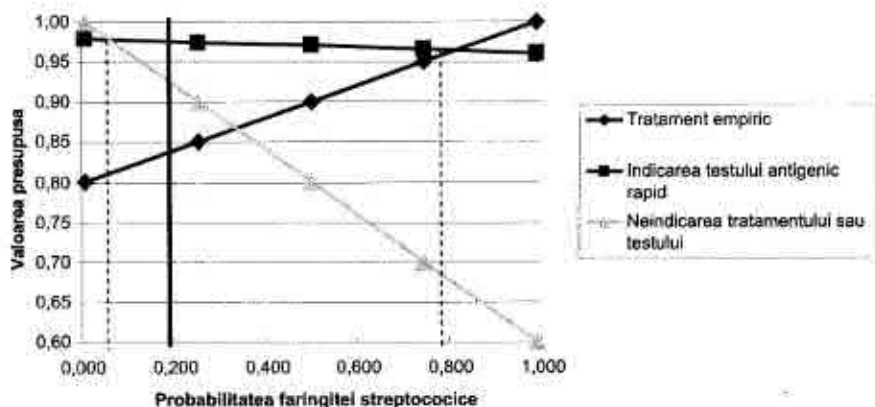


Fig. 16.12. Analiza sensibilității în faringita streptococică.

Mișcându-vă pe parcursul liniei, aceasta primar intersectează triunghiurile roșii ale intervenției „Tratamentului empiric”. În punctul de intersecție a acestei strategii, găsiți pe axa „y” valoarea utilității presupuse corespunzătoare strategiei date la probabilitatea dată a faringitei streptococice: aproximativ 0,84. Deplasându-vă în sus, linia va intersecta ulterior cercul verde al strategiei „intervenția zero”; utilitatea presupusă corespunzătoare este de aproximativ 0,92. La final, linia va intersecta romb albastru al strategiei „Indicarea testului antigenic rapid”, care corespunde unei utilități presupuse de 0,98.

Aceste numere reprezintă exact utilitățile presupuse, care au fost stabilite în modelul „inițial”. Vă întrebați de ce? Bineînțeles, modelul inițial al arborelui ar presupune o probabilitate a faringitei streptococice de 20%.

Dacă trasăm o linie la probabilitatea mai mare a faringitei streptococice de 90% obținem rezultate prezentate în figura 16.13.

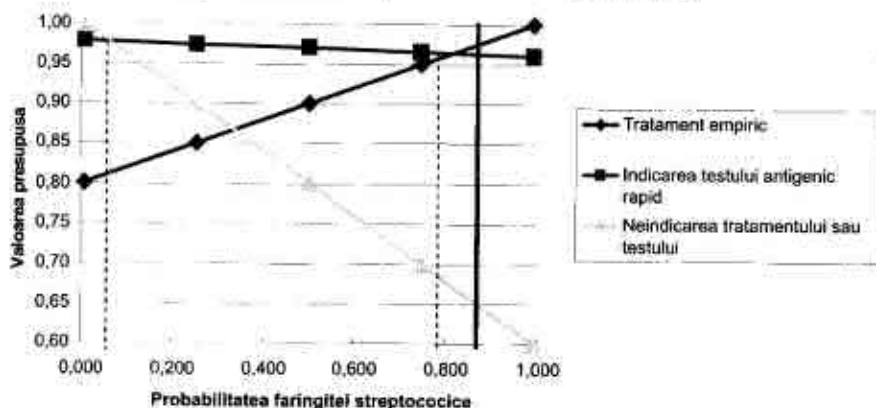


Fig. 16.13. Analiza sensibilității în faringita streptococică.

În acest caz, strategia superioară este strategia „Tratament empiric”, cu o utilitate presupusă egală cu 0,98 corespunzător acestei probabilități a faringitei streptococice. Graficul conține două linii punctate, care sunt numite „Valori pragale”. O valoare pragală este punctul de tranziție de la o strategie la alta, corespunzător valorilor înalte ale utilității presupuse. În acest model:

- Atunci când probabilitatea faringitei streptococice este $< 1\%$, cea mai bună strategie este „intervenția zero” (neindicarea tratamentului sau testului).
- Atunci când probabilitatea faringitei streptococice se situează între 1% și $81,8\%$, cea mai bună strategie este „indicarea testului antigenic rapid”.
- Atunci când probabilitatea este mai mare de $81,8\%$, este recomandat tratamentul empiric.

Analiza dublă a sensibilității

În cadrul analizei simple a sensibilității, se modifică valoarea doar a unei singure variabile. În analiza dublă variază două variabile simultan. Imaginați-vă cazul de evaluare a „supraestimării” „subestimării” tratamentului (indicarea antibioticului individului care nu îl necesită) versus (neindicarea antibioticului pacientului cu faringită streptococică). În primul rând, este necesar de a crea două variabile: Utilitatea Subestimării Tratamentului și Utilitatea Supraestimării Tratamentului:

În diagramă valoarea statică de 0,6 a fost substituită cu utilitatea subestimării și valoarea de 0,8 cu utilitatea supraestimării. Dacă efectuăm analiza sensibilității în cazul supraestimării și subestimării tratamentului, obținem următoarea diagramă (figura 16.14).

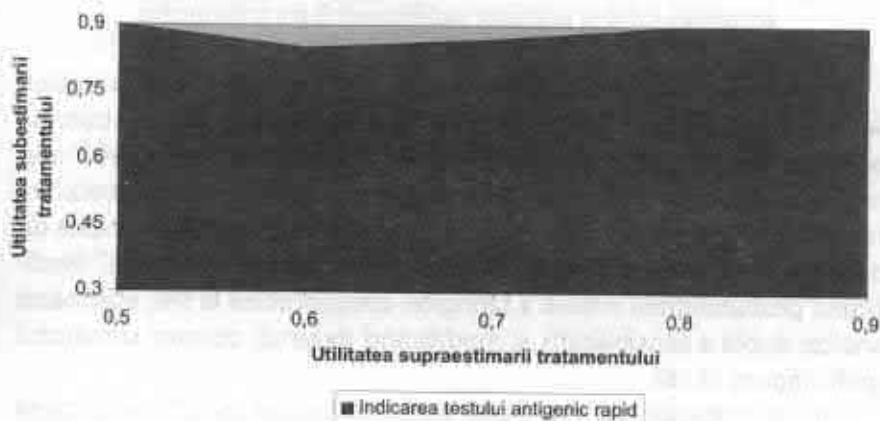


Fig. 16.14. Analiza sensibilității asupra utilității supraestimării tratamentului și utilității subestimării tratamentului.

S-a obținut o diagramă confuză! De fapt, interpretarea acesteia este puțin mai facilă decât analiza simplă a sensibilității. Mai jos noi am atribuit supraestimării și subestimării aceeași utilitate, respectiv Utilitatea Supraestimării Tratamentului = 0,7 și Utilitatea Subestimării Tratamentului = 0,7 (figura 16.15).

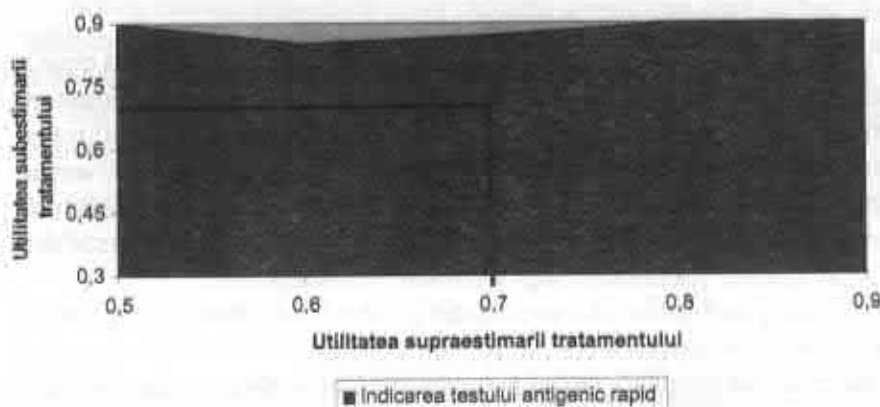


Fig. 16.15. Analiza sensibilității asupra utilității supraestimării tratamentului și utilității subestimării tratamentului.

Uitați-vă la culoarea diagramei în punctul de intersecție a liniilor. Acest punct se află în planul albastru al diagramei, indicând strategia preferată pentru asemenea combinație a Utilității Supraestimării Tratamentului și Utilității Subestimării Tratamentului. Bineînțeles, probabilitatea faringitei streptococice este de 20%. Dar dacă probabilitatea este de doar 5%, ceea ce este tipic pentru populația adultă ambulatorie? Modificând probabilitatea inițială a faringitei streptococice la 5%, efectuând analiza dublă a sensibilității, și modificând desenul, obțineți următorul grafic (figura 16.16).

Acum strategia cea mai bună este intervenția „zero” (neindicarea tratamentului sau testului). Pe de altă parte, dacă considerăm că subestimarea tratamentului este mai puțin benefică decât supraestimarea lui (Utilitatea Subestimării Tratamentului = 0,5, Utilitatea Supraestimării Tratamentului = 0,8), atunci cea mai bună strategie este indicarea testului antigenic rapid.

Toate afirmațiile de mai sus declanșează întrebarea: ce se poate spune despre analiza triplă? Aceasta este posibilă, dar deocamdată există doar metaanalize duble.

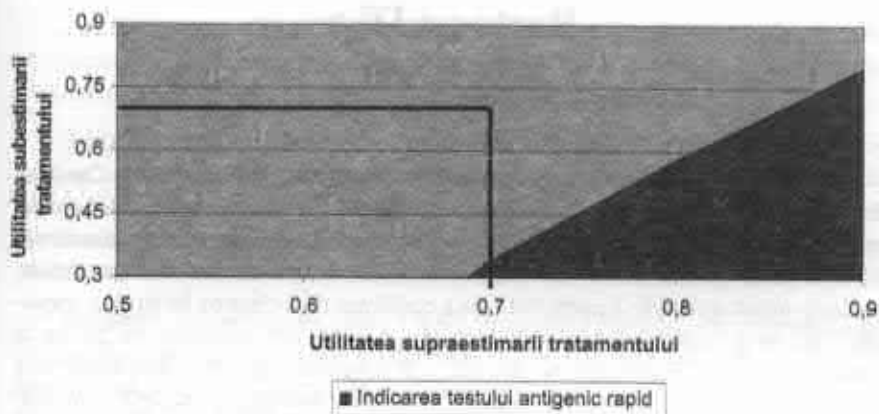


Fig. 16.16. Analiza sensibilității asupra utilității supraestimării tratamentului și utilității subestimării tratamentului (Neindicarea tratamentului sau testului (intervenția „zero”).

Partea a IV-a

GLOSAR

Ajustarea volumului eșantionului pentru non-răspuns. Dacă informația va fi colectată direct de la subiecții din studiu, atunci trebuie să luăm în considerare problema lipsei răspunsului (eng. *nonresponse*) în timpul estimării volumului eșantionului. **Non-răspunsul** poate fi atribuit mai multor motive, inclusiv rezultatului de a participa sau a continua participarea în studiu, imposibilității de a localiza participanții la studiu și informații incorecte cu privire la listele de selecție. Formulele pentru calculul volumului eșantionului furnizează numărul de subiecți de la care trebuie obținută informația completă și nu numărul de subiecți care trebuie selectați pentru studiu. Pentru a satisface nivelul de încredere (1- α) și toleranța specificată pentru studiu, cercetătorii trebuie să estimeze nivelul așteptat al non-răspunsului și să mărească corespunzător volumul estimat al eșantionului. Pentru a ajusta valorile volumului eșantionului, ținând cont de non-răspuns, formulele volumului eșantionului trebuie înmulțite cu un factor:

$$q = \frac{1}{1-f}, \text{ unde } f - \text{rata estimării non-răspunsului.}$$

Alocarea ascunsă (randomizată). Procesul utilizat pentru prevenirea cunoașterii dinainte a grupului (tratament sau placebo), căruia îi va fi alocat un pacient la intrarea într-un SCR, proces ce trebuie văzut ca distinct de „orbire”.

Fiecare individ care intră într-un studiu are aceeași șansă de a primi unul dintre tratamentele posibile.

Frumusețea randomizării constă în asigurarea (dacă eșantionul este mare!) distribuției egale între grupurile de tratament și martor atât a determinantilor cunoscuți, cât și a celor necunoscuți.

Alocarea cvasirandomizată. O metodă de alocare ce nu este cu adevărat întâmplătoare. Ex.: alocarea pe baza datei nașterii, zilei săptămânii, nr. fișei de observație.

Analiza cost-beneficiu. Este o analiză economică ce convertește efectele în termeni monetari, cum sunt costurile, și le compară între ele.

Analiza cost-eficacitate. O analiză economică ce convertește efectele în termeni de sănătate publică și descrie costurile pentru un câștig adițional de sănătate (de ex. cost pe fiecare accident vascular cerebral prevenit în plus).

Analiza cost-utilitate. Tip de analiză, comparabil celei cost-eficacitate, la care indicatorul rezultatului medical integrează mai multe dimensiuni. Indicatorul utilizat în general este QALY (Quality Adjusted Life Years), al cărui criteriu de eficacitate este numărul de ani de viață salvați, sau speranța de viață, ajustată în funcție de un criteriu de calitate a vieții.

Analiza covarianței (ANCOVA). Procedură statistică ce se bazează pe conceptele **analizei varianței** și **regresiei** și care este folosită pentru compararea a două sau mai multe grupuri de tratament, controlând statistic în același timp efectul uneia sau mai multor variabile exterioare (numite **covariabile**). Scopul ei este de a controla fenomenul de **confuzie (confounding)**. Scopul **analizei covarianței** este eliminarea prin metode statistice a factorilor externi identificabili, astfel încât efectul **variabilei independente** să se vadă mai clar. Variabila sau variabilele eliminate astfel se numesc **covariabile**. Conceptual, analiza covarianței elimină efectul de **confuzie** al covariabilelor, făcându-le artificial echivalente în toate grupurile și estimând *cât ar fi fost variabila dependentă* în aceste condiții.

Analiza deciziei. O tehnică ce folosește rezultatele studiilor primare pentru a genera arbori de probabilitate (arbori de decizie), ce pot fi utilizați de medici sau pacienți pentru a alege terapia clinică. La fiecare ramificație a acestor arbori, în așa-numitele noduri de decizie, sunt estimate probabilitățile fiecărui rezultat care poate fi prezis.

Analiza multivariată. Cele mai multe evenimente, fie ele medicale, politice, sociale sau personale, au cauze multiple, iar aceste cauze sunt legate între ele. Analiza multivariată este reprezentată printr-un set de proceduri statistice ce se disting prin abilitatea de a studia concomitent contribuțiile relative ale mai multor cauze diferite la un singur eveniment și de a evalua interrelațiile lor potențiale în analiza datelor. Aceste teste se deosebesc de **analiza univariată**, cum sunt **testul t** și **analiza varianței**, prin aceea că modelele univariate pot manipula o singură **variabilă independentă**. Cercetătorii din clinică, în particular, au nevoie de analiza multivariată, fiindcă cele mai multe afecțiuni au cauze multiple, iar prognosticul este, de obicei, determinat de un mare număr de factori. Analiza

multivariată ne permite să punem în ordine natura cu multiple fațete a **factorilor de risc** și contribuția lor relativă la efect (boală). Analiza multivariată necesită folosirea unor programe de computer și posibil ajutorul unui statistician pentru unele aplicații mai avansate. Abilitatea analizei multivariate de a evalua *simultan* contribuția unui număr de **factori de risc** la apariția efectului (bolii) este importantă și pentru că ajută la diagnosticarea **factorilor de confuzie (confounding)**; din păcate, statistica nu poate face distincție între **factorii de confuzie** și **factorii modificatori de efect (Intervening variables)**.

De asemenea, analiza multivariată este folosită pentru **ajustarea** diferențelor inițiale dintre grupurile de comparat (îndeosebi atunci când **randomizarea** este imposibilă); desigur, ea nu poate niciodată să facă ajustări pentru **factori de confuzie** necunoscuți sau nemăsurați. Numai **randomizarea** poate crea grupuri care sunt egale în privința **factorilor de confuzie** (avantajul **randomizării** este că nu poți ajusta niciodată ceva ce nu cunoști sau nu poți măsura).

Alte utilizări ale analizei multivariate sunt crearea de modele prognostice sau diagnostice.

Tipul de analiză multivariată este ales în funcție de natura **variabilei dependente** (efect); astfel, atunci când efectul care ne interesează este o **variabilă continuă** (cum ar fi tensiunea arterială, greutatea, temperatura, valorile unor analize) se folosește **regresia lineară multiplă**; pentru **variabilele dihotomice** (moarte, cancer, admiterea în unitatea de terapie intensivă, toate variabilele cu variantă de răspuns DA/NU) sau variabilele continue transformate în dihotomice (TA normală/anormală, transaminaze normale/crescute, anemie DA/NU în loc de valoarea hemoglobinei etc.) se folosește **regresia logistică multiplă**; pentru variabilele exprimate în intervale de timp până la apariția unui eveniment dihotomic (timpul de supraviețuire, timpul până la apariția cancerului) se folosește **analiza riscului proporțional (proportional hazards analysis – modelul lui Cox)**. Pentru **variabilele ordinale** sau **nominale** ca atare nu poate fi folosită analiza multivariată; o opțiune este de a le converti în **variabile dihotomice**.

Analiza stratificată. Evaluează efectul unui **factor de risc** asupra bolii în timp ce se menține constantă o altă **variabilă**.

Analiza stratificată este o metodă simplă (spre deosebire de cea **multivariată**) de a evidenția **factorii de confuzie**. Un exemplu didactic clasic de fenomen de confuzie este relația dintre posesia de chibrituri și apariția cancerului pulmonar. Persoanele care posedă chibrituri au un risc crescut de a face cancer pulmonar; **factorul de confuzie** este fumatul. Acest exemplu este utilizat dese-

ori pentru a ilustra fenomenul de confuzie deoarece este ușor să-ți dai seama că posesia chibriturilor nu poate determina cancer pulmonar. Dacă stratificăm prin statutul de fumător, obținem două grupuri, fumători și nefumători, și refăcând în cadrul fiecărui grup calculele statistice, vom vedea că statutul de posesor de chibrituri nu mai este un factor de risc pentru cancerul pulmonar, cum ar fi reieșit din analiza efectuată în cadrul grupului în ansamblu (pentru un alt exemplu, vezi și **factor de confuzie**).

O problemă a analizei stratificate este aceea că împărțind lotul inițial în mai multe grupuri, în fiecare grup avem un număr mai mic de pacienți, ceea ce scade **puterea statistică**. Având mai mulți potențiali **factori de confuzie**, cu fiecare stratificare pe care o adăugăm, creștem numărul de subgrupuri pentru care trebuie să evaluăm individual relația dintre factorul de risc presupus și efect, ajungând la eșantioane din ce în ce mai mici, chiar dacă s-a pornit de la un eșantion important. **Analiza multivariată** depășește acest neajuns, permițând evaluarea concomitentă a impactului mai multor **variabile independente** asupra efectului (bolii), care este **variabila dependentă**.

Analiza varianței (ANOVA). Procedură statistică potrivită pentru compararea a trei sau mai multe grupuri de tratament ori pentru manipularea simultană a două sau mai multe variabile. Generalizează **testul t** de la două grupuri la trei sau mai multe grupuri, înlocuind **testul t** multiplu cu un singur **test F**, pornindu-se de la ipoteza că toate **mediile** populațiilor grupurilor sunt egale. Deoarece este efectuat un singur test, nu mai apare **problema comparațiilor multiple** ca în cazul **testelor t** multiple. Logica **testului F** este următoarea: dacă toate grupurile au o medie populațională comună m , atunci mediile observate ale fiecărui grup ar trebui să fie apropiate de m și nu vom găsi o diferență semnificativă. Dacă aceste medii sunt suficient de dispersate, atunci **testul F** este semnificativ statistic și tragem concluzia că media populațională a cel puțin unuia dintre grupuri diferă de celelalte. Prin ea însăși, **analiza varianței** nu ne spune care grup diferă de celelalte, la această întrebare putându-se răspunde printr-o **analiză prin comparații multiple (multiple comparison analysis)**.

În unele cazuri, analiza varianței este o tehnică foarte folositoare, de exemplu atunci când comparăm mai multe grupuri pentru a evalua efectele unui tratament (**studiu terapeutic**) și investigatorii trebuie să se asigure că grupurile sunt similare în privința caracteristicilor **covariabilelor (covariates)** – celelalte **variabile** în afara tratamentului care pot influența evoluția. De exemplu, vârsta și sexul pot influența modul în care pacienții răspund la tratament, și investiga-

torii trebuie să se asigure că grupurile comparate sunt similare în privința vârstei și sexului. **Analiza varianței** este potrivită pentru controlul ipotezei uzuale că un număr de grupuri terapeutice din cadrul unui studiu au medii populaționale comparabile pentru celelalte variabile în afara celei de interes. **Analiza varianței** oferă o metodă standard de comparare a diferite grupuri atunci când nu există presupunția că ele diferă.

Există analiza varianței în sens unic (testul **Kruskal-Wallis**), care este o generalizare a testului **t paired** sau a testului **Wilcoxon** atunci când avem mai mult de două seturi de observații în cadrul aceluiași eșantion (de exemplu, pentru a vedea dacă tensiunea arterială este diferită la o oră, la două ore sau la trei ore după administrarea captoprilului) și analiza varianței în dublu sens, în care în plus se evaluează influența sau interacțiunea dintre două **covariabile** (determinarea tensiunii arteriale la o oră, la două ore și la trei ore după administrarea captoprilului, pentru a vedea dacă rezultatele diferă la bărbați și femei).

Ani de viață cu rectificare la calitatea vieții (eng. QALY). Reflectă modificarea sau reducerea duratei așteptate a vieții de pe urma bolilor cronice, dizabilităților sau a handicapului. Severitatea dizabilității se stabilește în baza opiniei medicului și pacientului.

Anii de viață cu rectificare la dizabilitate (eng. DALY). Reprezintă unități de măsură a impactului global al bolii și a eficacității intervențiilor sanitare și a celor de îmbunătățire a condițiilor de viață a populației. Reprezintă valoarea la moment a viitorilor ani de viață abilă, care au fost pierduți în urma mortalității premature sau a dizabilității apărute într-un an anumit.

Anii pierduți de viață potențială (eng. YPLL). Reprezintă impactul unei boli sau stări anumite asupra societății și este bazat pe calcularea sumei anilor pierduți datorită decesului prematur dintr-o cauză anumită în comparație cu numărul total de decese din această cauză. Constă dintr-o parte a demografiei potențiale care are la bază „potențialul de viață” ca fiind „numărul de ani pe care o persoană, un grup de persoane sau o populație îl are de trăit între anumite vârste sau până la sfârșitul vieții”. Acești ani se pierd în cazul unui deces prematur.

Aplicabilitate (validitate externă, relevanță, transferabilitate). Gradul în care rezultatele unei observații sau ale unui studiu sunt valabile în alte condiții și la alți pacienți decât strict cele în care au fost efectuate. Pentru acest

lucru, trebuie ca populația pe care se efectuează observația sau experimentul să fie reprezentativă pentru populația la care aceste rezultate se generalizează, cu alte cuvinte trebuie ca eșantionarea să fie corectă.

Asocierea epidemiologică. Relația dintre două categorii diferite de evenimente, în care o categorie este reprezentată de așa-numiții factori de risc, iar alta o constituie rezultatul (boala). Deci, asocierea epidemiologică este relația dintre factorii de risc și boala.

Biblioteca lui Cochrane. O colecție de baze de date, publicată pe CD-ROM și actualizată trimestrial, conținând Registrul Cochrane de Recenzii Sistemice, Registrul Cochrane de Studii Terapeutice, baza de date a abstractelor recenziilor privind eficacitatea, baza de date Cochrane cu recenziile metodologice și informații privind Colaborarea Cochrane.

Biostatistica. Reprezintă statistica, ce studiază aspectele legate de medicină și ocrotirea sănătății.

Calcularea Raportul Șanselor

„Raportul Probabilităților” (RP, eng. OR)

1. Ponderea bolnavilor prin cei „E”

$$a / (a + b) = a / m_1$$

2. Ponderea bolnavi prin cei non - „E”

$$b / (a + b) = b / m_1$$

3. Raportul șanselor de a se îmbolnăvi prin cei „E”

$$[a / (a + b)] : [b / (a + b)] = a / b$$

4. Ponderea non-B prin cei „E”

$$c / (c + d) = c / m_0$$

5. Ponderea non-B prin cei „non - E”

$$d / (c + d) = d / m_0$$

6. Raportul șanselor de a se îmbolnăvi prin cei „non-E”

$$[c / (c + d)] : [d / (c + d)] = c / d$$

7. Raportul șanselor:

$$R\text{Ș} = (a / b) : (c / d) = a \times d / b \times c$$

Calcularea riscului relativ.Riscul bolii la expuși: $P_1 = a/(a+b)$ Riscul bolii la neexpuși: $P_0 = c/(c+d)$

Riscul relativ (RR): de câte ori este mai mare proporția persoanelor bolnave în rândul celor expuși la factorul de risc față de proporția bolnavilor în rândul celor neexpuși la factorul de risc:

$$RR = P_1/P_0$$

Căutarea manuală. În cadrul Colaborării Cochrane reprezintă căutarea articolelor pe o anumită temă, publicate în revistele medicale, răsfoindu-le pagină cu pagină, inclusiv editoriale, scrisori etc., pentru a identifica toate relațiile unor studii terapeutice randomizate. În mod normal, o persoană începe răsfoind aparițiile din anul curent ale unui jurnal și caută înapoi în timp până când probabilitatea existenței unor studii randomizate devine neglijabilă sau până se ajunge la volumul 1. Odată ce este descoperit un studiu terapeutic, acesta este codificat adecvat, utilizând definițiile acceptate în Colaborare și publicat în Registrul Cochrane de Recenzii Sistematice. Toate studiile terapeutice identificate, indiferent de domeniu, sunt trimise Centrului Cochrane din Baltimore, unde sunt incluse în registrul intern de studii și sunt luate în considerare pentru publicarea în Registrul Cochrane de Studii Terapeutice Controlate și trimise mai departe Bibliotecii Naționale Medicale a Statelor Unite pentru includere pe **MEDLINE**. La Baltimore există un manual de „handsearching” disponibil, care trebuie citit înainte de începerea unei căutări manuale. Trebuie completat un formular pentru fiecare titlu de revistă medicală și trimis la Baltimore, pentru a se evita repetarea unei căutări manuale pentru același lucru.

Cauzalitate. Reflectă complexitatea conexiunii și interacțiunii dintre cauză și efect. În anul 1878, L. Pasteur a dovedit, că fiecare boală are o cauză specifică, care este un anumit agent patogen. Deci, o cauză este „suficientă” și „necesară”.

Cercetarea după frecvență observațiilor poate fi: de o singură dată și repetate.

Cercetarea la un moment critic – atunci când se fixează data și chiar ora de înregistrare a fenomenului studiat (recensământul populației, înregistrarea personalului medico-sanitar etc.).

Cercetarea curentă (permanentă, continuă) se utilizează atunci, când variabilitatea fenomenului studiat se poate schimba destul de des, iar aceste schimbări importante pot surveni zi de zi și chiar oră de oră. Astfel de cercetări se efectuează, de regulă, în clinică, mai ales în secțiile de reanimare sau în maternitate, în secțiile de boli infecțioase, unde observarea trebuie să se facă de câteva ori pe zi sau peste un anumit interval de timp.

Cercetarea epidemiologică este diferențiată pe două niveluri:

- I. Nivelul cunoașterii (explicației) – cercetarea fundamentală,
- II. Nivelul intervenției (acțiunii) – cercetarea aplicativă.

Nivelul cunoașterii cercetării epidemiologice include patru etape:

etapa I – inițierea procesului epidemiologic;

etapa a II-a – inițierea procesului patologic ca urmare a acțiunii factorilor etiologici. Procesul patologic evoluează ajungându-se la boala care poate fi depistată clinic sau prin examene de laborator;

etapa a III-a – depistarea clinică a bolii;

etapa a IV-a – supravegherea bolii.

Nivelul intervenției cercetării epidemiologice are următoarele componente: **profilaxia primordială** – modificarea distribuției factorului de risc; **profilaxia primară** – evitarea inițierii și declanșării procesului patologic; **profilaxia secundară** – evitarea depistării tardive a bolii; **profilaxia terțiară** – evitarea urmărilor nefaste ale bolii (incapacitate, invaliditate, handicap, deces).

Cercetarea integrală (a întregului volum numeric al totalității) se efectuează când avem de a face cu un fenomen de apariție rară, cu un număr mic de cazuri, în legătură cu care se cere de a lua măsuri urgente, sau când ne interesează determinarea stării întregii populații prin recensământuri.

Cercetarea monografică este un studiu selectiv în care restrângerea volumului general al eșantionului e completată cu o aprofundare a cercetării caracteristicilor esențiale. Acest tip de eșantion poate fi limitat în cazul unui examen medical clinic cu un scop îngust bine determinat (stabilirea gradului de răspândire al unei boli sau al unui grup de boli de aceeași clasă). Tot astfel de cercetări pot fi aplicate pe un eșantion mic, după spațiu, dar majorat în volum după timp, adică în dinamică (studiul natalității, mortalității pe o perioadă de mai mulți ani într-o circumscripție rurală, dar în strânsă legătură cu factorii sociali-economici, sanitaro-igienici etc.).

Cercetarea periodică (la anumite intervale de timp) se utilizează atunci când fenomenul studiat are o variabilitate mult mai mică în timp sau o apariție și evoluție periodică. De exemplu, se știe că o parte din boli pot da acutizări în anumite perioade ale anului (boala ulceroasă, reumatismul) sau evoluează în condiții atmosferice specifice ale anului (gripa, virozele organelor respiratorii, unele boli infecțioase etc.). Ca urmare, cercetarea poate fi efectuată numai pe parcursul acestor perioade de timp sau la sfârșitul lor. În alte cazuri se recurge la cercetări periodice o dată la 5-10 ani. Astfel de cercetare se impune în cazul unui volum mare al totalității (structura populației după sex, vârstă, ocupație, locul de trai, starea civilă etc.).

Cercetarea prin selecția aleatorie (întâmplătoare, randomizată simplă). Se efectuează prin extrageri din liste, în care sunt înregistrate toate cazurile individuale fără nicio grupare sistemică prealabilă. O metodă frecventă de selecție aleatorie este tragerea la sorți.

Cercetarea prin selecția în cuiburi (în serii, în clustere). Din totalitatea integrală se selectează nu unități individuale, ci serii (microzone), localități care sunt ulterior examinate în întregime.

Cercetarea prin selecția mecanică (sistemică). Este o metodă superioară celei aleatorii, deoarece fiecare unitate de observație are șanse egale să fie aleasă. Selecția eșantionului se face după modelul de șah sau cazurile de evidență sunt puse în ordine alfabetică ori localitățile sunt aranjate după hartă și se selectează fiecare a 4-a, a 6-a ori a 10-a. În acest mod se obține o selecție teritorială uniformă. Intervalul se calculează astfel ca eșantionul să cuprindă de la 5 până la 10% din totalitatea integrală. De exemplu, 10% – atunci: $\frac{100\%}{10} = 10$

fiecare al 10-lea; $\frac{100\%}{5} = 20$ etc. Avantajul constă numai în simplitatea selectării eșantionului, în timp ce exactitatea rezultatelor cercetării poate avea erori mari, fiindcă nu se ține cont de frecvența reală de răspândire a fenomenului, de dispersiunea lui în spațiu.

Cercetarea prin sondaj se bazează pe o metodologie precisă, unitară, valoarea rezultatelor depinzând de efectuarea ei corectă științific. Această cercetare nu permite să se tragă concluzii generale, valabile pentru totalitatea integrală, fiind mai mult o metodă de investigație preventivă unui studiu de mare volum. De obicei, se efectuează pe baza unui eșantion mic.

Cercetarea prin selecția tipică (stratificată) (proporțională cu mărimea eșantionului). Urmărește scopul selecției unităților de observație din grupurile tipice ale „universului statistic”. Pentru început, în cadrul „Universului statistic” toate unitățile de observație se grupează după anumite semne în grupuri tipice (de exemplu, vârstă, sex) sau după intensitatea frecvenței fenomenului. Din fiecare grup, pe cale aleatorie sau mecanică, este selectat un anumit număr de unități, astfel ca raportul după semne în eșantion să fie același ca și în totalitatea integrală.

Cercetarea selectivă. Față de cea integrală se folosește mai des și urmărirea studiului unui fenomen cu o frecvență mai mare pe baza unei totalități selective formate prin una din metodele descrise în subcapitolele precedente. Dacă este nevoie de a studia aprofundat un aspect, un fenomen răspândit într-o localitate, un grup de populație, va fi folosită cercetarea monografică, prin cohortă, prin sondaj etc.

Chestionar statistic. Observare parțială. Special organizată (studii analitice). Completare benevolă (opinii ale pacienților, lucrătorilor medicali).

Chestionar de informare. Se utilizează mai ales în cercetările stării de sănătate a populației și în cercetările epidemiologice. Întrebările din anchetă pot fi de tip: **deschis** (când la întrebare nu se dau variante de răspuns și respondentul o formulează singur), **semideschis** (se dau variante de răspuns, dar se lasă un rând liber pentru expunerea unor opinii personale ale respondentului) și **inchis** (când la întrebare sunt date 2 și mai multe variante de răspuns, iar respondentului i se propune să aleagă unul din ele).

Chi-pătrat (X^2). Test statistic nonparametric pentru variabilele nominale, dihotomice sau proporții (comparând frecvențele observate în cadrul categoriilor cu frecvențele apărute ca rezultat al întâmplării). Testele **Mantel-Haenszel**, **Yates** și **Fisher** sunt exemple de teste chi-pătrat.

$$x^2 = \frac{(t-1) \times [(a \times b) - (b \times c)]^2 (a - n_1) \times m_1 / t)^2}{n_1 n_0 m_1 m_0}$$

Coefficient de corelație Pearson. Analiza de corelație între variabilele continue se efectuează când variabilele sunt aproximativ normal distribuite.

Coefficient de corelație Spearman. Analiza de corelație dintre variabilele continue se efectuează când variabilele nu sunt normal distribuite.

Coefficient de corelație: evaluare. În medicină, întâlnim, de obicei, valori ale coeficientului de corelație intermediare valorilor -1 și $+1$. Pentru interpretarea intensității legăturii de dependență dintre fenomene se utilizează următoarele CRITERII:

- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între ± 1 denotă o corelație foarte puternică între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,99$ și $\pm 0,70$ denotă o corelație puternică;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,69$ și $\pm 0,30$ denotă o corelație medie între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație cuprinsă între $\pm 0,0$ și $\pm 0,29$ exprimă existența unei corelații slabe între fenomene;
- valoarea coeficientului de corelație 0 denotă că legătura dintre fenomene în mod practic o considerăm inexistentă. Cele două fenomene evoluează deci independent unul de altul.

„**Cohorta**” este un grup de indivizi desemnat pe baza unor caracteristici comune, care este urmărit de-a lungul timpului.

Colaborarea Cochrane. O organizație internațională, al cărei scop este informarea celor din domeniul sănătății prin pregătirea, menținerea și asigurarea accesibilității la recenzii sistematice asupra beneficiilor și riscurilor intervențiilor în sănătate.

Co-morbiditatea se referă la „orice combinație a două sau mai multe boli /deficiențe apărute la același individ” (D. Ruwaard).

Compararea statistică

$$t_{\text{calc.}} = \frac{D}{sD} = \frac{|M_1| - |M_2|}{\sqrt{ES_1^2 + ES_2^2}}, \text{ unde:}$$

t = testul de semnificație;

D = diferența dintre valorile medii sau procentuale;

sD = eroarea diferenței.

Stabilim apoi valoarea lui „ t tabelar” în felul următor: dacă numărul frecvențelor celor două eșantioane depășește suma de 120, atunci valoarea lui „ t tabelar” o cunoaștem ca fiind 1,96 pentru un $p = 0,05$ (5%); 2,58 pentru un $p = 0,01$ (1%) sau 3,29 pentru un $p = 0,001$ (0,1%).

Dacă numărul însumat de frecvențe al celor două eșantioane ce se compară este mai mic de 120 de frecvențe, atunci valoarea lui „t tabelar” o citim în tabelul testului t în gradul de libertate dat de numărul însumat de frecvențe minus 2.

Gradul de libertate pentru două grupe de observație se determină după formula:

$$\gamma = (n_1 + n_0) - 2,$$

unde:

γ – gradul de libertate;

n_1 – numărul pacienților în lotul de studiu;

n_0 – numărul pacienților în lotul de referință.

Componentele ratei. Numărătorul – numărul de evenimente observate.

Numitorul – populația în care evenimentele au loc. Timpul – este specificat când au loc evenimentele. Multiplicatorul – transformă rata dintr-o fracție incomodă sau decimală într-un număr întreg.

Conceptul de deces prematur. A fost utilizat pentru prima dată în secolul al XVII-lea de către Petti. În anii '70 a fost preluat de către autorii canadieni și francezi. În anul 1977 Romeder și McWhinner propun introducerea indicatorului de ani potențiali de viață pierduți între 1 și 70 de ani în ideea utilizării unui indicator de ierarhizare a cauzelor de deces. Acest indicator a fost inclus în categoria „indicatorilor sociali” utilizabili în planificarea sanitară.

Confuzia survine atunci când în apariția problemei de sănătate studiate se îmbină efectele a doi factori de risc. Un factor de confuzie trebuie să satisfacă trei criterii: să fie un factor de risc independent pentru problema de sănătate sau rezultatul studiat printre persoanele neexpuse; să fie asociat cu expunerea cercetată din datele colectate; să nu fie un intermediar în lanțul de la expunere la boală.

Controlul

1. În studiile terapeutice, în care se compară două sau mai multe intervenții, un control (martor) este o persoană din lotul de referință și care primește un placebo, primește tratamentul obișnuit sau o altă formă de tratament.
2. În studiile caz-martor, un control (martor) este o persoană din lotul de referință fără boala sau efectul de interes.
3. În statistică, control înseamnă ajustarea pentru luarea în calcul a influențelor sau observațiilor din afară.

Controlul poate, de asemenea, însemna un program destinat reducerii sau eliminării unei boli infecțioase (contagioase).

Corecția erorii de tip I (Bonferroni). O corecție utilizată frecvent, atunci când sunt efectuate teste t multiple, pentru a reduce eroarea de tip I. Nivelul dorit de semnificație α este divizat cu numărul de comparații. Valoarea rezultată este apoi folosită ca nivel de semnificație pentru fiecare comparație pentru a respinge ipoteza nulă. De exemplu, dacă pentru un nivel de semnificație $\alpha=0,05$, avem de efectuat 5 teste t , vom stabili pentru fiecare dintre ele un nivel de semnificație $\alpha=0,01$ ($0,05/5$).

Corelația. Pentru determinarea legăturii dintre unele semne clinice și investigații de laborator va fi utilizat indicatorul de corelație, care ne-a permite stabilirea diferitor grade de corelație. Formula de calcul:

$$r_{xy} = \frac{\sum d_x d_y}{\sqrt{\sum d_x^2 \sum d_y^2}}$$

unde:

r_{xy} = coeficientul de corelație;

$\sum d_x d_y$ = suma produselor dintre abaterile de la media aritmetică a valorilor frecvențelor celor două fenomene (x și y) ce se corelează;

$\sum d_x^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului x ;

$\sum d_y^2$ = suma pătratelor abaterilor de la media aritmetică a valorilor frecvențelor fenomenului y ;

Cox, modelul lui. Metodă statistică de analiză multivariată (analiza riscului proporțional) a supraviețuirii, atunci când vrem să evaluăm efectele simultane ale mai multor variabile independente (de exemplu, vârstă, sex, markeri de laborator etc.) asupra perioadei de supraviețuire.

Definirea expunerii „E”. Indicatorii care se referă la timp prezintă durata de „E”. Este necesar de a defini „E” min.

Densitatea incidenței permite să se calculeze mai precis viteza de propagare a bolii. Unitatea de măsură este perioada de timp în care fiecare persoană din colectivitatea observată este expusă la risc înainte de apariția bolii (Last, 1998).

Design de pereche ("împerecheată"). Un studiu în care participanții sunt împerecheați (de ex., pe baza factorilor prognostici) astfel încât un membru al fiecărei perechi este alocat grupului experimental (asupra căruia se aplică intervenția), iar celălalt membru al perechii este alocat grupului martor.

Deviația standard. Statistică descriptivă ce reflectă variabilitatea sau dispersia valorilor în jurul mediei, adică diferența dintre valorile maxime și cele minime observate. Atunci când observațiile au o distribuție normală (gaussiană), 95% din totalitatea valorilor observate se regăsesc în intervalul media ± 2 deviații standard.

Diferență ne semnificativă statistică. Dacă, din contra, valoarea lui „t calculat” este mai mică decât valoarea lui „t tabelar” ($t_{\text{calculat}} < t_{\text{tabelar}}$), atunci diferența dintre cele două medii sau dintre cele două probabilități este ne semnificativă din punct de vedere statistic.

Diferență semnificativă statistică. Interpretarea se face în felul următor: dacă valoarea lui „t calculat” este mai mare decât valoarea lui „t tabelar” ($t_{\text{calculat}} > t_{\text{tabelar}}$), atunci diferența dintre cele două valori medii sau dintre cele două probabilități este semnificativă din punct de vedere statistic.

Diferențele dintre studii în estimarea efectelor. În recenziile sistematice sau metaanalize, heterogenitatea se referă la variabilitate sau diferențele dintre studii în estimarea efectelor. Uneori se face o distincție între „heterogenitatea statistică” (diferențe în efectele raportate), „heterogenitate metodologică” (diferențe în proiectul studiului) și „heterogenitatea clinică” (diferențe între studii în privința caracteristicilor-cheie ale participanților, intervențiilor sau măsurării efectelor). Pentru a vedea dacă variabilitatea observată în rezultatele studiilor (mărimea efectelor) este mai mare decât cea așteptată să apară din întâmplare, se folosesc teste statistice de heterogenitate. Totuși, aceste teste au o putere statistică mică.

Direcția efectului. În general, testele statistice ne spun dacă două efecte sunt diferite unul de celălalt (dacă diferența dintre ele este semnificativă statistic): dacă mediile a două populații sau efectele a două intervenții, sau riscurile de apariție a bolii cu ori fără prezența unui factor de risc sunt diferite, fără a ne spune care dintre ele este mai mic sau mai mare (direcția). În clinică ne interesează și direcția efectului, și începem cercetarea cu o ipoteză care include și această direcție: că o medie este mai mare decât cealaltă, că tratamentul nou propus este mai bun

decât cel cu care îl comparăm, că riscul de a face boala este mai mare în prezența unei anumite factor decât în absența lui. În aceste cazuri, pot fi utilizate teste statistice direcționale, numite „cu două capete” (two-tailed tests).

Distribuția normală. Distribuția normală, simetrică, în formă de clopot (deseori numită gaussiană sau legea lui Laplace-Gauss), nu este decât o distribuție teoretică, dar care are avantajul de a reprezenta bine distribuția frecvențelor unui mare număr de fenomene naturale. Utilizarea acestui model teoretic nu necesită decât cunoașterea mediei și a deviației standard asociate acestui model. Distribuția normală are aspectul unui clopot de formă simetrică, centrat pe medie și conținând aproximativ 95% dintre observații în intervalul medie ± 2 deviații standard (DS). Media, modul și mediana acestei distribuții, de obicei, coincid. Dacă există populații care nu au distribuții normale, de obicei eșantioanele obținute din aceste populații au o distribuție normală.

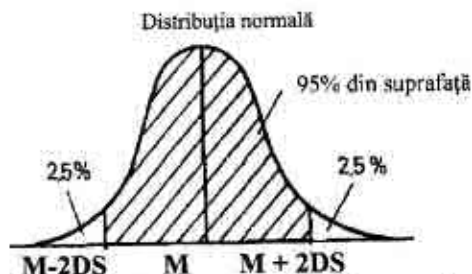


Fig. 1. Curba unei distribuții normale.

Dovezile externe – pasul 3 al MBD – Căutarea și găsirea dovezilor externe pentru a răspunde la întrebarea din 4 componente. Ce este dovada externă? Colegi experimentați, Medline, raporturile de caz, Reviurile Cochrane, trialurile controlate randomizate, manualele, The Lancet, Nivelele dovezilor externe: nivel formal (căutare în termeni), nivel cognitiv (testarea conținutului), nivel analitic (înțelegerea designului).

Dovezile interne – pasul 2 al MBD. Căutarea de răspuns la întrebarea din 4 componente numai în baza dovezilor interne. Dovezi interne: cunoștințele din universitate, experiența acumulată de-a lungul practicii și informația obținută de la pacientul individual.

Dublu orb. Într-un studiu terapeutic, atunci când nici participanții la studiu, nici investigatorii (care evaluează efectul) nu știu care dintre intervenții este aplicată fiecărui participant.

Pacienții, care știu că sunt sub un tratament nou, experimental, au o anumită părere despre eficacitatea lui, ca și clinicienii sau restul personalului care participă la studiu și care măsoară răspunsul la tratament. Aceste păreri, fie ele optimiste sau pesimiste, pot deforma sistematic atât răspunsul la tratament, cât și raportarea efectelor tratamentului, astfel reducând încrederea în rezultatele studiului. În plus, personalul medical care nu este supus orbirii și care măsoară efectele poate da interpretări diferite unor evenimente marginale sau încurajări diferențiate în timpul efectuării diferitor teste, oricare dintre aceste lucruri putând distorsiona rezultatele. Astfel, pot apărea diferențe sistematice în îngrijirea dedicată pacienților participanți la studiu (eroare sistematică de execuție) și diferențe sistematice în evaluarea efectelor tratamentului (eroare sistematică de detecție).

Edmond Hailey (1656-1742). A elaborat primul „Tabel de mortalitate”. A introdus conceptul de durată probabilă de viață.

Efect placebo. Un răspuns favorabil la o intervenție, indiferent dacă aceasta este o intervenție reală sau un placebo, răspuns ce poate fi atribuit așteptării unui efect, de exemplu puterea sugestiei. Efectele multor intervenții din sănătate pot fi atribuite unei combinații de efecte placebo și „activ” (non-placebo).

Efectul surogat. Efecte care nu au importanță practică directă, dar despre care se crede că reflectă efecte importante; de exemplu, tensiunea arterială nu are importanță directă, dar deseori este folosită ca efect în studiile clinice terapeutice pentru că constituie un factor de risc pentru infarctul miocardic și accidentul vascular cerebral; la fel și colesterolul pentru accidentele cardiovasculare, sau densitatea osoasă pentru fractură. Efectele surogat sunt deseori markeri fiziologici sau biochimici care pot fi relativ repede și ușor măsurați, și care sunt considerați ca fiind predictivi pentru efecte clinice importante. Sunt utilizați deseori atunci când observarea efectelor clinice necesită o urmărire îndelungată.

Din păcate, deseori s-a dovedit că efectele surogat nu au îndeplinit scopul principal pentru care au fost create, și anume n-au fost un predictor adevărat al efectului clinic de interes.

EMBASE. O bază de date electronică europeană de literatură farmacologică și biomedicală acoperind 3.500 de reviste din 110 țări, din 1974 până în prezent.

Epidemia. Apariția unui număr de evenimente cu o frecvență superioară frecvenței așteptate. În clasificarea epidemiei deosebim două tipuri: cu manifestare epidemică și manifestare pandemică.

Epidemiologia este știința medicală care se ocupă cu studiul distribuției și determinantilor stărilor sau evenimentelor legate de sănătate în anumite populații, cu aplicarea rezultatelor acestui studiu în controlul problemelor de sănătate (J. Last, 1988).

Epidemiologia analitică este cea care găsește răspunsul și care utilizează în acest scop metodele de comparare a grupelor. Grupele de comparație reprezintă caracteristica de bază a epidemiologiei analitice. Epidemiologia analitică se orientează mai mult asupra măsurării efectului pentru a cuantifica gradul de asociere dintre expunerea și problema de sănătate studiată.

Epidemiologia descriptivă organizează și sumarizează datele în funcție de timp, loc și caracteristicile personale. Aceste trei caracteristici sunt uneori denumite variabile epidemiologice.

Epidemiologia generală studiază: legile generale care guvernează procesele epidemiologice, domeniile de contact cu alte științe, metode de lucru, aprecierea cauzalității, factorii exogeni și endogeni, căile de combatere, prevenire și eradicare a unor procese patologice. Reeșind din obiectivele expuse în epidemiologia generală întră: epidemiologia geografică, ecoepidemiologia/ ecosocioepidemiologia, seroepidemiologia, epidemiologia biomoleculară și genetică.

Epidemiologia specială constă din: epidemiologia descriptivă și analitică și epidemiologia bolilor contagioase și necontagioase.

Eroarea este o deviație sistematică între valoarea adevărată a unei statistici (de ex. aprecierea riscului relativ) și valoarea estimată în cadrul studiului epidemiologic. Există trei categorii principale de erori: de selecție; de informație; de confuzie.

Eroarea de informație (cunoscută și sub denumirea de eroare de observare, clasificare sau de măsurare) reprezintă a doua clasă majoră de erori.

Acest grup de erori se referă la modul în care este obținută informația de la sau despre subiecții din studiu. Într-un tip ideal de studiu, informația despre toți subiecții din studiu trebuie colectată în mod similar.

Principalele tipuri de erori de informație sunt erorile datorate criteriilor de definire a cazurilor, eroarea de evocare, eroarea datorată interviuatorilor, eroarea datorată lipsei de date și eroarea prin falsificare.

Eroare de selecție reprezintă prima clasă majoră de erori. Acest grup de erori se referă la modul în care indivizii sunt selectați pentru un studiu epidemiologic. Pentru a preveni eroarea de selecție trebuie să selectăm toți subiecții de studiu (cazurile și persoanele de control sau persoanele expuse și neexpuse) în mod asemănător și din aceeași populație.

Eroare de tip I. Dacă respingem ipoteza nulă care în realitate este adevărată, dar datele din studiu indică faptul că ea este falsă, atunci am comis o eroare de tip I. Probabilitatea de a comite această eroare este denumită prag de semnificație al studiului (eng. level of semnificance) sau nivel alfa (α).

Eroarea de tip II. Dacă acceptăm o ipoteză nulă, care în realitate este falsă, dar datele din studiu indică faptul că ea este adevărată, atunci am comis o eroare de tip II. Probabilitatea de a comite eroare de tip II este denumită nivel beta (β).

Eroarea sistematică (bias). O deviere sistematică a rezultatelor sau deducțiilor. În studiile asupra efectelor în îngrijirea sănătății, erorile sistematice pot lua naștere din diferențe sistematice între grupurile care sunt comparate în ceea ce privește: selecția participanților (eroare sistematică de selecție), îngrijirea acordată sau expunerea la alți factori înafara intervenției de interes (eroare sistematică de execuție), retrageri sau excluderi de participanți incluși în studiu (eroare sistematică de uzură) sau modul de evaluare a efectelor (detection bias, eroare sistematică de detecție).

Eroarea sistematică de detecție. Într-un studiu terapeutic în care personalul medical care evaluează efectele intervenției (tratamentului) de cercetat nu este supus orbirii (studiu simplu orb): diferențe sistematice dintre grupurile de comparat în privința modului în care sunt constatate, diagnosticate sau verificate rezultatele (efectele).

Eroarea sistematică de execuție. Într-un studiu terapeutic în care personalul medical care evaluează efectele intervenției (tratamentului) de cercetat

cunoaște alocarea pe grupuri terapeutice a pacienților (studiu simplu orb): diferențe sistematice în îngrijirea acordată pacienților din grupul terapeutic față de cei din grupul martor.

Eroarea sistematică de memorie. Apare atunci când subiecții care au avut o anumită afecțiune își amintesc expunerea diferit de cei care nu au avut-o. Această eroare sistematică poate da naștere la o subestimare sau supraestimare a riscului asocierii cu o anumită expunere. Nu rareori, indivizii care au o boală își analizează obiceiurile, experiențele trecute sau modificările recente din viața lor cu o mai mare profunzime sau acuratețe decât cei sănătoși. Problema aducerii aminte poate apărea în special atunci când cazurile sunt selectate dintre pacienții spitalizați, iar martorii din populația generală. De exemplu, vârstnicii care cad și necesită spitalizare își amintesc mai degrabă circumstanțele căderii decât acei care au căzut, dar nu au avut nevoie de internare. Lucrurile pot merge chiar mai departe: într-un studiu suedez, care căuta asocierea dintre eventuale avorturi provocate și cancerul de sân, femeile cu cancer de sân au raportat mult mai multe avorturi decât cele din lotul martor. Căutând apoi în registrele din Suedia, care, ca în toate țările scandinave, sunt foarte bine puse la punct, s-a descoperit că multe dintre femeile bolnave care raportaseră avorturi în antecedente, nu avuseseră în realitate; faptul că erau bolnave și poate un sentiment de culpabilitate le făcuse să își amintească niște factori de risc (avorturi) care de fapt nu existaseră niciodată. Erorile sistematice de memorie sunt un pericol în studiile retrospective.

Eroarea sistematică de publicare. O eroare sistematică în literatură, în care publicarea cercetării depinde de natura și direcția rezultatelor studiului. Studiile în care o intervenție nu este găsită ca având efect (studiile negative) uneori nu sunt publicate, fie datorită politicii editoriale a revistelor, fie datorită deciziei sponsorului firmei farmaceutice. Din această cauză, recenziile sistematice sau metaanalizele care nu includ studiile nepublicate pot supraestima efectul real al unei intervenții.

Eroarea sistematică de selecție. Într-un studiu terapeutic, diferențele sistematice dintre grupurile de comparat sunt datorate randomizării incomplete.

1. Eroarea sistematică de selecție este uneori folosită pentru a descrie eroarea sistematică din recenzii, care apare datorită modalității de selecție a studiilor incluse. Eroarea sistematică de publicare este un exemplu de o astfel de eroare sistematică de selecție.

2. Uneori, este folosită pentru a descrie o diferență sistematică dintre caracteristicile celor care sunt selectați pentru un studiu și ale celor care nu sunt selectați. Astfel, subiecții observați efectiv în studiu nu constituie un grup reprezentativ al populației pe care vrem să o studiem, fapt ce afectează validitatea externă a unui studiu, dar nu și validitatea internă.

Eroare sistematică de uzură. Diferențe sistematice între grupurile de comparat în privința retragerilor sau excluderilor participanților de la evaluarea rezultatelor unui studiu. De exemplu, pacienții pot părăsi un studiu din cauza efectelor adverse ale unei intervenții sau chiar din cauza decesului. Excluderea acestor pacienți din analiză poate da naștere supraestimării eficacității intervenției.

Eroarea standard pentru valorile medii.

$$ES_M = \frac{\sigma_x}{\sqrt{n}} \text{ unde:}$$

ES_M – eroarea standard;

σ – abaterea standard;

n – numărul observațiilor.

Eroare standard pentru valorile relative.

$$ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n}} \text{ sau } ES = \sqrt{\frac{P_e q_e}{n-1}} \text{ } n \leq 120 \text{ unde:}$$

ES – eroarea standard;

P_e – probabilitatea evenimentului;

q_e – contraprobabilitatea evenimentului, $q = 100 - P$ sau $q = 1000 - P$;

n – numărul observațiilor.

Estimarea efectului (efectul tratamentului). În studiile efectelor din îngrijirea sănătății, relația observată dintre o intervenție și un efect exprimată ca, de exemplu, un număr necesar de tratat (NNT), raportul probabilității, diferența riscului, riscul relativ etc.

Etapile cercetării. La **etapa I** de studiu determinăm în linii mari unde, când și în ce mod vom cerceta fenomenul folosind o metodă sau alta. **Etapa a II-a** este legată direct de metoda de observație epidemiologică, economică și de acumulare (culegere) a datelor informative. În **etapa a III-a** se recurge la o serie de metode statistico-matematice de prelucrare a informației acumula-

te, de asemenea, și la metode economice, economico-matematice. La **etapa a IV-a** vom folosi și metoda istorică, comparând rezultatele curente ale studiului cu cele ce au fost înregistrate în trecut. Astfel, cercetătorul poate să-și atingă scopul studiului și să analizeze în ansamblu toate caracteristicile de bază ale fenomenului trăgând concluzii corecte și elaborând măsurile practice necesare.

Evaluarea critică. Procesul de evaluare și interpretare a dovezilor reprezentate de studii prin aprecierea sistematică a validității rezultatelor și relevanței lor.

Evaluarea critică a dovezii externe găsite – pasul 4 al MBD.

Evaluarea puterii statistice. Există o serie de motive pentru care evaluarea puterii statistice pentru un anumit volum al eșantionului este importantă. Dacă circumstanțele studiului limitează volumul eșantionului, atunci sunt necesare date despre puterea statistică a studiului dat. De asemenea, cercetătorii pot calcula puterea statistică în timpul evaluării rezultatelor raportate de alții. Conceptul de putere statistică nu poate fi aplicat pentru studiile descriptive, deoarece aceste studii nu sunt comparabile (adică nu este implicată testarea ipotezei).

Expunerea. Caracteristică importantă. Variabilă – factor de risc. Variabilă predictoare. Variabilă independentă. Posibil factor causal.

Factorul de confuzie. Este un factor asociat factorului de risc presupus și legat causal de efectul (boala) studiat. El determină apariția bolii, dar nu este vizibil în studiu și contribuie la atribuirea falsă a cauzalității bolii factorului de risc presupus care este studiat. De exemplu, într-un studiu asupra prevalenței infecției cu HIV la consumatorii de droguri din Bronx, s-a descoperit că prevalența infecției este de patru ori mai ridicată la negri față de albi, de unde falsa concluzie că negrii sunt mai susceptibili la infecție; de fapt adevăratul factor causal al prevalenței mai ridicate la negri nu este rasa, ci statutul socioeconomic mai scăzut, care îi făcea să consume un anumit tip de drog (cocaină, cu o durată de acțiune mai scurtă și, deci, necesitând mai multe injecții, față de heroina utilizată de albi). Pentru a evidenția acest lucru, se face analiza stratificată, în funcție de factorul de confuzie suspectat. Astfel, în exemplul de mai sus se măsoară separat prevalența infecției cu HIV la consumatorii de cocaină și la cei de heroină, și se poate observa că, luate pe fiecare drog în parte, prevalențele nu mai diferă în funcție de rasă. Dacă s-ar fi menținut diferența dintre prevalențele infecției

între negri și albi, ar fi însemnat că rasa este un factor de risc independent de tipul de drog consumat pentru infecția cu HIV sau că mai există un alt factor de confuzie înafara tipului de drog, la care nu ne-am gândit.

O altă metodă de evaluare a factorilor de risc, adevărați sau falși, este analiza multivariată, metodă statistică în care se face o analiză concomitentă a mai multor factori de risc (variabile independente, în exemplul nostru rasa, tipul de drog, vârsta, statutul socioeconomic, sexul și orice altceva vrem să studiem ca factor de risc), apropo de influența lor asupra efectului de studiat (variabila dependentă, în exemplul nostru infecția cu HIV). Analiza multivariată este preferabilă analizei stratificate când există mai mulți factori de confuzie.

Factorul de confuzie este un factor cauzal veritabil, a cărui ignorare într-un studiu determină atribuirea eronată a responsabilității cauzării unei boli unui alt factor măsurat în studiu și care este statistic, dar nu și biologic asociat apariției bolii.

Factorul de protecție. Orice factor care prin prezența sa asigură o stare de sănătate mai bună unei populații.

Factorul de risc. Orice condiție care poate să fie descrisă și dovedită că se asociază unei frecvențe crescute a bolii. Anumită caracteristică endogenă (vârstă, sex, ereditate, colesterolemie etc.) sau exogenă (mediu, profesie, fumat etc.), ce determină creșterea probabilității de apariție a unui eveniment (afecțiune).

Factorul modificator de efect. Este un factor care modifică relația dintre un factor realmente cauzal și boala care rezultă; el se află pe drumul dintre factorul de risc (cauză) și efect. Există o interacțiune dintre factorul modificator de efect și cel cauzal, putând fi mai multe posibilități:

- factorul modificator, izolat, nu joacă niciun rol patogen, dar accentuează rolul factorului cauzal atunci când factorul modificator și cel cauzal sunt prezenți simultan: virusul hepatitic D singur este inofensiv, însă în asociere cu virusul hepatitei B determină o hepatită foarte gravă;
- factorul modificator, izolat, nu joacă niciun rol patogen, dar atenuează rolul factorului cauzal atunci când factorul modificator și cel cauzal sunt prezenți simultan: gena drepanocitozei nu are niciun rol în malarie, dar prezența ei în stare heterozigotă diminuează severitatea bolii prin scăderea capacității parazitului de a locui în eritrocite;
- factorul modificator joacă un rol în geneza maladiei, dar prezența sa asociată factorului cauzal nu rezultă în adiția efectelor celor doi, ci în

multiplicarea lor, adică cei doi factori sunt sinergici: fumatul și hipertensiunea sunt doi factori de risc bine cunoscuți în bolile cardiovasculare; asocierea lor determină un risc mai mare decât suma riscurilor fiecărui factor în parte.

Forța asocierii (redată prin rapoarte – risc relativ, reducerea relativă a riscului) reprezintă un argument cu privire la etiologie.

Funcția atribuibilă (% de risc atribuibil). Prezintă efectul unui factor în grupul expus. Arată ce proporția a bolii în grupul expuși se datorează expunerii?

$$FA (RA\%) = [(RP-1) / RP] \times 100 \%$$

Evaluarea rezultatelor		
RP	RA%	Rezultat
<1	<0	Factor de protecție
>1	>0	Factor de risc
=1	=0	Factor indiferent

Fracțiunea atribuibilă la expuși exprimă câte % din efectul nedorit prezent la expuși poate fi explicat prin expunerea stabilită. Formula de calcul: $FA_e = [(P_1 - P_0) / P_1] \times 100$.

F-test. Un test statistic al ipotezei că varianțele a două sau mai multe populații sunt identice. Se aplică variabilelor continue cu distribuție normală. Este un test t aplicat mai multor grupuri concomitent.

Funcția indicatorului de analiză. Între valori dependente: fiecare parte și întreg, fiecare factor și rezultat. Între valori independente.

Funcția indicatorului de comparare. Cunoașterea modificărilor intervenite ca nivel de dezvoltare sau structură. Se face prin diferență sau sub formă de raport.

Funcția indicatorului de estimare. Măsoară tendința de dezvoltare a fenomenului: în același timp, dar diferite spații și instituții medicale – diferit timp, dar în aceleași condiții de spațiu și instituții medicale.

Funcția indicatorului de măsurare. Măsurarea se face prin observarea directă la nivelul fiecărei unități în structura organizațională (pe orizontală) sau a sistemului (pe verticală). Se obțin în valori absolute.

Funcția indicatorului de sinteză. Este specificată fenomenelor care se manifestă diferit de la o unitate la alta (înălțimea, masa corpului). Metode de analiză variațională. Valori medii.

Funcțiile indicatorilor statistici: funcția de măsurare, funcția de comparare, funcția de analiză, funcția de sinteză, funcția de estimare, funcția de verificare a ipotezelor și de testare a semnificației unor indicatori statistici calculați.

Ghidurile clinice (*clinical practice guidelines*). Afirmatii elaborate conform unei metodologii speciale, pentru a ajuta medicul și pacientul în luarea unei decizii raționale, potrivite unor circumstanțe clinice specifice.

Gottfried Achenwall (1719-1772). Părintele statisticii. A introdus pentru prima dată denumirea de statistică (din latină „status” – situație, poziție, stare și din italiană „stato” – stat).

Herman Conring (1606-1681). Fondatorul școlii descriptive. Primul curs de statistică (a.1660).

Impactul expunerii (redat prin diferențe – risc atribuibil) este un argument privind latura de sănătate publică a asocierii respective.

Incidența este fenomenul de masă al apariției cazurilor noi de boală într-o populație definită, în perioada de observare (frecvent 1 an). Rata de incidență se referă la identificarea cazurilor noi de boală. Măsurarea incidenței furnizează probabilitatea sau riscul de apariție a bolii în populația expusă la risc. Incidența cu nivel mare indică un risc crescut al bolii în populația aflată la risc. Incidența permite estimarea vitezei de propagare a bolii într-o populație.

Indexul Medicus poate fi la fel util, atunci când este important de a cerceta articolele publicate înainte de 1966, anul în care erau stabilite Medline și alte baze de date electronice. Catalog al Bibliotecii Naționale Medicale (NLM) a Statelor Unite și un index periodic al literaturii medicale. Este disponibil sub formă tipărită sau electronică sub formă de **MEDLINE**.

Indicatorul statistic. Obținut ca rezultat al procesului cercetării statistice. Are un conținut real. Obiectiv determinat. O formulă proprie de calcul. O formă specifică de exprimare.

Indicatorii derivați. Exprimă relații cantitative și calitative dintre:

- diferite caracteristici statistice;
- diferite părți ale unei colectivități;
- fenomene ce se găsesc într-un anumit grad de interdependență.

Indicatorii derivați prezintă:

- valorile care se formează în aceeași perioadă de timp sau în dinamică;
- gradul și forma de variație a caracteristicilor;
- legăturile de interdependență dintre fenomene;
- tendința obiectivă de manifestare.
- rolul diferitor factori la formarea și modificarea mărimii unui fenomen

Indicatorii derivați sunt extrem de numeroși. Cu metodologii variate de calcul sub formă de: mărimi relative, mărimi medii, indici, indicatori ai variației, indicatori ce caracterizează corelația etc.

Indicatori primari. Exprimă direct mărimea reală de dezvoltare a caracteristicii cercetate. Rezultă în urma observării și centralizării statistice (pe grupe și pe total). Se exprimă în unități de măsură specifice caracteristicii observate (kg, cm, cazuri de îmbolnăviri etc.). Descrierea cantitativă a fenomenului. Nu permite apreciere calitativă asupra obiectului cercetării. Este punctul de plecare al întregii analize statistice.

Indicatorii statistici – după formă: valori absolute, valori relative și valori medii.

Indicatorii statistici derivați – obținuți prin aplicarea unui model de calcul.

Indicatorii statistici primari – obținuți în procesul de culegere a datelor.

Indicatorul statistic. Este expresia numerică a unor fenomene, procese, activități sau categorii economice și sociale, definite în timp, spațiu și structură organizatorică.

Indicii statistici. Reprezintă o categorie distinctă a indicatorilor statistici. Au căpătat o largă aplicabilitate în toate domeniile activității economice și sociale. Reflectă schimbările care au loc, rolul și influența diferitor factori asupra fenomenelor cercetate.

Integrarea dovezilor externe în dovezile interne – pasul 5 al MBD. Trebuie să decideți dacă dovada externă va modifica sau nu dovada internă.

Intervalul de încredere (II).

$$II = RR/RP^{(1 \pm z/x)}$$

Etapa I

$$\chi^2 = \frac{(t-1) [(a \times d) - (b \times c)]^2}{n_1 \times n_0 \times m_1 \times m_0}$$

Etapa II. Pentru 95% de veridicitate $z = 1,96$

Etapa III

$$II_{\text{lim. sup.}} = RR/RP^{(1 + z/x)}$$

$$II_{\text{lim. inf.}} = RR/RP^{(1 - z/x)}$$

Intervalul de încredere (II)

II – cuantifică precizia măsurării.

II – arată variațiile posibile ale rezultatelor obținute între anumite limite (limite de încredere), între care se plasează 95% din cazuri.

II – arată în ce limite rezultatele obținute pentru grupul experimental pot fi extrapolate asupra populației.

II – combină în esență atât rezultatele statistice cât și cele clinice.

Ipoteza nulă. Pentru a face inferențe, cercetătorii folosesc principiile testării ipotezei. Orice studiu încearcă să demonstreze sau să respingă o ipoteză sau o presupunere cercetată despre expunerile la potențiali factorii de risc sau despre eficacitatea diferitor metode de tratament. Pentru a verifica ipoteza, cercetătorul admite că nu există nicio diferență între expunerile la factorii de risc sau metodele de tratament. Această presupunere este numită ipoteza nulă. Exemple de exprimări ale ipotezei nule pentru diferite tipuri de studii:

- Studiu clinic randomizat: Noul tratament are aceeași eficacitate ca și cel de control.
- Studiu de cohortă: Proporția indivizilor expuși la care pare rezultatul studiat este egală cu proporția indivizilor neexpuși la care pare rezultatul studiat.
- Studiu caz-control: Proporția cazurilor expuse la factorul potențial de risc studiat este egală cu proporția persoanelor de control expuse.

Ipoteza nulă. În statistică, ipoteza că o **variabilă** (de ex., dacă un participant la un studiu terapeutic a primit sau nu tratamentul de evaluat) nu este asociată cu o altă variabilă (de ex., dacă participantul la studiu a murit sau nu)

sau că distribuțiile a două sau mai multe populații nu diferă una de cealaltă. În termeni mai simpli, ipoteza nulă afirmă că rezultatele observate într-un studiu nu diferă de ceea ce s-ar putea întâmpla ca rezultat al întâmplării (este ca un fel de reducere la absurd din matematică). Demonstrarea faptului că un tratament e mai bun decât altul sau că prezența unui factor determină un risc crescut de a avea boală, deci că asocierea statistică dintre tratament și evoluția mai bună sau dintre factorul de risc și boală nu sunt întâmplătoare, se face prin respingerea ipotezei nule.

John Ground (1629-1674) – fondatorul biostatisticii.

John Snow – fondatorul epidemiologiei aplicative. Caracteristicile ei sunt: practică, orientată către acțiune, furnizează date pentru luarea deciziei, concentrată pe prevenție și intervenție.

Kaplan-Meier, curbă. Metodă statistică de estimare a datelor de supraviețuire. Expresia grafică a acestei estimări, curba Kaplan-Meier, constă dintr-o secvență de linii verticale și orizontale, denumită „funcție în trepte”, care începe la valoarea supraviețuirii în funcție de timp $S(t) = 100\%$ la $t=0$ și apoi scade în trepte, la fiecare deces observat. Datelor de supraviețuire le sunt specifice frecvențele mai mari ale treptelor la începutul perioadei de urmărire. La fel de tipice sunt treptele mai înalte spre sfârșitul perioadei. Fiind estimări, curbele pot fi subiect de erori statistice. Variabilitatea în estimările Kaplan-Meier tinde să fie mai mare cu trecerea timpului, deoarece rămân din ce în ce mai puțini subiecți în observație (în viață).

O altă caracteristică a curbelor Kaplan-Meier este aceea că nu scad întotdeauna până la zero, fiindcă rămân de obicei și subiecți cenzurați (censored), adică subiecți care supraviețuiesc mai mult decât durata studiului. Acest fenomen reflectă faptul că nu există o urmărire suficientă pentru a descrie complet experiența de supraviețuire a populației. Astfel, pentru grupul care primesc 6-mercaptopurină datele nu dau informații cu privire la perioade de remisiune mai lungi de 35 de luni și astfel curbele Kaplan-Meier nu trec de acest punct.

Pentru analiza statistică a curbelor de supraviețuire se folosesc log rank test (pentru analiza univariată) la modelul lui **Cox** (pentru analiza multivariată).

Kappa (k), scor. Exprimă matematic nivelul acordului nedatorat întâmplării dintre doi observatori care examinează o ECG, o radiografie, un examen histopatologic, un pacient etc., ținând cont de faptul că în evaluarea semnelor

clinice și în interpretarea testelor diagnostice există un grad de subiectivitate. Se pare că doi clinicieni competenți ajung rareori la un acord nedatorat întâmplării în mai mult de două cazuri din trei pentru orice aspect al examenului fizic sau interpretare a unui test diagnostic.

Legea cifrelor mari (teorema lui P. Cebășev) are două aplicații importante pentru determinarea totalităților selective:

1. Pe măsura majorării numărului de observații rezultatele cercetării obținute pe baza totalității selective tind să reproducă datele totalității integrale.
2. La atingerea unui anumit număr de observații în totalitatea selectivă rezultatele cercetării vor fi maximal apropiate de cele posibile pe baza totalității integrale.

Lista de control a elementelor care trebuie luate în considerare în cazul asocierii epidemiologice: rolul posibil al întâmplării, examinarea rolului altor variabile explicative decât cea fixată, posibilitatea unor asocieri false, prezența asocierii în mai multe straturi ale colectivității și ipoteza trebuie să fie plauzibile.

Mărimile relative. Sunt rezultatul comparării sub formă de raport a doi indicatori statistici care se exprimă printr-un singur număr.

Mărimile relative de coordonare (raport). Raporturile permit compararea unei populații cu alta (B:F, urban:rural).

Mărimile relative de intensitate (rata). Ratele ne arată cât de repede evenimentele (nașteri, îmbolnăviri, decese) apar în populație. Este o formă specială a Proporției, care include specificare în timp. Numărătorul este numărul de persoane „supuse riscului” într-o anumită perioadă de timp. Este folosită pentru a exprima frecvența cu care are loc un eveniment într-o populație definită. Sinonime: nivel, frecvență, răspândire și indice intensiv.

Mărimile relative de structură (proporția). Proporțiile ne arată, de exemplu, ce fracțiune a populației este afectată. Coeficientul a 2 numere. Numărătorul ESTE INCLUS în numitor. Proporția întotdeauna deviază între 0 și 1 sau între 0 și 100%. Sinonime: cotă, pondere, structură, o parte din întreg și indice extensiv.

Măsurarea efectului (bolii) se face identic la expuși și la neexpuși (procedurile de identificare a bolii trebuie să fie identice).

Măsurarea expunerii se face cu ajutorul chestionarelor, măsurătorilor clinice și paraclinice, datelor din fișele de observație și a registrelor medicale.

Media ponderată

$$\bar{X}_{ap} = \frac{\sum xf}{\sum f(n)}$$

unde:

$\sum xf$ – suma produselor variantelor și frecvențelor;

$\sum f(n)$ – numărul de observații.

Proporția:

$$\frac{X \times 100}{Y + X}$$

unde:

X – o parte din fenomen;

Y + X – fenomen întreg.

Veridicitatea indicatorilor a fost determinată prin calcularea erorilor standard.

Medicina bazată pe dovezi. Nu este o știință nouă. Este o direcție nouă în tehnologia de culegere, analiză și interpretarea informației științifice. Este strâns legată cu farmacologia clinică. Nu este limitată cu efectuarea analizei SCR. Principiile ei sunt utile în orice domeniu al medicinei.

Este utilizarea conștientă, judicioasă și explicită a celor mai bune dovezi actuale despre îngrijirea pacientului individual. A practica medicina bazată pe dovezi înseamnă a integra experiența clinică individuală cu cea mai bună experiență clinică externă disponibilă din cercetarea sistematică.

Prin experiență clinică individuală se înțelege priceperea și judecata obținută de clinician prin practica zilnică la patul bolnavului.

Prin cele mai bune dovezi clinice externe se înțelege cercetarea clinică relevantă, deseori din științele medicale de bază, dar îndeosebi din cercetarea clinică centrată pe pacient și privind acuratețea și precizia testelor diagnostice (inclusiv examenul clinic), puterea markerilor prognostici și eficacitatea și siguranța regimurilor preventive, terapeutice și de reabilitare. Dovezile clinice externe invalidează testele diagnostice și tratamentele acceptate anterior, înlocuindu-le cu altele noi, mai puternice, mai sigure și cu o acuratețe mai mare.

„Nu toți clinicienii trebuie să evalueze dovezile de la zero, dar toți trebuie să posede unele deprinderi” (G. Guyatt et al. *BMJ* 2000;320:954-955).

Medicina bazată pe dovezi: limitările.

- MBD este menită să soluționeze doar probleme terapeutice sau cel puțin acesta este domeniul cel mai răspândit.
- MBD nu poate substitui experiența clinică individuală atunci când este vorba de a emite o ipoteză de diagnostic. Produsele MBD sunt elaborate în special în engleză, ceea ce limitează accesul la date de ultimă oră.
- Unele instrumente (ex. Cochrane Library) au cost înalt.
- MBD nu se referă niciodată la un pacient, ea se referă la mii de pacienți.
- Nu este programată spre tratamentul individual al bolnavului.
- Necesită timp pentru a fi învățată și practică.

Medicina bazată pe dovezi: avantajele pentru medicul practician.

- Permite înțelegerea metodologiei procesului de cercetare științifică.
- Familiarizează medicul cu metode de cercetare.
- Dezvoltă gândirea critică.
- Permite medicului să-și identifice „golurile” din pregătirea medicală.

Medicina bazată pe dovezi: avantajele pentru pacient.

- Comunicarea mai bună dintre medic și pacient.
- Compliantă mai bună a pacienților.
- Satisfacție mai bună a pacienților.

Medicina bazată pe dovezi: nivele de evidență.

Ia – metaanaliza revizurilor sistematice a studiilor clinice randomizate.

Ib – cel puțin un studiu clinic randomizat.

Iia – cel puțin un studiu controlat fără randomizare cu metodologie riguroasă.

Iib – cel puțin un studiu experimental cu metodologie riguroasă.

III – studii descriptive cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

IV – raporturile comitetelor de experți sau opiniile și/sau experiența clinică a autorităților în domeniu.

Medicina bazată pe dovezi: grade de recomandare

- A – în baza a cel puțin un studiu randomizat ca parte componentă a unui șir de date de literatură consistente adresate unei probleme specifice (dovezi nivel Ia, Ib).

- B – în baza studiilor non-randomizate efectuate după o metodologie riguroasă (dovezi nivel IIa, IIb, III).
- C – în baza raporturilor comitetelor de experți sau opiniilor și/sau experienței clinice a autorităților în domeniu, atunci când lipsesc studii de calitate (nivel IV).

Medicina bazată pe dovezi: definiția. „... utilizare conștiințioasă, exactă și judicioasă a celei mai bune dovezi curente pentru luarea deciziilor despre îngrijirea individuală a fiecărui pacient ... prevede integrarea experienței clinice individuale cu cea mai bună dovadă clinică accesibilă” (David Sackett, BMJ 1996;312:70-71).

Medicina bazată pe dovezi: scopuri. Soluționarea problemei de sănătate **cuoscând** câteva soluții posibile. MBD este utilă pentru **selectare celei mai bune** dintre soluțiile **existente. Trebuie să ne determinăm ce vrem.**

Cea mai bună soluție medicală, economică sau politică.

Ce strategie, tactică vreți să utilizați pentru a avea plăcerea de a găsi cea mai bună soluție.

Medline. Bază de date electronice a National Library of Medicine, USA (Librăria Națională Medicală SUA); este un punct de plecare excelent, nefiind unica sursă de informație. Medline indexează aproximativ 4100 de reviste, datând din 1966 până în prezent.

O bază de date electronică produsă de United States National Library of Medicine și care indexează milioane de articole din aproximativ 3.700 de reviste selectate. Este disponibilă prin intermediul majorității librăriilor medicale din Europa de Vest și America de Nord, și poate fi accesată și pe CD-ROM, Internet și alte mijloace. Acoperă perioada din 1966 până în prezent.

Metaanaliza reprezintă sinteza matematică a rezultatelor a două sau mai multe studii primare, care are ca scop creșterea preciziei rezultatelor. Fiind „un studiu al studiilor” (adică o analiza a studiilor), aceasta ajută la cercetarea și identificarea cauzelor heterogenității între studii.

O sinteză statistică a rezultatelor numerice ale mai multor studii, care au tratat aceeași problemă.

Metaanaliza este un tip de studii particulare, care lucrează cu studii precedente: cercetătorul nu a colectat datele utile studiului el însuși, nu a fost în contact direct cu subiecții testați (sau cu foile lor de observație), ci a colectat

studiile ale căror date sunt susceptibile de a fi combinate. Această metodă, apărută în anii '68 și folosită din ce în ce mai mult, constituie un mijloc de a depăși dificultățile logistice insurmontabile atunci când este necesar un număr foarte mare de subiecți pentru a pune în evidență un efect.

În metaanaliza calitativă se acordă o importanță diferită diverselor studii, în funcție de calitatea lor metodologică. Metaanaliza cantitativă este un rezumat cantitativ al diferitelor studii, astfel încât se creează un singur studiu, mare, cu putere statistică mai mare.

De exemplu, dacă avem 5 studii terapeutice, fiecare a câte 30 de pacienți, asupra efectului medicamentului în hipertensiune, două dintre acestea arată că are efect, celelalte 3 nedetectând vreunul, metaanaliza va da naștere unui singur studiu, efectuat pe 150 de pacienți, cu o putere statistică mai mare și niște intervale de încredere mai mici (deci o precizie mai mare) și care ar putea tranșa atunci când concluziile sunt discordante (în exemplul nostru, 2 studii sunt pozitive, 3 - negative). Metaanaliza necesită, mai mult decât orice tip de studiu, o cercetare bibliografică exhaustivă. Mai mult, pentru a evita eroarea sistematică de publicare, autorii metaanalizei iau legătura cu alți cercetători în domeniu, pentru a putea descoperi și folosi studii terapeutice nepublicate (de obicei studii negative). De asemenea, ei pot cere autorilor studiilor analizate datele individuale ale pacienților. Deoarece studiile înglobate în analiză sunt de multe ori diferite (prin calitate metodologică, prin criterii de includere sau excludere a pacienților, prin doza utilizată etc) este necesară utilizarea unor metode statistice complicate de ajustare, și în orice studiu, cu cât utilizăm metode statistice mai complicate și ajustăm mai mult, cu atât rezultatele devin mai discutabile. Unii sunt de părere că viitorul este al metaanalizei, care eventual va îngloba rezultatele unei mulțimi de microstudii terapeutice. Deși ca nivel al dovezii metaanaliza se află în vârf, nimic nu poate concura cu un studiu terapeutic de o calitate metodologică ireproșabilă și având un număr suficient de pacienți care să confere o bună putere statistică.

Metaanaliza de tip I. Ajută la rezolvarea controverselor medicale cauzate de diferențele între studii. Fiind o alternativă necostisitoare pentru studiile randomizate voluminoase, poate „modifica” politica de sănătate.

Metaanaliza de tip II. Este utilă pentru proiectarea studiilor pe viitor prin identificarea sistematică a pacienților cu rezultate importante și caracteristici ale studiilor în baza materialelor precedente.

Metoda de chestionare utilizează informația prin intermediul unor anchete, anterior pregătite, care includ întrebări speciale, la care respondenții trebuie să dea răspuns. Această metodă se folosește în studiile sociologice, dar poate fi aplicată și în orice studiu statistic sanitar în îmbinare cu alte metode de culegere a informației. Este foarte important ca întrebările incluse în anchetă să fie formulate clar și concret, în caz contrar respondenții nu vor ști ce să răspundă la ele. Totodată, ancheta trebuie să fie anonimă, adică să nu cerem de la respondenți să ne comunice numele, adresa domiciliului ș.a., deoarece aceasta poate să-l facă pe cel anchetat să nu răspundă în genere la nicio întrebare.

Metoda economică precizează starea de sănătate publică, determinată de prezența surselor bănești, materiale, economice etc. Această metodă se folosește la aprecierea eficacității activității serviciilor pentru sănătatea populației (din punct de vedere social și economic) în cadrul medicinei de stat, prin asigurare, precum și celei private.

Metoda economico-matematică prezintă o varietate a metodei economice, când se utilizează în combinație cu o serie de metode matematice ce ne permit să optimizăm acțiunile sanitare, ale rețelei sanitare legate de probleme de sănătate a populației cu analiza de sistem, de prognozare etc.

Metoda epidemiologică sintetizează cele evidențiate prin metoda observației și prezintă un studiu corelativ al fenomenelor din cadrul sănătății publice cu factorii (cunoscuți sau presupuși) de risc. Această metodă, ca și cea precedentă, folosește pe larg o serie de metode matematice pentru a găsi legitatea schimbărilor variabile, dinamice, structurii fenomenelor studiate în legătură cu factorii ce le determină (valorile medii, dispersia, corelația, regresia etc.).

Metoda epidemiologică constă în:

- Definirea cazurilor sau fenomenelor de sănătate
- Înregistrarea și descrierea lor în funcție de timp, loc și persoana
- Determinarea populației la risc
- Calcularea și compararea unor indicatori specifici
- Deducția interrelațiilor dintre evenimentele de sănătate, factorii cauzali și factorii de gazda și de mediu
- Propunerea măsurilor de control
- Evaluarea programului de control

Metoda experimentală urmărește scopul de a elabora și aproba noi forme și metode de organizare a muncii, a asistenței medicale, aplicarea în practică a experienței înaintate, verificarea reciprocă a diferitor proiecte, ipoteze, a noilor metode de diagnosticare și tratament etc. Specificul acestei metode constă în aceea că cercetătorul singur își „creează” obiectul și metoda de cercetare, reproducând astfel fenomenele sau aspectele ce-l interesează în condiții de laborator, iar mai apoi analizând totul în detaliu conform scopului stabilit.

Metoda extragerii informației dintr-un formular statistic (indirectă) reprezintă fișa medicală a bolnavului de staționar, fișa medicală a bolnavului de ambulator, tichetul statistic de evidență a diagnosticului definitiv (precizat), epicriză, raport statistic privind numărul de maladii înregistrate la bolnavii domiciliați în teritoriul de deservire a instituției curative etc. Când se efectuează acest lucru, se ține cont de programul de culegere a informației, unde trebuia să fie indicat concret, care este unitatea de evidență, semnele ei atributive și cantitative. Datele privind aceste semne se extrag din documentele enumerate mai sus și se notează într-un registru special sau în mai multe fișe, pe fiecare semn aparte. Această metodă se folosește des în studiile statistice și poate fi utilizată de însuși cercetătorul sau de persoane special instruite. În acest caz apare necesitatea unui control logic al materialului cules.

Metoda istorică. Este un fapt dovedit că gradul de dezvoltare a societății, orânduirea socială în trecut și în prezent determină nivelul de trai al populației, calitatea vieții, deci și sănătatea ei. Aici mai des se folosește metoda comparării aceluiași fenomen raportat la diferitele categorii de populație (diferențiate după semne – sex, grupuri sociale, vârstă, ocupații etc.), teritorii (continente, țări, regiuni, localități) studiate acum și în trecut.

Metoda lui Bayes. Metodă matematică de estimare a existenței unei boli în funcție de **prevalența** bolii, de **sensibilitatea** și de **specificitatea** testului diagnostic.

În cele mai multe circumstanțe, informația clinică nu stabilește diagnosticul cu certitudine; de fapt, fiecare constatare permite medicului să revizuiască probabilitatea unor alternative diagnostice diferite. În acest proces secvențial, iterativ, sunt definite trei seturi de probabilități: (1) probabilitatea diagnosticelor *înainte* de prezența unei constatări (de ex., rezultatul unui test) (probabilitate anterioară) (de ex., **probabilitate pretest**); (2) probabilitatea ca o anumită constatare să fie prezentă la fiecare afecțiune diagnosticată (probabilitatea

condițională) (**sensibilitatea**, în cazul testelor diagnostice); (3) probabilitatea diagnosticului *după* ce este relevată prezența unei anumite constatări (probabilitate posterioară sau revizuită) (**probabilitatea posttest**, în cazul testelor diagnostice). Termenii „anterior” și „posterior” sunt definiți în raport cu o anumită constatare diagnostică. În procesul diagnostic secvențial, probabilitatea posterioară a unei constatări devine probabilitatea anterioară pentru următoarea. Astfel, implicațiile diagnostice ale rezultatelor unui anumit test variază de la pacient la pacient, depinzând de prezența altor constatări.

O combinație matematică a probabilităților anterioară și condițională, o produce pe cea posterioară, relația dintre cele trei fiind regula lui Bayes.

De exemplu, pentru calculul probabilității posttest a unei boli, atunci când testul este pozitiv (**VPP = valoarea predictivă pozitivă** a unui test), se poate folosi și regula lui Bayes, cu formula:

$$P(a/b) = \frac{P(b/a)P(a)}{P(b/a)P(a) + P(b/a)P(\bar{a})}$$

în care $P(a/b)$ este probabilitatea A atunci când B, $P(b/a)$ este probabilitatea B atunci când A, $P(a)$ este probabilitatea A, $P(b/a)$ este probabilitatea B atunci când nonA, iar $P(\bar{a})$ este probabilitatea nonA, sau în termenii testelor diagnostice:

$$VPP = P(d+/t+) = \frac{P(t+/d+)P(d+)}{P(t+/d+)P(d+) + P(t+/d-)P(d-)}$$

în care:

$P(d+/t+)$ este probabilitatea ca boala să fie prezentă atunci când testul este pozitiv = **VPP = valoarea predictivă pozitivă = probabilitatea posttest pozitiv** a bolii;

$P(d+)$ este probabilitatea ca boala să fie prezentă = **probabilitatea pretest = prevalența** = proporția indivizilor dintr-o populație care au boala;

$P(t+/d+)$ este probabilitatea ca testul să fie pozitiv atunci când boala este prezentă = **sensibilitatea** testului;

$P(t+/d-)$ este probabilitatea ca testul să fie pozitiv atunci când boala este absentă = **(1-specificitatea)** = proporția fals pozitivilor (false positive rate);

Metoda observației constă în urmărirea desfășurării unor fenomene pentru a le putea analiza în dinamică, sau prin compararea lor, ca apoi să se realizeze sinteza caracteristicilor lor esențiale.

Metoda observației (directă) se utilizează, de obicei, în clinică, când medicul, după ce precizează anamneza bolnavului, face studiul obiectiv și investigațiile de laborator ale pacientului, înregistrează în fișă aceste date. Analog se procedează și în policlinică, și la deservirea chemărilor la domiciliu. Dacă cercetătorul statistic vrea să folosească această metodă, el trebuie să fie prezent alături de medic și să înregistreze datele de care are nevoie. Sunt cazuri când pe cercetător îl interesează nu numai date legate de boală, dar și probleme de ordin personal și social, ca urmare înregistrarea directă poate fi făcută sub formă de anchetă. În acest caz cercetătorul trebuie să beneficieze încrederea respondentului.

Metoda statistică este constituită din „totalitatea operațiilor, tehnicilor, procedeele și metodelor de investigare statistică a fenomenelor ce aparțin unor procese de tip stocastic”.

Metodele adecvate de randomizare:

- Scheme centralizate de randomizare
- Scheme randomizate controlate de o farmacie
- Containere numerotate sau codate
- Scheme computerizate
- Plicuri numerotate

Metodele de colectare a datelor pot fi divizate în două grupe mari: directă și indirectă. La metoda **directă** se referă: metoda observației, chestionare, interviu și monitorizare. Metoda **indirectă** reprezintă extragerea datelor din documentația medicală.

Metodele de colectare a datelor:

- Interviul personal
- Interviul prin telefon
- Chestionare
- Formulare statistice
- Folosirea datelor din alte studii (reducerea timpului)

Metodele de selectare a totalității selective: cercetarea prin sondaj, cercetarea monografică și cercetarea selectivă (aleatorie, mecanică și tipică).

Metoda de selecție aleatorie pentru SCR se realizează cu ajutorul „Tabelului cu numere aleatorii” (Peto, 1976).

Metodele de selecție „orb” pentru SCR. Deosebim SCR simplu „orb”, dublu „orb” și triplu „orb”.

Metodele de selecție pentru SCR: selecția aleatorie și selecția prin metoda „orb”.

Metodologia statistică. Ansamblul metodelor și procedeele de culegere, prelucrare și analiză a datelor primare.

Metodologia studiului (*eng. study desing*) determină protocolul de selecție a persoanelor pentru studiu și metoda de culegere a datelor. Metodologia constituie diferența principală dintre epidemiologia descriptivă și analitică. Epidemiologia analitică implică selectarea și compararea a două sau mai multe grupuri de persoane în funcție de expunere sau de boală pentru a determina asocierea dintre expunere și boală. Cu toate că epidemiologia descriptivă nu selectează, de obicei, persoanele pe baza de expunere sau boală, studiile descriptivă pot împărți participanții în subgrupuri pentru comparare.

Modelul aditiv. Un model în care efectul combinat al mai multor factori reprezintă suma efectelor produse de fiecare dintre ei. De exemplu, dacă unul dintre factori multiplică riscul cu a , iar al doilea cu b , efectul combinat al celor doi factori este $a+b$.

Modelul logistic. Un model statistic al riscului unui individ (probabilitatea de boală sau de apariție a unui alt efect) funcție de un factor de risc sau o intervenție. Acest model are caracteristici statistice atractive și este folosit pe larg pentru variabilele dependente dihotomice.

Model multiplicativ. Un model în care efectul combinat a doi sau mai mulți factori este produsul efectelor lor. De exemplu, dacă un factor multiplică riscul cu a iar un al doilea factor îl multiplică cu b , efectul combinat al celor doi factori este $a \times b$.

Modificarea efectului. Modificarea efectului ia în considerare modul în care prezența unui factor suplimentar de risc schimbă magnitudinea asocierii dintre o expunere anumită și un rezultat de sănătate. Modificarea efectului se apreciază prin compararea magnitudinii a două sau mai multe estimări ale efectului, specifice pentru un anumit strat (ex.: riscurile relative pentru 2 grupe de vârstă). Modificarea efectului există atunci când aceste estimări sunt „substanțial” diferite una de alta. Adică factorul de risc suplimentar modifică efectul expunerii asupra rezultatului.

Monografia. În mod aprofundat se studiază o unitate (medicală) cu privire la activitatea ei sau în direcția rezultatelor obținute.

Morbiditatea este fenomenul de masă al îmbolnăvirilor apărute într-o populație definită, într-o anumită perioadă de timp (în general 1 an).

Morbiditatea diagnosticată cuprinde cazurile care pot fi diagnosticate prin tehnicile existente în perioada de referință.

Morbiditatea diagnosticabilă se referă la cazurile existente în comunitate, dar pentru care tehnicile cunoscute nu permit stabilirea diagnosticului (SIDA a devenit cunoscută după descoperirea tehnicilor de diagnostic).

Morbiditatea reală. Include teoretic toate cazurile de îmbolnăvire existente în comunitate; tendința este de a cunoaște cât mai exact ponderea acestui tip de morbiditate.

Morbiditatea resimțită. Se referă la îmbolnăvirile percepute de populație.

Morbiditatea: scopul analizei este de a cunoaște cât mai complet frecvența bolii în populație și tendințele de evoluție ale acesteia. În analiza morbidității se va determina frecvența factorilor de risc în populația susceptibilă de a face o anumită boală, ori de câte ori este posibil.

Mortalitatea infantilă. Este fenomenul demografic al apariției deceselor înainte de împlinirii vârstei de un an în populația născuților vii, într-o perioadă de timp și într-un teritoriu.

Mortalitatea maternă. Este fenomenul demografic al deceselor materne produse din cauza complicațiilor sarcinii, nașterii și leuziei (42 de zile de la terminarea acesteia) raportat la 100 000 de născuți vii.

Mortalitatea primei copilării (1-4 ani 11 luni 29 de zile). Decelele 1-4 ani 11 luni 29 de zile sunt înregistrate de către indicatorul demografic numit „mortalitatea primei copilării”.

Mortalitatea sub 5 ani (4 ani 11 luni 29 de zile)

Mortinatalitatea. Este rata născuților morți raportată la totalul de născuți vii și născuți morți într-o perioadă de timp și într-un teritoriu.

Nivelul de încredere. Probabilitatea de a accepta ipoteza nulă atunci când ea este adevărată se numește nivelul de încredere ($1 - \alpha$) al testului (eng. *confidence level*). Nivelul de încredere este probabilitatea de a nu găsi nicio diferență între nivelul de expunere sau metodele de tratament atunci când această diferență nu există.

Nivelul dovezii. Ierarhia tradițională pune diferite tipuri de studii în următoarea ordine:

1. **Recenzii sistematice și metaanalize.**
2. **Studii clinice randomizate** cu rezultate definitive (adică rezultate cu interval de încredere care nu include pragul sub care efectul nu mai este semnificativ clinic).
3. **Studii clinice randomizate** fără rezultate definitive (o estimare punctuală care sugerează un efect clinic semnificativ, dar cu interval de încredere care include pragul sub care aceste efecte nu mai sunt semnificative clinic).
4. **Studii de cohortă.**
5. **Studii caz-martor.**
6. **Studii transversale.**
7. **Studii de caz.**

Vârful ierarhiei este rezervat articolelor de cercetare secundară, în care toate studiile primare asupra unui anumit subiect au fost adunate și evaluate critic conform unor criterii riguroase. Cu toate acestea, nimeni nu poate pune o metaanaliză incorectă sau un studiu clinic randomizat cu defecte metodologice deasupra unui studiu de cohortă bine făcut. În plus, multe studii importante de cercetare calitativă nu-și găsesc locul în această ierarhie a nivelelor dovezilor.

Numărul necesar de tratat (NNT). Numărul de pacienți care trebuie tratați pentru a preveni un efect negativ se calculează în baza tabelului 2x2. Este inversul diferenței riscului (reducerii riscului absolut). Formula de calcul: **$NNT=1/RAR$.**

De exemplu, să luăm studiul COPERNICUS (Packer et al.) publicat în NEJM în 2001, randomizat, controlat, privind efectul carvedilolului asupra mortalității la pacienții cu insuficiență cardiacă, efectuat asupra a 2289 de pacienți (1156 au primit carvedilol, 1133 au primit placebo) timp de 10,4 luni.

La sfârșitul perioadei de 10,4 luni, 11% dintre pacienții care primiseră carvedilol (măsura evenimentului în grupul experimental, „Experimental Event Rate” =

EER) și 19% dintre femeile care primiseră placebo (măsura evenimentului în lotul martor, „Control Event Rate” = CER) muriseră. Reducerea riscului absolut (RRA) este $19-11 = 8\%$ (decă riscul absolut de deces a fost redus de tratamentul cu carvedilol cu 8%), iar $NNT = 1/RRA = 1/8 = 15$ (adică trebuie să tratăm 15 pacienți cu insuficiență cardiacă cu doza de carvedilol din studiu, pentru 10,4 luni, pentru a salva de la moarte 1 pacient). Calculând și intervalul de încredere al **NNT**, acesta este: **95% II**: [10, 25], ceea ce înseamnă că în cadrul întregii populații de pacienți cu insuficiență cardiacă sunt 95% șanse ca **NNT** să se afle între 10 și 25.

Observarea părții principale. Pentru obținerea operativă a informațiilor despre o populație: pe grupe de vârstă, cauze de deces (BCV), locul decesului (domiciliu).

Omogenitatea. În recenziile sistematice sau metaanalize, omogenitatea se referă la gradul în care rezultatele studiilor incluse într-o recenzie sau metaanaliză sunt similare. „Omogenitatea clinică” înseamnă că, în studiile incluse într-o recenzie, participanții, intervențiile și măsurarea efectelor sunt similare sau comparabile. Studiile sunt considerate „omogene statistic” dacă rezultatele lor nu variază mai mult decât ne-am așteptat să varieze din pură întâmplare.

Orbirea. Păstrarea secretă a alocării pacientului la un grup sau altul (de ex., tratament sau martor), atât față de pacienții participanți la studiu, cât și față de investigatori (dublu orb). Aceasta este realizată, de obicei, prin administrarea, grupului de control, a unui placebo care este identic ca aspect medicației active. Atunci când sunt „orbi” numai participanții la studiu, nu și personalul care apreciază evoluția lor, studiul este simplu orb. Într-un studiu triplu orb, sunt „orbi”, pe lângă participanții la studiu și investigatorii care apreciază evoluția lor, și cercetătorii care efectuează analiza datelor. Orbirea este folosită, deoarece cunoașterea alocării poate afecta răspunsul la tratament al pacientului, comportamentul investigatorului sau evaluarea efectului. Orbirea nu este întotdeauna posibilă (de ex., la compararea tratamentului chirurgical cu cel medical). Importanța orbirii depinde de cât de obiectivă este măsurarea efectului; orbirea este mai importantă pentru efecte mai puțin obiective cum ar fi durerea sau calitatea vieții.

Perioada de spălare. Stadiul în care tratamentul este început înainte de a se începe cel de-al doilea tratament. Uneori, la începutul SCR, dacă participanții au folosit înaintea includerii în cercetare alte tratamente care sunt acum întrerupte.

În studiile terapeutice, model încrucișat, stadiul în care tratamentul este întrerupt înainte de a se începe cel de-al doilea tratament. Perioada de spălare

este de obicei necesară din cauza posibilității ca tratamentul administrat mai întâi să poată afecta efectul studiat câtva timp după întrerupere, interacționând cu al doilea tratament. Uneori există o perioadă de spălare la începutul unui studiu terapeutic, dacă participanții au folosit înaintea includerii alte tratamente care sunt acum întrerupte.

PICO – pasul 1 al MBD – Transformarea problemei clinice în întrebare din 4 componente (P – pacient, I – intervenție, C – control, O – (outcome) rezultat.

Placebo. O substanță sau procedură inactivă administrată pacientului, de obicei pentru a compara efectele sale cu cele ale unui medicament sau ale unei alte intervenții reale. Uneori este administrat pentru beneficiul psihologic al pacientului care crede că primește un tratament. Placebo-ul este utilizat în studiile clinice randomizate pentru a realiza orbirea pacienților cu privire la grupul terapeutic căruia au fost alocați. Pentru aceasta, placebo-ul trebuie să fie identic cu medicamentul activ.

„Postulatele lui R.Koch” (a. 1880).

1. Microorganism prezent la toate cazurile de boală.
2. Microorganism totdeauna patogen (nu este o apariție circumstanțială).
3. Izolarea microorganismului în cultură pură din produsul recoltat de la cazul de boală.
4. Păstrarea patogenității chiar după replicări multiple (reproductibilitatea bolii);

În anul 1937, savantul T.Rivers a prelungit aceasta listă pentru infecțiile virale:

5. Mai multe microorganisme pot provoca aceeași boală.
6. Existența de purtători asimptomatici.
7. Reproducerea experimentală a bolii printr-o experiență „controlată” (lotul martor).

În anul 1957 în urma cercetărilor, savanți R. Huebner și A.Evans au suplimentat aceasta lista încă cu cinci postulate:

8. Formarea de anticorpi (dovadă imunologică).
9. Prepararea unui vaccin (element care dovedește relația cauzală).
10. Variate microorganisme pot predomina în diferite situații epidemiologice;
11. Răspunsul variabil al gazdei în funcție de situația epidemiologică.
12. Afirmarea criteriilor de cauzalitate prin tehnologiile noi și apariția de noi agenți patogeni.

Savanți R. Johnson și C. Gibbs, în urma cercetărilor, au adăugat la această listă încă trei postulate.

13. Consecințele transmiterii microorganismului la animal.
14. Transmiterea agentului patogen prin utilizarea unui filtrat.
15. Rezultate negative prin utilizarea țesuturilor normale.

Precizia (reproductibilitatea) reprezintă gradul în care valorile obținute în urma măsurărilor repetate pe aceleași persoane și în condiții similare vor duce la același rezultat. De exemplu, distribuția valorilor medii în cadrul unor limite largi indică o lipsă de precizie, chiar dacă media unor valori medii poate să fie egală cu valoarea adevărată. Trebuie să fim siguri că măsurăm o caracteristică a persoanelor care este constantă (ex.: înălțimea) și nu reprezintă o sursă de variații. Precizia se deosebește de eroare prin aceea că media unor măsurători eronate va continua să fie diferită de valoarea adevărată.

Prevalența reprezintă frecvența cazurilor de boală existente (cazuri noi și vechi de îmbolnăvire) într-o populație la un moment dat (prevalența de moment – „point prevalence”) sau într-o perioadă (prevalența de perioadă – „period prevalence”).

Prezumțiile fundamentale ale epidemiologiei sunt: a) bolile nu apar din întâmplare; b) bolile sunt cauzate de factori care pot fi preveniți.

Probabilitate se numește măsura de posibilitate a apariției unor fenomene întâmplătoare în condițiile concrete date. Probabilitatea, de obicei, se înseamnă prin litera „P”. Probabilitatea apariției în totalitatea parțială a unui fenomen „P” se determină prin raportul fenomenelor deja apărute (m) la numărul tuturor cazurilor posibile (n) – aceasta e definiția clasică a probabilității lui Laplace. Atunci probabilitatea fenomenului „P” va fi:

$$p = \frac{m}{n}$$

Drept contraprobabilitate determinăm alternativa – probabilitatea lipsei fenomenului, însemnată prin litera „q”.

De aici:

$$q = \frac{n - m}{n} = 1 - \frac{m}{n} = 1 - P \quad \text{sau} \quad q = 1 - P; P + q = 1$$

Așadar, suma probabilității prezenței fenomenului cu contraprobabilitatea lui este egală cu unitatea, iar în procente – cu 100,0%.

Probabilitatea „p” sau eroarea aleatorie. Erorile sistematice pot duce la rezultate greșite în orice stadiu al unei investigații. Efectele lor se referă în rezultatele care diferă sistematic de adevăr. Probabilitatea reprezintă o eroare aleatorie. Călea primară de a reduce eroarea aleatorie este mărirea eșantionului de studii. Totuși, acest lucru este acceptabil numai atât timp cât este obținută informația mai precisă. Concret, pentru a aprecia cantitatea de informații prezentă într-un anumit studiu trebuie să evaluăm distribuția expunerii, a bolii sau a stării de sănătate și a altor factori de risc. Cu cât este mai multă informație disponibilă, cu atât va fi mai mică influența erorii aleatorii.

Probabilitatea evenimentului în grupul de control

PEC – raportul dintre numărul de persoane din grupul de control, care suportă evenimentul, către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. Se calculează în baza tabelului 2x2, formula de calcul: **PEC=c/d**.

Probabilitatea evenimentului în grupul experimental.

PEE – raportul dintre numărul de persoane din grupul experimental, care suportă evenimentul, către numărul de persoane din acest grup care nu suportă evenimentul. Se calculează în baza tabelului 2x2, formula de calcul: **PEE=a/b**.

Probabilitatea relativă a evenimentului

PR – o măsură a eficacității clinice a tratamentului.

PRE=PEE/PEC. Se calculează în baza tabelului 2x2, formula de calcul: **PRE=a:b/c:d**.

Profilaxia primară prezintă totalitatea măsurilor care urmăresc prevenirea unei boli sau a unor fenomene epidemice, cât și promovarea factorilor sanogeni. Ex.: acțiuni aplicate prenuptțial, gravide, copii, în condiții de școlarizare, ocupațional, armată, cataclisme etc. Obiectivele principale ale profilaxiei primare sunt:

- depistarea factorilor de agresiune pentru sănătate, care se îndeplinește prin supravegherea epidemiologică comunitară activă, multidisciplinară, prin screening (triaj);
- depistarea indivizilor/ grupurilor cu risc major față de acțiunea posibilă a unor factori de agresiune;
- elaborarea, aplicarea și evaluarea eficienței medicale și social-economice a unor metode și mijloace de neutralizare a factorilor de agresiune la nivelul comunității (ex: imunizări).

Profilaxia secundară urmărește depistarea dezechilibrelor și diagnosticarea precoce a stărilor de preboală, înaintea apariției semnelor clinice de debut sau de evolutivitate.

Obiective principale:

- depistarea indivizilor sau a grupurilor din populație care au suferit anume agresioni;
- instituirea de programe de reechilibrare, restabilire a sănătății

Profilaxia terțiară urmărește limitarea progresiei bolii manifeste, evitarea recăderilor sau a recidivelor și întârzierea instalării incapacității sau decesului.

Obiective principale:

- folosirea concomitentă a acțiunilor de prevenție primară și secundară pentru depistarea „activă” a stării de boală, în diferite stadii de evoluție: compensată, atipică, ignorată (acțiuni dependente de entitatea nosologică și nivelul educațional al individului / comunității);
- spitalizare pentru tratament și recuperare;
- urmărirea ameliorării indicatorilor de calitate a vieții.

Puterea statistică. Probabilitatea de a respinge o ipoteză nulă atunci când ea este într-adevăr falsă este denumită puterea statistică ($1 - \beta$) a testului (*eng. statistical power*). Puterea este probabilitatea de a detecta diferența dintre nivelul de expunere sau metodele de tratament, atunci când această diferență într-adevăr există.

Randomizare. Procedură ce asigură alocarea întâmplătoare a pacienților în grupul experimental și grupul de control. Randomizarea asigură lipsa de diferențe dintre grupurile de pacienți, astfel scade probabilitatea de eroare sistematică în studiile clinice, care apare atunci când grupurile nu sunt omogene după un criteriu sau altul.

Randomizarea stratificată. În orice studiu terapeutic este de a dori ca grupurile de comparat să fie similare pe cât posibil în privința caracteristicilor participanților, care ar putea influența răspunsul la intervenție. Randomizarea stratificată este folosită pentru a ne asigura că ei vor fi alocați în număr egal celor două grupuri de comparat, participanții având caracteristici care se presupune că afectează prognosticul sau răspunsul la tratament. De exemplu, într-un studiu asupra femeilor cu cancer de sân, poate fi important să avem același număr de paciente

aflăte înaintea menopauzei și în postmenopauză în fiecare dintre grupurile de comparat. Randomizarea stratificată poate fi folosită pentru alocarea unui număr egal de femei aflate în pre- și postmenopauză fiecărui grup terapeutic. Ea este efectuată, fie prin utilizarea unei randomizări separate pe cele două grupuri de paciente (pre- și postmenopauză), fie folosind minimizarea.

Rapoartele de serii de cazuri constituie o extindere a raportului de caz asupra unui grup de pacienți. De exemplu, distribuția cancerului în funcție de vârstă, sex și ocupație.

Rapoartele statistice. Observare totală. Curentă. Document oficial, tipizat. Obligatoriu. Precis, asigură autenticitatea datelor. Termeni stabiliți de raportare.

Raportul de caz constituie o descriere detaliată de evoluție a semnelor bolii a unui singur pacient de către unul sau mai mulți medici. Pe lângă descrierea semnelor se efectuează și o descriere amănunțită a reacționării la tratament.

Raportul de probabilitate. Este, ca și sensibilitatea și specificitatea, un parametru intrinsec ce caracterizează un test diagnostic (spre deosebire de valorile predictive, care depind și de prevalența bolii, la al cărei diagnostic contribuie testul diagnostic respectiv). Raportul de probabilitate (RP) (eng. Likelihood ratio, LR) indică de câte ori un anumit test diagnostic mărește sau scade probabilitatea pretest de a avea boala. De exemplu, pentru o scintigrafie pulmonară de ventilație+perfuzie, ce arată o probabilitate înaltă de tromboembolism pulmonar, $RP=18,3$, ceea ce înseamnă că o scintigramă pulmonară, ce arată o mare probabilitate de tromboembolism pulmonar, are o șansă de 18,3 ori mai mare să apară la un pacient cu tromboembolism pulmonar decât la unul fără.

Există **LR pozitivă (LR+)** (LR pentru un test pozitiv), care crește probabilitatea bolii, și **LR negativă (LR-)** (LR pentru un test negativ), care o scade.

LR se calculează după formulele: **LR+ = sensibilitate/(1-specificitate).**

LR- = (1-sensibilitate)/specificitate.

O **LR** de 1 înseamnă că **probabilitatea posttest** este exact aceeași cu **probabilitatea pretest** (așadar, testul diagnostic a fost complet inutil). O **LR**>1 crește probabilitatea ca boala căutată să fie prezentă, iar **RP**<1 o scade.

RP mai mari de 10 sau mai mici de 0,1 determină modificări mari de **probabilitate** de la **pretest** la **posttest**, deseori putând confirma sau exclude boala.

LRs între 5 și 10 sau 0,1 și 0,2 determină modificări moderate ale probabilității.

LRs de 2-5 sau 0,5-0,2 determină modificări mici, dar uneori importante ale probabilității.

ECG de efort are o **LR+** de 2,60 și o **LR-** de 0,47. Vom face o ECG de efort unei paciente sub 50 de ani, cu o durere toracică atipică. Probabilitatea ca această pacientă să aibă o suferință coronariană este de 13% (**probabilitatea pretest = prevalența** bolii coronariene în populația de femei între 40 și 49 de ani, cu durere ce nu are caractere clinice de angor). Cota (**odds**) **probabilității pretest = prevalența/(1-prevalența)**, $1/(100-13)=1/87=0,11$. Cota (**odds**) **probabilității posttest = cota probabilității pretest x LR**.

Așadar, în cazul nostru, cota (**odds**) **probabilității posttest = $0,11 \times 2,6 = 0,286$** . Retransformând cota (**odds**) probabilității posttest în probabilitate posttest [**probabilitate posttest = cota posttest / (cota posttest + 1)**], rezultă că **probabilitatea posttest** (adică probabilitatea ca o pacientă cu caracteristicile de mai sus și cu ECG de efort pozitivă să aibă o boală coronariană) este de $0,286/1,286=0,22$, adică 22%. Deci, o ECG de efort pozitivă la această pacientă crește probabilitatea de a avea o boală coronariană de la 13% (cât era înainte de efectuarea testului) la 22%. Dacă, dimpotrivă, ECG de efort este negativă (reamintim, **LR=0,47**), cota probabilității posttest este $0,13 \times 0,47=0,06$, iar **probabilitatea posttest** este $0,06/1,06=0,057$, adică o probabilitate de 5,7% de a avea o boală coronariană (așadar, testul de efort negativ scade probabilitatea existenței unei boli coronariene de la 13% la 5,7%, adică aproape o exclude). Pentru **probabilități pretest (prevalențe)** mici, cotele pot fi approximate cu chiar valorile acestor probabilități și atunci **probabilitatea posttest = probabilitatea pretest x LR**.

Să luăm exemplul unei probabilități pretest mari: un pacient de 72 de ani, cu hipercolesterolemie și angor tipic de efort. Presupunem că **probabilitatea pretest** a existenței unei coronaropatii este de 99%. Cota pretest este $99/(100-99) = 99$, cota posttest este $99 \times 2,6 = 257,4$, iar **probabilitatea posttest** este $257,4/(257,4+1) = 0,996$, adică 99,6% (practic boala coronariană este sigură). Dacă testul de efort este negativ, cota posttest este $99 \times 0,47 = 46,53$, iar **probabilitatea posttest** este $46,53/(46,53+1) = 0,978$, adică 97,8% (probabilitatea ca un pacient de 72 de ani, cu hipercolesterolemie și angor de efort tipic, dar ECG de efort negativă să aibă o boală coronariană). Practic, în acest caz, datorită probabilității pretest mari și a faptului că testul de efort nu are o **LR** bună, negativitatea testului nu poate exclude boala, după cum în primul caz, cu o

probabilitate pretest mică, pozitivitatea testului nu a putut certifica existența bolii. Cu totul altfel s-ar fi desfășurat lucrurile dacă testul ar fi avut o $LR+ > 10$ sau o $LR- < 0,1$. **Likelihood ratio** este actualmente parametrul cel mai folosit pentru caracterizarea testelor diagnostice, tinzând să înlocuiască **sensibilitatea și specificitatea**. Vezi și **sensibilitate, specificitate, valoare predictivă pozitivă, valoare predictivă negativă, probabilitate pretest, probabilitate posttest, teorema lui Bayes**.

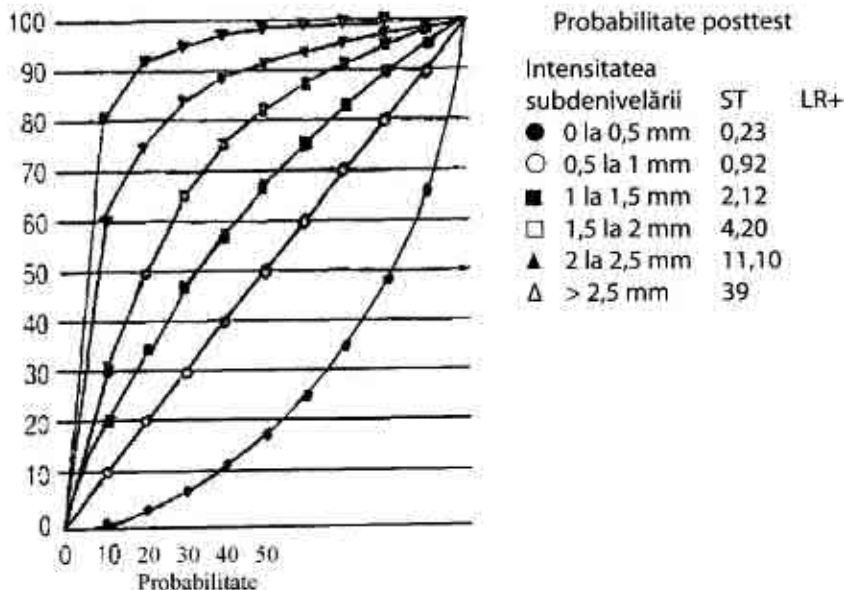


Fig. 2. Analiza compartimentală a ECG de efort, în funcție de likelihood ratio, pentru diagnosticul coronaropatiei (Roqueburne, 1974).

Raportul de probabilitate pozitiv (RP+) indică de câte ori se măsoară probabilitatea bolii în cazul testului pozitiv. Se calculează: $RP+ = \text{probabilitatea bolii la un individ cu testul pozitiv} / \text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul pozitiv}$ sau $RP+ = \text{sensibilitatea} / (1 - \text{specificitatea})$. Interpretarea RP: > 10 – o majorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii, $1-2$ – o majorare minimă a probabilității bolii, $< 0,1$ – o micșorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii.

Raportul de probabilitate negativ (RP-) indică în ce măsură se micșorează probabilitatea bolii în cazul testului negativ. Se calculează: $RP- = \text{probabilitatea bolii la un individ cu testul negativ} / \text{probabilitatea lipsei bolii la un individ cu testul negativ sau } RP- = (1-\text{sensibilitatea}) / \text{specificitatea}$. Interpretarea RP: > 10 – o majorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii, $1-2$ – o majorare minimă a probabilității bolii, $< 0,1$ – o micșorare mare și deseori convingătoare a probabilității bolii.

Rata. Se calculează:

$$\frac{X \times 10^n}{Y}$$

unde:

X – eveniment;

Y – mediu care a produs acest eveniment;

10^n – multiplicator.

Rata (riscul) evenimentului în grupul de control (REC). Proporția pacienților din grupul de control la care a survenit evenimentul analizat. Se calculează în baza tabelului 2×2 , formula de calcul: $REC = c / (c + d)$.

Rata (riscul) evenimentului în grupul experimental (REE). Proporția pacienților din grupul experimental la care a survenit evenimentul analizat. Se calculează în baza tabelului de contingență 2×2 , formula de calcul: $REE = a / (a + b)$.

Rata de fatalitate. Rata cazurilor de fatalitate „case-fatality” exprimă severitatea bolii, adică proporția de decese printr-o anumită cauză de boală, care apar în masa bolnavilor cu boala respectivă, într-o perioadă de timp (de obicei, 1 an). Deși este o rată, se raportează la 100 de bolnavi cu boala respectivă.

Rata de incidență cumulată (sau riscul). Poate fi văzută ca o probabilitate sau riscul persoanelor dintr-o populație dată de a dezvolta boală în perioada definită, cu condiția ca persoanele expuse la începutul perioadei să fie sănătoase.

Recensământul populației. „Fotografia” fenomenului la momentul dat. Înregistrare totală. Special organizat. Condiție de comparabilitate. Periodicitate (o dată în 10 ani).

Registrul Cochrane al studiilor de control, stabilit în anul 1993, este o sursă importantă și nouă de studii pentru metaanaliză. Registrul include rezumatele a peste 160 mii de studii.

Registrul Cochrane de recenzii sistematice reprezintă produsul major al Colaborării Cochrane. Reunește toate Recenziile Cochrane disponibile și este actualizat trimestrial.

Registrul Cochrane de studii terapeutice. O bază de date ce cuprinde **studiile terapeutice** din domeniul sănătății. Grupurile Cochrane și alte organizații au fost invitate să contribuie cu registrele lor specializate, iar aceste registre, împreună cu referințele la studiile terapeutice identificate pe **MEDLINE** și alte surse, formează registrul CENTRAL de studii. Studiile înregistrate în registrul central sunt supuse controlului de calitate, iar cele selecționate (numai studiile randomizate controlate) formează Registrul Cochrane de Studii Terapeutice.

Relația de cauzalitate dintre un factor de risc și boală trebuie să fie dovedită printr-un experiment. În lipsa posibilității efectuării experimentului (bolile cronice) se folosesc următoarele argumente: 1. Forța asocierii măsurată cu riscul relativ (RR). 2. Consistența asocierii – asocierea este prezentă în momente diferite în aceeași populație sau la populații diferite în același moment. 3. Specificitatea – efectul apare numai în prezența unor anumiți factori. 4. Relația temporală – factorul cauzal care precede apariția efectului. 5. Relația de tip „doză-efect” – creșterea riscului în funcție de intensitatea acțiunii factorului de risc. Plauzibilitatea – probabilitate pentru informații de a nu fi atinse de erori. 7. Coerența cu datele din biologie și experimentale. 8. Insuficiența altor explicații.

Relații „expunere – boală”. De exemplu: fumat – cancer pulmonar; obezitate – boală de cord; venit mic – malnutriție; alcool – traumatism rutier.

Relații de cauzalitate în domeniul bolilor necontagioase. În cazul bolilor necontagioase (boli multifactoriale) se recomandă aplicarea criteriilor cuprinse în „postulatele lui HILL”. Postulatele lui A. Hill (anul 1965) sunt bazate pe cercetările epidemiologice ale lui Doll (modelul interrelațiilor dintre tabagism și cancerul pulmonar): 1. secvența temporală; 2. forța relației (risc relativ); 3. specificitate (exclusivitate); 4. gradientul biologic al efectului; 5. constanta; 6. plauzibilitatea biologică; 7. dovada experimentală. Criteriile cuprinse în postu-

latele lui Hill, completate prin extinderea studiilor epidemiologice, (A. Liliefeld, H.S. Evans) sunt următoarele: 1. corelația dintre incidența, durata, intensitatea expunerii; 2. paralelismul dintre distribuția bolii și factorul cauzal; 3. spectrul etiologic asociabil factorului.

Relevanța. Testul trebuie să fie realizabil (tomografie cu emisie de pozitroni?). Populația trebuie să fie similară celei întâlnite în practica sau comunitatea dvs. Pentru a aprecia relevanța cercetătorul trebuie să găsească răspunsul la următoarele întrebări. Include, oare, grupul studiat un spectru corespunzător de pacienți la care testul va fi aplicat în practica clinică? Include, oare, grupul studiat un spectru corespunzător de pacienți? Vor schimba, oare, rezultatele managementul oferit de mine?

Reviu sistematic. Un reviu al studiilor primare cu metodologie explicită și reproductibilă.

Reviul sistematic: etapele:

- Întrebarea corect formulată
- Căutarea exhaustivă a datelor
- Un proces de selecție și generalizare a datelor
- Aprecierea critică a datelor
- Sinteza datelor

Reviu sistematic: avantajele:

- Metoda explicită limitează eroarea
- Sumarizează dovezile
- Pot să reducă întârzierea dintre cercetare și implementare
- Cresc precizia

Identifică diferențele dintre studii și subgrupuri

Reviurile narrative (descriptive) reprezintă categoria cea mai mare. Majoritatea reviuirilor narrative sunt nesistematice, deoarece autorul nu a luat în considerare toate dovezile.

Rezultatul. Eveniment important al stării de sănătate, de exemplu: boală, accident. Există: variabilă de răspuns, variabilă dependentă, variabilă de efect, variabilă de consecință.

Riscul. Este o probabilitate care exprimă în cifre frecvența apariției unei boli la o populație a cărei expunere este definită.

În baza investigațiilor epidemiologice se fac generalizări de tip cauzal. Pentru ca ele să fie valabile este necesar să fie respectate unele reguli de alegere a subiecților și de culegere a informațiilor pentru cercetare.

Riscul în populație. Exprimă frecvența celor expuși la factorul de risc în lotul studiat:

$$R_p = (a+b)/(a+b+c+d)$$

Excesul riscului în populație (riscul atribuibil în populație):

$$R_{ap} = R_p - P_0$$

Riscul relativ.

RR – riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul experimental raportat la riscul de a suporta evenimentul de către un pacient din grupul de control. Se calculează în baza tabelului 2x2, formula de calcul: **RR= REE/REC sau**

$$RR = a:(a+b)/c:(c+d).$$

Aprecierea rezultatelor pentru RR și RP

RR/RP	Rezultat
0.0 – 0.3	Factor de protecție puternic
0.4 – 0.5	Factor de protecție moderat
0.6 – 0.9	Factor de protecție redus
1.0 – 1.1	Factor indiferent
1.2 – 1.6	Risc redus
1.7 – 2.5	Risc moderat
>2.5	Risc foarte mare

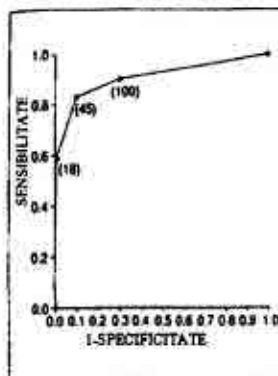
Riscul relativ (Mantel-Haenszel)

Riscuri atribuibile

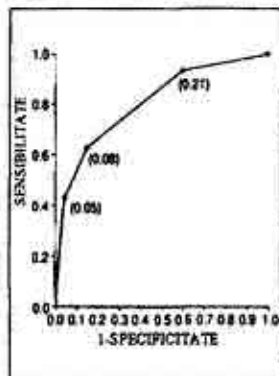
- $RA = [(RP - 1) / RP]$
- $RAP = P_0 (RP - 1) / P(RP - 1) + 1$ unde:
 P_0 – prevalența E la martori (lotul control)
 P – prevalența E la populația generală

ROC (Receiver Operating Characteristic) curbă. Mijloc grafic de evaluare a capacității unui test diagnostic de a diferenția subiecții sănătoși de subiecții bolnavi.

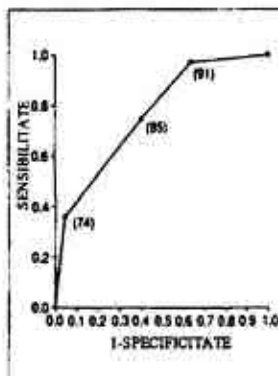
Este o curbă experimentală a variațiilor sensibilității, pe ordonată, în funcție de cele ale ratei fals pozitivilor (1-specificitate), pe abscisă. Această curbă furnizează o analiză rațională a diferitor valori de prag posibile (pentru discriminarea bolii de nonboală) și a informației diagnostice corespunzătoare.



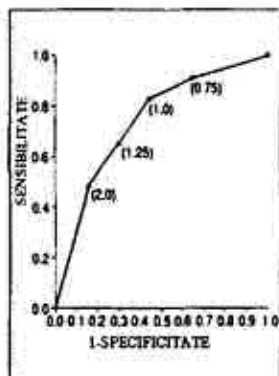
Curbă ROC pentru ferritina serică



Curbă ROC pentru coeficientul de saturație transferinei



Curbă ROC pentru volumul eritrocitar mediu



Curbă ROC pentru protoporfirina eritrocitară liberă

Fig. 3. Comparația curbelor ROC ale ferritinei serice, coeficientului de saturație al transferinei, volumului eritrocitar mediu și protoporfirinei eritrocitare pentru diagnosticul unei anemii prin carență marțială.

Inițial a fost concepută pentru reglarea radarelor în scopul determinării valorii de prag ideale între o detecție foarte sensibilă, dar cu numeroși paraziți („fals pozitivi”) și o detecție netă (specifică), dar insuficientă (număr mare de „fals negativi”). Dacă un examen nu este perfect (ceea ce este cazul mării majorități), trebuie fixat un prag discriminant între valorile fiziologice și cele patologice, care prezintă o zonă de intersecție, în care aceeași valoare poate apărea și la bolnavi, și la sănătoși. Diferitele praguri modifică sensibilitatea și specificitatea testului și din acest motiv trebuie efectuată o evaluare atentă a celui mai performant prag: dacă se scade pragul discriminant, se constată că un câștig de sensibilitate se face în detrimentul specificității și invers. Curba ROC permite compararea multiplelor valori prag și alegerea valorii optime; ea se construiește, calculând pentru fiecare valoare de prag luată în considerare, sensibilitatea și specificitatea. Se alege valoarea cea mai apropiată de valorile maxime ale sensibilității și specificității. Un test este cu atât mai performant, cu cât suprafața de sub curbă este mai mare.

Secvențele metodei epidemiologice: observația, numărarea cazurilor sau evenimentelor de sănătate, corelarea cazurilor sau evenimentelor de risc, compararea, formularea ipotezei cauzale, verificarea ipotezei prin studii epidemiologice în elaborarea de deducții științifice asupra cauzalității fenomenului de sănătate studiat și intervenția de sănătate publică, și evaluarea ei.

Semnificația clinică. Relevanța clinică a efectului observat (estimarea efectului, mărimea efectului). De exemplu, dacă într-un studiu asupra influenței unui factor de risc se găsește un risc relativ de 1,5, asta înseamnă că pacienții expuși aceluia factor de risc au o șansă de 1,5 ori mai mare decât cei neexpuși de a face boala, ceea ce nu este cine știe ce. Mai mult, dacă incidența bolii la neexpuși este de 1/10000, iar la expuși este de 1,5/10000, asta înseamnă că diferența riscului (riscul atribuibil) este de 0,5/10000 sau 1/20000, ceea ce este într-adevăr foarte puțin. De asemenea, dacă trebuie administrat un anumit tratament timp de 10 ani, pentru a prelungi viața pacienților în medie cu o oră, din nou semnificația clinică este foarte mică.

Semnificația statistică. Un termen indicând că rezultatele unei analize nu par a fi rezultatul întâmplării la un nivel specificat de probabilitate, de obicei, exprimat ca valoarea p . De exemplu, o valoare $p < 0,05$ ne arată că există un risc mai mic de unu la 20, ca asocierea sau diferența găsită să fie rodul întâmplării, și se poate spune că rezultatele sunt semnificative statistic la $p = 0,05$. Pragul de

semnificație statistică este ales, de obicei, la 0,05, alteleori la 0,01 sau 0,10. Aceste praguri sunt arbitrare și nu au o importanță specifică.

Semnificația statistică de multe ori nu are legătură cu semnificația clinică. De exemplu, un studiu poate arăta că medicamentul w, luat zilnic timp de 10 ani, prelungeste viața în medie cu o oră, $p < 0,00001$. Aceasta înseamnă că există o șansă mai mică de 1/100000 ca efectul să fie datorat întâmplării și nu tratamentului; efectul clinic, însă, de creștere a supraviețuirii cu o oră după 10 ani de tratament, fac tratamentul total neinteresant. Pe de altă parte, este adevărat că **puterea** unui studiu este direct proporțională cu mărimea efectului și atunci, când avem un efect semnificativ clinic, este mai ușor de atins semnificația statistică.

Sensibilitatea reprezintă probabilitatea testului pozitiv la pacienții cu boala dată. O sensibilitate foarte înaltă, în condițiile testului negativ, exclude prezența bolii. Sensibilitatea se calculează în baza *tabelului de contingență 2x2*. $Se = a / (a + c)$.

Sensibilitatea (S_n). Proprietate intrinsecă a unui test diagnostic, reprezentând probabilitatea ca acel test să fie pozitiv atunci când pacientul este bolnav. O sensibilitate spre 100% înseamnă că testul este aproape întotdeauna pozitiv la bolnavi, iar dacă testul este negativ, pacientul nu este bolnav (formula mnemotehnică lansată de colaboratorii lui Sackett, S_n NOuT, adică dacă un test foarte sensibil este negativ, putem exclude boala). Complementul sensibilității ($100 - S_n$) reprezintă procentul de fals-negativi. Testele cu sensibilitate mare sunt utile în stadiul de screening, pentru că, existând puțini fals-negativi, nu pierdem pacienți bolnavi.

Tabelul evaluării unui test diagnostic

		B O A L A		TOTAL
		PREZENTĂ	ABSENTĂ	
TEST DIAGNOSTIC	POZITIV	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
	NEGATIV	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>
		<i>a+c</i>	<i>b+d</i>	<i>a+b+c+d</i>

a = adevărat pozitivi; b = fals pozitivi; c = fals negativi; d = adevărat negativi

Sensibilitatea = $a/(a+c)$

Specificitatea = $d/(b+d)$

Probabilitatea pretest (prevalența) = $(a+c)/(a+b+c+d)$

Valoarea predictivă pozitivă = $a/(a+b)$

Valoarea predictivă negativă = $d/(c+d)$

Raportul probabilității pentru un rezultat pozitiv al testului (RP+) = **sensibilitate**/(1-**specificitate**)

Raportul probabilității pentru un rezultat negativ al testului (RP-) = (1-**sensibilitate**)/**specificitate**

Cota pretest = **prevalența**/(1-**prevalența**)

Cota posttest = **cota pretest** x **RP**

Probabilitatea posttest = **cota posttest**/(**cota posttest**+1)

Sondajul statistic. Înregistrarea parțială. Justificat prin: operativitate, economicitate și condiții specifice de realizare.

Specificitatea. Probabilitatea testului negativ la pacienții fără boala dată. Un test foarte specific (cu specificitate înaltă), atunci când este pozitiv, confirmă prezența bolii. Specificitatea se calculează în baza *tabelului de contingență 2x2*, $Sp = d / (b + d)$.

Standardul de aur. Metodă, procedură sau măsurătoare în general acceptată ca fiind cea mai bună dintre cele disponibile și cu care trebuie comparate intervențiile noi. Noțiunea este foarte importantă în studiile asupra acurateței. De exemplu, pentru orice studiu care evaluează metodele diagnostice în boala coronariană, ca standardul de aur este utilizată coronarografia. De obicei, metoda diagnostică etalon este examenul histopatologic.

Statistica. Știință socială, care studiază partea cantitativă a fenomenelor sociale de masă în legătură strânsă cu particularitățile lor calitative în condiții concrete de spațiu și timp.

Studii analitice. Tipuri principale: caz-control, de cohortă și transversale. Diferențele dintre ele sunt bazate pe: direcția și secvența temporală.

Studiul caz-control (caz-martor). Un studiu epidemiologic analitic, în care populația studiată este constituită din grupuri care au și nu au o anumită problemă de sănătate.

Grupurile de comparare sunt formate în funcție de statutul bolii sau al altor probleme de sănătate. Subiecții de studiu care au o problema de să-

nătate sunt numiți „cazuri”. Subiecții de studiu fără această problemă de sănătate sunt numiți „persoane de control”. În cazul unui studiu caz-control se analizează datele din trecut pentru a evalua „E” subiecților din studiu. Apoi se compară „E” în rândul „cazurilor” cu „E” în rândul „persoanelor de control”, pentru a determina dacă această „E” ar putea fi responsabilă de starea de sănătate a „cazurilor”.

Un studiu analitic ce începe prin identificarea indivizilor care au boala sau efectul de interes (cazurile) și un grup de control (martor) corespunzător fără boala sau efectul respective. Relația dintre un atribut (intervenție, expunere sau factor de risc) și efectul de interes este examinată comparând frecvența sau nivelul acestui atribut la cazuri și la martori. De exemplu, pentru a determina dacă fumatul a determinat cancerul pulmonar, un grup de pacienți cu cancer (cazurile) ar putea fi comparat cu un grup de pacienți fără cancer pulmonar (martorii). Grupurile ar trebui comparate atunci în funcție de proporția de expuși la fumat (ce proporție de fumători avem în grupul cu cancer pulmonar și ce proporție de fumători avem în grupul martor). Ideal ar fi (și aici rezidă dificultatea majoră a studiilor caz-martor) ca martorii să fie astfel aleși, încât el să fie identici cu cazurile în toate privințele, cu excepția efectului de interes (în exemplul nostru, cu excepția prezenței/absenței cancerului pulmonar). Studiile caz-martor sunt uneori descrise ca fiind **retrospective** fiindcă ele sunt aproape întotdeauna efectuate privind înapoi în timp.

Tabelul *Reprezentarea unui studiu caz-control*

		BOALĂ	
		PREZENTĂ (CAZ)	ABSENTĂ (MARTOR)
EXPUNERE	DA	<i>a</i>	<i>b</i>
FACTOR DE RISC	NU	<i>c</i>	<i>d</i>
		<i>a+c</i>	<i>b+d</i>

În tabelul de contingență 2×2 : ($a+c$) cazurile și ($b+d$) martorii sunt definiți de la începutul studiului.

Într-un studiu caz-martor, format pe baza cunoașterii statutului subiecților vizavi de boală, și nu de expunere, nu este posibilă determinarea proporției de subiecți care va dezvolta boala, ca în studiile de cohortă, deoarece nu este cunoscută proporția indivizilor expuși în populația de referință. Se determină, așadar, proporția de subiecți prezentând expunerea la factorul de risc în gru-

pul bolnavilor (cazurilor), de o parte, și în grupul celor sănătoși (martorilor), de cealaltă parte, adică demersul invers celui din studiul de cohortă. Riscul relativ, nu se poate calcula direct ca în studiul de cohortă, însă acesta poate fi estimat grație calculului raportului cotelor (odds ratio).

Cota (odds) expunerii printre cazuri:

$$\frac{\text{Proporția de cazuri expuse}}{\text{Proporția de cazuri neexpuse}} = \frac{a/(a+c)}{c/(a+c)} = \frac{a}{c}$$

Cota (odds) expunerii printre martori:

$$\frac{\text{Proporția de martori expuși}}{\text{Proporția de martori neexpuși}} = \frac{b/(b+d)}{d/(b+d)} = \frac{b}{d}$$

Raportul cotelor (odds ratio) = Cota expunerii printre cazuri / Cota expunerii printre martori = ad/bc .

Studii caz-control cu volume inegale ale loturilor. Pentru a optima numărul total de participanți la studiu avem nevoie de un raport de 1:1 între numărul de subiecți din grupul de control și numărul de subiecți din grupul cazurilor, ceea ce se numește proiectare echilibrată.

$$(r+1)/2r$$

$$P = (r \times P_0 + P_1)/(r+1)$$

Formula pentru calcularea eșantionului pentru studiile caz-control cu volume inegale ale grupurilor:

$$n = \frac{r+1}{2r} \left(\frac{2(Z_\alpha + Z_\beta)^2 P(1-P)}{(P_0 - P_1)^2} \right)$$

Studii caz-control: avantaje:

- Studiile caz-control sunt utile pentru studierea problemelor de sănătate care apar rar.
- Studiile caz-control sunt utile pentru studierea problemelor de sănătate care au o perioadă de latență mare.
- Perioada de timp relativ scurtă pentru desfășurarea studiului face că studiile caz-control să fie, de obicei, mai ieftine decât studiile de cohortă.
- Studiile caz-control sunt utile pentru a caracteriza efectele unei variații de factori potențiali de risc asupra problemei de sănătate studiate.

Studii caz-control: dezavantajele:

- Deoarece cazurile și persoanele de control pot fi selectate din două populații separate, este dificil de a se asigura că ele sunt comparabile în ceea ce privește factorii de risc externi și alte surse de eroare.
- Datele despre expunere sunt colectate din formulare statistice sau din evocările participanților după apariția bolii.
- Studiile caz-control nu pot fi folosite pentru a determina ratele de incidență.
- Studiile caz-control nu pot fi folosite pentru determinarea altor posibile efecte ale expunerii asupra sănătății. Prin definiție, în studiile caz-control se studiază doar un singur efect.

Studiile de prognostic. Sunt deseori (și ideal) studii de cohortă.

Studii descriptive mai sunt folosite și pentru a monitoriza tendințele pe termen lung în apariția rezultatelor de sănătate sau a expunerii lor (ex.: prevalența alăptării pe parcursul ultimilor zece ani).

Studiile descriptive: avantajele:

- În general, se efectuează ușor.
- Sunt mai puțin costisitoare față de alte tipuri de studii epidemiologice.
- Pot dezvălui modelele de apariție a bolii și tendințele în timp.
- Permit colectarea de date despre factorii potențiali de risc importanți, ca vârsta, rasa, sexul și situarea geografică. Aceste date pot fi folosite pentru a compara prevalența și pentru elaborarea ipotezelor pentru studiile analitice ulterioare.
- Oferă o bază pentru planificarea, furnizarea și evaluarea serviciilor medicale pentru o populație dată.
- Creează puține probleme de natură etică.

Studii descriptive: dezavantajele:

- Nu testează ipotezele etiologice. Nu există un grup formal pentru comparare, de aceea nu există nicio metodă corectă de apreciere dacă prevalența dată de studiu este mai mare sau mai mică decât s-ar fi așteptat.
- Relația temporală dintre problema de sănătate cercetată și expunerile potențiale nu poate fi ușor determinată. Acest fapt și lipsa grupului formal de comparare nu permit evaluarea cauzalității. Evaluarea cauzalității necesită studii analitice, ca studiile experimentale sau studiile clinice randomizate, studiile de cohortă și studiile caz-control.

Studiile descriptive ale prevalenței (studii transversale). Studiile transversale constituie un tip de studiu epidemiologic observațional de bază în care toate variabilele de bază sunt înregistrate (studiate) instantaneu – poză foto. Este cel mai ieftin în realizare și cel mai rapid în efectuare din toate tipurile de studii epidemiologice observaționale. Într-un studiu transversal, subiecții sunt selectați pentru un punct fix de timp. Toți participanții sunt examinați, observați și chestionați în privința statutului sănătății, prezența bolilor, expunerii curente sau trecute la factori de risc și alte variabile relevante. Studiul transversal este un instantaneu al populației, într-un moment specificat. Iată de ce studiul transversal frecvent se folosește pentru descrierea altor variabile concomitente variabilei boală. Eșantionul studiului transversal, de obicei, este mai reprezentativ populației generale studiate decât în cazul altor eșantioane.

Studiile descriptive de incidență. Studiile descriptive ale apariției bolii în funcție de timp sunt folosite pentru generarea ipotezelor etiologice posibile și pentru planificarea în viitor a necesarului medical. Aceste schimbări în timp, sau trenduri, au fost utile pentru epidemiologia reproducerii în studiul anumitor rezultate de sănătate ca mortalitatea infantilă, sarcina ectopică și sarcina în adolescență. Pot fi identificate trei tipuri principale de modificări temporale: fluctuații pe termen scurt (ex.: săptămâni într-o epidemie), modificări ciclice (ex.: modificări sezoniere) și tendințe seculare (ex.: modificările pe parcursul mai multor ani).

Studiile descriptive: sursele și metodele de colectare a datelor. Datele pentru studiile descriptive pot fi obținute din sistemele existente precum sistemele de înregistrare a statisticilor vitale, sau pot fi colectate în cadrul studiilor. După cum a fost menționat anterior, majoritatea țărilor nu dispune de sisteme complete și precise de înregistrare a statisticii lor (Royston și Lopez, 1987). În consecință, vor trebui folosite alte surse de informație, inclusiv interviurile în cadrul anchetelor din domeniul sănătății, foile de observație din spitale sau dosarele clinice, registrele medicale precum și observațiile sau măsurătorile directe (ex.: examenul fizic, indicii antropometrici).

Studiile ecologice (de corelație). Studiile ecologice folosesc măsurările ce reprezintă caracteristicile întregii populații. Obiectivul studiilor descriptive ecologice este corelarea dintre caracteristicile generale ale populației și frecvența problemelor de sănătate în aceeași perioadă de timp. Unitatea de observație a studiului de incidență este grupul de populație. De exemplu, o se-

rie de studii a etiologiei cancerului de colon au sugerat importanța factorului alimentar, în special consumul de carne.

Studiile epidemiologice analitice. Verifică existența sau inexistența factorilor de risc al bolii. Au caracter observațional. Permit verificarea ipotezelor epidemiologice. Măsoară forța de asociere epidemiologică dintre un factor de risc și rezultat (boală, deces) și efectuează verificarea unor ipoteze epidemiologice.

Studiile experimentale (de intervenții). Se deosebesc prin dizainul care este dedicat evaluării efectului tratamentului sau practicelor în sănătate publică în populații bine determinate. Sunt utilizate pentru: testarea noilor medicamente/metode, testarea noilor vaccinuri, pentru evaluarea strategiilor de prevenție, testarea metodelor educaționale pentru sănătate.

Studiile experimentale: tipuri. Deosebim studii terapeutice (de tratament) și studii preventive.

Studiile experimentale și neexperimentale. Studiile epidemiologice pot fi împărțite în două clase majore, experimentale și neexperimentale. Diferența dintre aceste două clase este dată de faptul că cercetătorul are sau nu are sub control expunerea care este evaluată – agentul potențial care poate cauza sau determina evoluția unei boli. În acest capitol vom folosi termenul de boală pentru a ne referi la problema de sănătate care ne interesează.

Studiul clinic deschis. Sunt cel puțin două semnificații posibile pentru acest termen:

1. Un studiu clinic, în care cercetătorul și participantul știu ce intervenție este folosită pentru fiecare participant (studiul nu este dublu orb). Alocarea întâmplătoare (randomizată) poate să fie sau nu utilizată. Acesta este uneori numit design la vedere.
2. Un studiu clinic, în care cercetătorul decide ce intervenție va fi aplicată fiecărui pacient (alocarea nu este randomizată).

Studiul clinic randomizat. Prezintă experiment controlat folosit pentru evaluarea siguranței și eficacității tratamentelor aplicate pentru bolile și problemele de sănătate la oameni. Studiul clinic randomizat este esențial pentru procesul de elaborare și acceptare a tratamentelor noi.

Studiul clinic randomizat: avantaje

- Selecția aleatorie este unica metodă eficace cunoscută pentru a controla eroarea de selecție.

- Un SCR permite standardizarea criteriilor de eligibilitate în evaluarea rezultatelor
- Un SCR are grupuri de comparare simultane: orice intervenție exterioară este puțin probabil că va influența rezultatele, deoarece aceasta va afecta ambele grupuri în aceeași măsură.

Studiul clinic randomizat: dezavantaje

- SCR sunt costisitoare
- SCR pot fi supuse unei lipse de reprezentativitate: voluntari pot să se deosebească de populația generală
- Un SCR poate fi deschis provocărilor: este etic de a nu acorda tratamentul unei grupe?

Studiul clinic randomizat: dublu orb randomizat. Nici pacientul, nici cercetătorul nu știe dacă se administrează medicament A sau B / medicament sau placebo.

Studiul clinic randomizat: etape. Se realizează în două etape: etapa I – studii preclinice și etapa a II-a – studii clinice, decurge în patru faze:

- evaluarea inițială a voluntarilor;
- evaluarea eficacității tratamentului;
- evaluarea tratamentului nou la un număr mai mare de voluntari (500-1500);
- cercetarea efectelor tratamentului pe termen lung.

Studiul clinic randomizat: etapa I. Experimente de laborator: in vitro, pe animale (5-10 în fiecare grup).

Obiectivul: Studii preclinice furnizează informații farmacologice și toxicologice necesare pentru pregătirea studiilor planificate pe oameni

Studiul clinic randomizat: etapa a II-a. Se realizează în patru faze: evaluarea inițială a voluntarilor, evaluarea eficacității tratamentului (100-200 de pacienți), evaluarea tratamentului nou la un număr mai mare de voluntari (500-1500 de pacienți) și cercetarea efectelor tratamentului pe termen lung.

Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 1. Evaluarea inițială a participanților umani. Testarea noului tratament se efectuează pe un număr de 20-100 de voluntari, fără un grup martor. Obiectivul: evaluarea siguranței și toleranței tratamentului.

Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 2. Evaluarea eficacității tratamentului cu un medicament nou (100-200 de pacienți). Pot fi uneori studii clini-

ce randomizate. Obiectivele: a) evaluarea eficacității potențiale a tratamentului nou; b) aprecierea metodei optime de administrare a tratamentului.

Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 3. Studii complete de evaluare a unui tratament. După ce s-a arătat că un medicament este rezonabil de eficient, este esențială compararea lui cu tratamentele curente standard pentru aceeași afecțiune. Studiile de faza a III-a sunt deseori studii clinice randomizate. Se îndeplinesc pe un număr de 500 – 1500 de voluntari. Obiectivele: a) Evaluarea eficacității tratamentului, b) Colectarea informațiilor suplimentare referitor la siguranța tratamentului.

Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 4. Studii care se ocupă de supravegherea post-marketing. Ele sunt deseori făcute în scop promoțional, cu scopul de a aduce un medicament nou în atenția unui mare număr de clinicieni, și poate avea o valoare științifică limitată. Obiectivul: cercetarea efectelor de termen lung ale tratamentului.

Studiul clinic randomizat: simplu orb randomizat. Pacientul sau cercetătorul nu știe dacă se administrează medicament A sau B / medicament sau placebo.

Studiul clinic randomizat: dublu orb randomizat. Nici pacientul, nici cercetătorul, nu știu dacă se administrează medicament A sau B / medicament sau placebo

Studiul clinic randomizat: triplu orb randomizat. Nici pacientul, nici cercetătorul, nici statistician nu știu dacă se administrează medicament A sau B / medicament sau placebo

Studiul clinic randomizat: seriat. Fiecare pacient este totodată propriul martor. Este aplicabil în bolile cronice. Se administrează succesiv în perioade egale, cu perioade de pauză: medicament A, respectiv medicament B sau medicament, respectiv, placebo. În această cercetare se compară eficiența terapeutică la cele două perioade. Avantajul: omogenitatea loturilor care se compar.

Studiul clinic secvențial. Un studiu clinic terapeutic, în care datele sunt analizate după ce este disponibil rezultatul fiecărui pacient, iar studiul continuă până când se observă un beneficiu clar într-unul dintre grupurile comparate, sau dimpotrivă nu pare a apărea vreun beneficiu. Avantajul principal al studiilor clinice secvențiale este acela, că ele vor fi mai scurte decât cele normale cu

durață fixă atunci, când există o diferență mare între eficacitățile intervențiilor ce sunt comparate. Folosirea lor este limitată la cazurile în care efectul este cunoscut relativ repede.

Studiul de caz. Un studiu descriptiv observațional necontrolat implicând o intervenție și un efect asupra unei singure persoane.

Studiul de caz: avantajele:

- Antrenarea în rezolvarea unor probleme autentice, dictate de specificul domeniilor studiate.
- Studiul de caz are un pronunțat caracter activ.
- Dezvoltă inteligența interpersonală, spiritul de echipă.
- Oferă șansa de racordare a teoriei cu practica.

Studiul de caz, clasificări. Poate fi: cu un caz și cu mai multe cazuri (generalizările se fac analitic, nu statistic). Studiile cu multiple cazuri permit replicarea și fac generalizările mai certe. Tipuri de replicare: literală (situații similare) și teoretică (pe situații contrastante).

Studiul de caz: definiție. „Investigația prin studiul de caz este situația de cercetare în care numărul variabilelor este mai mare decât numărul unităților de analiză”. Se împarte în 3 secțiuni, denumite în funcție de subiect și de domeniul de activitate:

- Provocare / problemă / ipoteză
- Abordare / soluție / implementare
- Beneficiu / rezultat / finalizare.

Studiul de caz: etape. Proiectarea. Culegerea datelor. Analiza. Elaborarea raportului de cercetare

Studiul de cohortă. Este un studiu epidemiologic analitic, în care populația studiată este alcătuită din persoane care sunt clasificate ca expuse sau neexpuse la un anumit factor de risc (grupuri de comparație). Aceste grupuri sunt urmărite pe o perioadă specifică de timp pentru a se estima incidența unui rezultat sau dezvoltarea unei probleme de sănătate. Grupul expus este compus din persoane care au fost expuse unui factor de risc sau unui factor de protecție pentru o anumită problemă de sănătate. Grupul neexpus este compus din persoane care sunt asemănătoare celor din grupul supus expunerii, dar despre care să știe că nu au fost expuse la factorul de risc sau la cel de protecție. În funcție de scopul studiului – dacă studiul este elaborat să examineze un factor de risc sau un factor de protecție, persoanele din grupul expus sunt presupuse că prezintă

un risc mai mare sau mai mic de a dezvolta problema de sănătate față de persoanele din grupul neexpus. În elaborarea unui studiu de cohortă, cercetătorii trebuie să expună clar ipoteza de cercetare și să specifice relația care se așteaptă să se stabilească între grupurile expuse și problema de sănătate analizată.

Reprezentarea unui studiu de cohortă

		BOALA		
		PREZENTĂ	ABSENTĂ	
EXPUNERE FACTOR DE RISC	DA	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a+b</i>
	NU	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c+d</i>

Direcția studiului ⇔

Cohortele pot fi asamblate în prezent și urmărite în viitor, sau identificate din datele culese în trecut și urmărite până în prezent („studiu de cohortă istorică”). Deoarece nu este utilizată alocarea aleatorie, trebuie folosită împerecherea sau ajustarea statistică pentru a ne asigura că grupurile comparate sunt similare (ideal: identice, cu excepția expunerii la factorul de risc).

Se calculează incidența (riscul) bolii la expuși:

$$\text{Risc}_{\text{exp}} = a/(a+b);$$

incidența (riscul) la neexpuși:

$$\text{Risc}_{\text{non}} = c/(c+d),$$

riscul relativ (RR) fiind raportul dintre incidența bolii la subiecții expuși și incidența bolii la subiecții neexpuși:

$$\text{RR} = \text{Risc}_{\text{exp}}/\text{Risc}_{\text{non}} = a(c+d)/c(a+b),$$

care arată de câte ori au mai multe șanse să facă boala subiecții expuși față de cei neexpuși.

Riscul atribuibil este excesul de risc ce poate fi atribuit factorului de risc și reprezintă diferența dintre riscul la expuși și riscul la neexpuși.

Studiul de cohortă stabilește secvența evenimentelor, ceea ce ajută la stabilirea relației cauzale factor de risc – boală și este superior, în piramida Medicinii Bazate pe Dovezi, studiului caz-martor. În același timp, este costisitor, durează timp lung și nu poate fi aplicat în studiul bolilor rare. Studiul de cohortă implică măsurarea apariției efectului (bolii) în două sau mai multe cohorte – tip analitic. Dacă este urmărită o singură cohortă, studiul constituie o serie de cazuri și este de tip descriptiv.

Studiul de cohortă de tip 1. Factorul de risc este frecvent răspândit în populație. Includem indivizi din populația generală la care evaluăm prezența / absența factorului de risc. Împărțim populația în două cohorte: de expuși și de neexpuși. Nu se alege lotul martor. Cele două loturi se diferențiază singure.

Studiul de cohortă de tip 2. Se efectuează atunci când: a) frecvența factorului de risc nu este mare; b) expunerea afectează numai anumite categorii de populație. Cele două eșantioane se aleg din două populații diferite: expuși la factor de risc și neexpuși la factor de risc. În rest, studiul de cohortă de tip 2 se desfășoară și rezultatele sunt analizate la fel ca la studiul de tip 1. Studiile de tip 2 sunt mai supuse factorilor de confuzie, pentru că expușii și martorii nu provin din aceeași populație, și atunci pot exista și alte diferențe între grupuri în afara expunerii.

Studiul de cohortă: avantajele:

- Permite măsurarea directă a incidenței (riscului absolut) al bolii la expuși și neexpuși.
- Pot elucidă temporal relația dintre E și B.
- Sunt deosebit de utile când E este rară (studiul de cohortă de tip 2).
- Pot evalua efecte multiple ale unei singure E.
- Atunci când sunt prospective, minimizează erorile sistematice de măsurare a expunerii.
- Permite urmărirea modului de acțiune a factorilor de risc pe toată perioada studiului și efectul lor asupra sănătății.
- Permite evaluarea directă a riscului relativ și atribuibil.
- Există mai puține riscuri de concluzii false.
- Expușii și neexpușii la factorul de risc sunt selectați înainte de a se cunoaște efectul, deci măsurarea riscului nu este distorsionată de prezența bolii.

Studiul de cohortă: dezavantajele:

- Durata mare de timp.
- Numărul mare de subiecți dificil de urmărit timp îndelungat.
- Pot apărea modificări ale dimensiunii și structurii loturilor.
- Modificări în timp ale criteriilor de diagnostic și în definiția bolilor.
- Costul ridicat.
- Sunt dificil de repetat.
- Atunci când sunt prospective, durează mult timp (cel puțin 10 ani) (cu excepția cazurilor în care riscul este foarte mare, iar factorul de risc acționează repede).

- Atunci când sunt retrospective, necesită documente medicale de bună calitate.
- Validitatea rezultatelor poate fi afectată serios de pierderile din vedere.

Studiul de cohortă: sinonimele. Studii de urmărire (*follow-up*), de incidență, longitudinale, etiologice, prospective studii de „aur”.

Studiul negativ. Un termen folosit referitor la un studiu care nu are rezultate „semnificative statistic” (pozitive), indicând un efect benefic al intervenției studiate. Termenul poate genera confuzie pentru că se referă atât la semnificația statistică, cât și la direcția efectului, studiile evaluează deseori efecte multiple, criteriile de clasificare a studiilor ca „negative” nu sunt întotdeauna clare și, în cazul studiilor asupra riscului sau efectelor indezirabile, studiile „negative” sunt acelea care nu evidențiază un efect advers.

Studiul observațional. Un studiu în care lucrurile sunt lăsate să evolueze natural. Modificările sau diferențele în cazul unei variabile (de ex., dacă subiecții au primit sau nu intervenția de interes) sunt studiate în relație cu modificările sau diferențele privind altă variabilă (de ex., dacă aceștia au decedat sau nu), fără intervenția investigatorului. Exemple de studii observaționale sunt studiile caz-control și studiile de cohortă. În acest tip de studii există un risc mai mare de erori sistematice de selecție decât în studiile experimentale (studii clinice randomizate).

Studiul pozitiv. Termen folosit referitor la un studiu, ale cărui rezultate arată un beneficiu al intervenției (tratamentului) studiate. Termenul poate genera confuzie, deoarece se poate referi atât la **semnificația statistică**, cât și la **direcția efectului**; studiile evaluând deseori efecte multiple, criteriile pentru clasificarea studiilor ca negative sau pozitive nu sunt întotdeauna clare și, în cazul studiilor care evaluează riscul sau efectele adverse, studiile „pozitive” sunt unele care arată un efect nociv al intervenției.

Studiul primar (original). „Cercetarea originală” în care datele sunt colectate pentru prima oară; un studiu inclus într-o **recenzie sistematică**. Termenul de cercetare primară este folosit uneori pentru a o deosebi de „cercetarea secundară” (reanaliza datelor colectate anterior), metaanaliză și alte metode de a combina studiile (cum ar fi analiza economică și analiza de decizie).

Studiul prospectiv. Studiu în care examinarea variabilelor se face prin înregistrarea directă, în prezent. Acesta constă, în general, din urmărirea unui grup

expus unui anumit factor de risc, în scopul studierii fenomenelor de sănătate, care afectează acest grup de-a lungul timpului. Factorul studiat este înregistrat înainte de producerea efectului (bolii). Un exemplu tipic este studiul de cohortă.

Studiul retrospectiv. Studiu în care sunt examinate date ce au fost colectate în trecut, deseori obținute din foile de observație. În acest tip de studiu se cercetează o legătură posibilă între un fenomen de sănătate (boală sau altul) prezent în momentul studiului și evenimente (**factori de risc**) apărute în trecut. De exemplu, se examinează antecedentele unui grup de pacienți pentru a identifica subiecții care, în trecut, au suferit o expunere la un anumit **factor de risc**. Informația privind evenimentele trecute este obținută cu ajutorul documentelor de arhivă sau al interogatoriului. Factorul studiat este înregistrat retrospectiv, după ce efectul (boala) s-a produs. Un exemplu de studiu retrospectiv este **studiul caz-control (martor)**.

Studiul terapeutic. Un **studiu prospectiv, experimental**, care testează un medicament sau altă intervenție pentru a le evalua eficacitatea și siguranța. Acest termen general include **studiile terapeutice controlate, randomizate**, în care medicamentul sau intervenția de evaluat sunt comparate cu un medicament sau intervenție, care deja sunt folosite pentru tratamentul condiției respective, sau, dacă nu există, cu un placebo ("controlat"), iar alocarea pacienților odată incluși în studiu în grupul ce primește terapia de evaluat sau în cel care primește terapia martor (control) este aleatorie, adică pacientul are șanse egale de a fi alocat unui grup sau altul (vezi și **randomizare**). Rezultatele sunt evaluate comparând efectele din cele două grupuri (terapeutic și martor). Un **studiu terapeutic controlat** poate să nu fie **randomizat**, însă orice **studiu clinic randomizat** este controlat, noțiunea de randomizare implicând-o pe cea de control.

Notă: atunci când se folosește termenul „randomised controlled trial” pentru căutarea pe MEDLINE (publication type), trebuie folosită ortografia americană (randomized).

Studiul terapeutic controlat. Se referă la un studiu care compară unul sau mai multe grupuri asupra cărora se intervine cu unul sau mai multe grupuri martor. Un studiu terapeutic controlat poate să nu fie randomizat, însă orice studiu clinic randomizat este controlat.

Studiul transversal (de prevalență). Tip de studiu descriptiv, care examinează relația dintre boli (sau alte caracteristici legate de sănătate) și alte variabile de interes (**factori de risc**) așa cum există ea într-o populație definită, într-un moment dat. Rolul major al studiilor transversale este de a descrie

frecvența unei boli într-un grup identificat. Limitarea majoră a acestui tip de studii constă în faptul că nu poate fi determinată secvența temporală cauză-efect și, deci, nu pot fi trase concluzii în această privință, ci doar se emit ipoteze care trebuie apoi confirmate prin studii analitice; de asemenea, în cadrul acestor studii nu poate fi legată existența expunerii de existența bolii la indivizi. De exemplu, în '60 cercetătorii au arătat că mortalitatea prin boli coronariene era mai crescută în statele americane, unde vânzările de țigări pe cap de locuitor erau mai mari. Totuși, această relație este bazată pe o corelație dintre prevalența bolii coronariene și vânzările de țigări; așadar, nu se poate determina o legătură cauzală directă, deoarece nu se poate ști dacă cei care au murit de boală coronariană erau aceiași care fumau. Pe de altă parte, alți factori care erau asociați cu fumatul ar fi putut influența rata mortalității.

Supravegherea. Prin componenta de supraveghere, un departament de sănătate în mod sistematic colectează, analizează, interpretează și diseminează date ce țin de sănătate. Prin componenta de supraveghere a sănătății publice, deseori denumită și „informație pentru acțiune”, departamentul de sănătate simte pulsul comunității arondate. Prin cunoașterea tendințelor în apariția și răspândirea bolilor, departamentul de sănătate poate în mod efectiv și eficient investiga, preveni și controla maladiile în comunitate.

t (test) (Student t-test). Test **parametric** folosit pentru evidențierea diferențelor semnificative dintre **mediile** a două populații (**eșantioane**).

Testul **t unpaired** (neîmperecheat) compară **mediile** a două eșantioane provenind din aceeași populație (de ex., pentru compararea **mediei** înălțimii băieților cu cea a fetelor, sau **media** tensiunii arteriale la grupul tratat cu hipotensor cu **media** tensiunii arteriale la grupul care a primit **placebo**). Testul **t paired** (împerecheat) compară două **medii** ale unor măsurători repetate, dintr-un singur eșantion (de ex., compararea tensiunilor arteriale înainte și după un tratament antihipertensiv, la același grup).

Tabelul de contingență 2x2

Loturile de studiu	REZULTAT		
	DA	NU	TOTAL
Lotul I	a	b	m_1
Lotul II	c	d	m_0
TOTAL	n_1	n_0	t

Tabelul de contingență 2x2: conținutul celulelor

a = numărul de pacienți din lotul experimental care au rezultat așteptat

b = numărul de pacienți din lotul experimental care nu au rezultat așteptat

c = numărul de pacienți din lotul martor care au rezultat așteptat

d = numărul de pacienți din lotul martor care nu au rezultat așteptat

a + b = numărul total de pacienți din lotul experimental (Lotul₁)

c + d = numărul total de pacienți din lotul martor (Lotul₀)

a + c = numărul total al celor care au rezultat așteptat

b + d = numărul total al celor care nu au rezultat așteptat

a + b + c + d = t – suma celor patru celule și mărimea eșantionului studiului

Teoria probabilităților este o teorie matematică, ce se ocupă cu studiul fenomenelor întâmplătoare ce pot apărea în gruparea unui semn studiat pe baza unui experiment probabilist aleatoriu, atunci când rezultatele nu pot fi prevăzute cu exactitate, dar pot avea o oarecare frecvență mai mult sau mai puțin legitimă. De exemplu, adresarea fiecărui cetățean la serviciul de urgență nu poate fi programată de nimeni, însă în totalitatea lor integrală sau parțială aceste adresări pot fi repartizate cu o anumită legitate în fiecare zi, pe ore.

Testul „împerecheat”. Se folosește atunci când se compară date împerecheate, adică atunci când se măsoară ceva de două ori la același subiect (de exemplu, tensiunea arterială în clino- și ortostatism, sau înainte și după un hipotensor), pe când cele neîmperecheate, atunci când se face comparația între **variabile** măsurate la două grupuri diferite (de exemplu, tensiunea arterială la lotul de pacienți tratați cu tensiunea arterială la lotul martor).

Testul Kruskal-Wallis. Echivalentul non-parametric al testului F, o generalizare a testului t împerecheat, sau a testului Wilcoxon, atunci când avem trei sau mai multe seturi de observații în cadrul aceluiași eșantion (de ex., pentru a determina dacă tensiunea arterială este diferită la o oră, două ore sau trei ore după administrarea captoprilului).

Testul Log-rank. Metodă statistică prin care se compară distribuția supraviețuirilor din două grupuri (de exemplu, rata mortalității specifică vârstei la femei și bărbați, rata accidentelor vasculare cerebrale specifică vârstei la albi și negri sau la două tratamente experimentale di cadrul unui studiu clinic. Expresia grafică a acestei comparații poate fi curba Kaplan-Meier.

Testul lui Rank. Test statistic nonparametric, folosit pentru compararea a două eșantioane independente; echivalentul testului t neimperecheat.

Testul Mann-Whitney, „U”. Echivalentul nonparametric al testului t neimperecheat, folosit pentru compararea variabilelor ordinale (de exemplu, compararea clasei insuficienței cardiace la pacienți care primesc și care nu primesc „captopril”).

Testul Mantel-Haenszel. O variantă a testului chi pătrat (χ^2), utilizată în studiile caz-martor și de cohortă, atunci când se consideră că în asocierea dintre două variabile intervine o a treia, ca factor de confuzie. Datele sunt stratificate astfel, încât factorul de confuzie să fie izolat. Testul Mantel-Haenszel ajustează valoarea lui chi pătrat pentru a ține cont de contribuția diferențiată a fiecărui strat.

Testul McNemar. Test statistic imperecheat, nonparametric pentru variabilele dihotomice. De exemplu, putem întreba un grup de 35 de studenți dacă sunt sau nu interesați de cercetare, repetind întrebarea după ce aceștia au urmat un curs despre cercetare și comparând răspunsurile înainte și după.

Testul statistic nonparametric. Set de proceduri statistice, care nu se bazează pe presupuneri privind parametrii populației sau pe forma distribuției (nu presupun o distribuție normală a populației) și/sau sunt utilizate pentru variabile nominale sau ordinale. Exemple: Mann-Whitney U, Wilcoxon, Kruskal-Wallis.

Testul statistic parametric. Utilizat pentru estimarea parametrilor unei populații și pentru testarea ipotezei nule bazate pe acești parametri, pe baza unor presupuneri asupra distribuției variabilelor (de exemplu, populația prezintă o distribuție normală) pentru variabile cantitative.

Testul Wilcoxon. Echivalentul nonparametric al testului t imperecheat (paired), folosit pentru a compara două seturi de observații provenite din același eșantion (de ex., pt. compararea clasei insuficienței cardiace înainte și după tratamentul cu medicamentul x).

Testele direcționale. Teste statistice prin care arătăm nu numai că două efecte (cu și fără un tratament, cu și fără un factor de risc etc.) sunt diferite, ci și direcția acestei diferențe (efectul tratamentului a este mai mare decât al tratamentului b , riscul apariției bolii este mai mare în prezența factorului x decât în absența lui). În acest scop se folosesc teste statistice „bidirecționale” (**two-tailed**). În mod normal trebuie folosite doar teste bidirecționale, iar în articol

este specificat acest lucru (de ex: „ $p < 0,01$, two tailed”); dacă nu este specificat, este posibil să fi fost folosit un test unidirecțional, pentru a forța obținerea unei semnificații statistice: $p(\text{bidirecțional}) = p(\text{unidirecțional})/2$.

Teste pentru comparații multiple (multiple comparison tests).

Teste pe care le aplicăm după **analiza varianței**; cum aceasta ne arată doar că **mediile** populațiilor comparate nu sunt egale, fără să ne arate **media** cărei populații este diferită, pentru acest din urmă scop se aplică testele pentru comparații multiple. Aceste teste poartă în general numele celor care le-au dezvoltat: Tukey, Newman-Keuls, Duncan, Scheffe, Bonferroni.

Teste screening. Screening-ul aproape întotdeauna este o prevenire secundară. Screening-ul este aplicat persoanelor asimptomatice și/sau aparent sănătoase. Screening-ul ar trebui să fie ușor acceptabil, posibil și disponibil.

Testele screening: caracteristicile

Trebuie să fie: economice, convinabile, relativ fără risc sau disconfort, acceptabile pentru un număr mare de indivizi, valide și sigure.

Testele screening: tipuri.

Simplu – pentru o maladie (TB)

Multiplu – include mai multe teste independente

Multifazic – mai multe metode / etape (testul ELISA)

Sistematic – pentru depistare în masă

Testele screening: tipuri.

Ocazional – în cadrul consultației curente pacienților care s-au adresat cu altă afecțiune

Selectiv – practicat în grupuri de risc

Repetat în continuu – în programele de supraveghere

Tipuri de rate.

Brute, speciale (specifice) și standardizate.

Tipurile de studii descriptive. Raporturi de caz și serii de cazuri; studii descriptive ale incidenței; studii descriptive ale prevalenței; studii ecologice (de corelație).

Totalitatea statistică. Reprezintă un număr de elemente (unități de observație) omogene, luate împreună în baza unui factor comun în anumită perioadă de timp și spațiu. Numărul de unități de observație determină volumul totalității supuse studiului și se notează prin litera „n”.

Totalitatea statistică integrală. Sinonime: generală, „univers statistic”. În cercetare sunt incluse toate cazuri existente.

Totalitatea statistică selectivă. Are următoarele caracteristici de bază: trebuie să dețină caracteristicile de bază de care dispune cea integrală; trebuie să dispună de un volum reprezentativ.

Unitatea de observație. Prezintă elementele constitutive ale totalității statistice.

Unitatea de observație atributivă. Elementele constitutive ale totalității statistice prezentate prin cuvinte (sex, profesia, diagnosticul).

Unitatea de observație numerică. Elementele constitutive ale totalității statistice prezentate în cifre.

Unitatea de observație simplă. Este prezentată de un bolnav.

Unitatea de observație complexă. Este prezentată ca exemplu de familie.

Urmărire (follow-up).

1. Proporția de subiecți participanți la un **studiu prospectiv** la care s-a putut efectua constatarea și evaluarea efectelor unei intervenții (**factor de risc în studiile de cohortă**, tratament în **studiile clinice randomizate**) la sfârșitul studiului. Ideal, fiecare pacient care a intrat în studiu ar trebui evaluat la sfârșit pentru concluzii. Dacă acest lucru nu se face sau dacă un număr substanțial de subiecți sunt raportați ca „pierduți din vedere” (“lost of follow-up”), **validitatea** studiului este pusă sub semnul întrebării. Cu cât este mai mare numărul de subiecți pierduți, cu atât mai mult studiul poate fi subiectul **erorilor sistematice**, deoarece pacienții pierduți au deseori prognostice diferite de cei care au fost urmăriți și pot dispărea, fiindcă suferă efecte adverse (chiar decesul) sau fiindcă, dimpotrivă, fac bine (și nu se mai întorc în clinică pentru a fi evaluați). Care ar fi pierderea acceptabilă? Pentru a fi siguri de concluziile unui **studiu terapeutic**, autorii lui ar trebui să poată lua toți pacienții pierduți pe drum și să-i atribuie conform principiului „în cel mai rău caz” (adică, să presupună că fiecare subiect pierdut din grupul ai cărui membri rămași au avut o evoluție mai bună, au mers rău, iar cei pierduți din grupul ai cărui membri rămași au avut o evoluție mai proastă, au

mers bine și încă să-și poată susține concluziile originale). Ar fi neobișnuit pentru un **studiu terapeutic** cu mai mult de 20% de pierduți din vedere să reziste unei analize „în cel mai rău caz”; astfel, reviste precum *Evidence-based Medicine*, nu vor publica studii cu mai puțin de 80% dintre pacienții urmăriți până la capăt.

2. Constatarea și evaluarea efectelor unei intervenții după unul sau mai multe intervale de timp prestabilite după încetarea intervenției.

Validitatea. Acuratețea (corectitudine) unui studiu reprezintă măsura în care în urma studiului pot fi făcute inferențe. Se cunosc 2 tipuri de validitate: internă și externă. Pentru a aprecia validitatea, cercetătorul trebuie să găsească răspunsul la următoarele întrebări: A fost utilizat un test de referință rezonabil? A fost oare efectuată o comparație «oarbă», independentă, cu standartul «de aur»? Au influențat, oare, rezultatele testului evaluat decizia de a efectua standartul de referință? Datele au fost colectate în prospectivă? A fost, oare, metodologia testului nou descrisă cu suficiente detalii pentru a putea fi reprodusă?

Validitatea internă. Lipsa erorii printre grupurile comparate în cadrul unui anumit studiu. Dacă există una din cele trei categorii de eroare sistematică (de selecție, de informație și confuzie), atunci validitatea internă a celui studiu este scăzută. Validitatea este gradul în care un rezultat (al unei măsurători sau al unui studiu) pare să fie adevărat și lipsit de **erori sistematice (bias)**. Expresia „**validitate internă**” este utilizată uneori pentru a deosebi validitatea (măsura în care efectele observate sunt adevărate pentru indivizii dintr-un studiu) de **validitatea externă sau generalizabilitate** (măsura în care efectele observate într-un studiu reflectă cu adevărat ceea ce se poate aștepta de la o populație-țintă din spatele indivizilor incluși în studiu). Termenului de validitate internă este preferat de unii față de cel de **corectitudine**. Vezi, de asemenea, **calitate metodologică, eroare întâmplătoare**.

Validitatea externă. Gradul în care rezultatele unei observații sau ale unui studiu sunt valabile în alte condiții și la alți pacienți decât strict cele în care au fost efectuate. Pentru acest lucru, este necesar ca populația pe care se efectuează observația sau experimentul să fie reprezentativă pentru populația la care aceste rezultate se generalizează, cu alte cuvinte trebuie ca eșantionarea să fie corectă. Validitatea externă se referă la posibilitatea de a generaliza rezultatele unui studiu dincolo de grupurile care participă în studiu. Posibilitatea de generalizare depinde de faptul cât de bine reprezintă populația de studiu

alte populații. Înaintea examinării validității externe comparările din cadrul studiului trebuie să fie considerate valide intern. De obicei, scopul unei cercetări științifice este de a obține un grad de generalizare care să depășească ceea ce este cunoscut până la momentul efectuării ei. Însă, dacă studiul este proiectat pentru populații limitate și unice, atunci putem să nu fim preocupați de o generalizare largă.

Valoarea negativ predictivă. Procentul celor testați negativ care sunt clasificați corect ca neavând boală. Valoarea negativ predictivă se calculează în baza tabelului de contingență 2×2 , $VNP = d / (c + d)$.

Valoarea pozitiv predictivă. Procentul celor testați pozitiv care sunt clasificați corect ca purtători de boală. Valoarea pozitiv predictivă se calculează în baza tabelului de contingență 2×2 , $VPP = a / (a + b)$.

Variabila. Orice cantitate, calitate, caracteristică sau constituent ale unei persoane sau lucru care pot fi măsurate. Un factor care poate avea diferite valori.

Variabila continuă. Variabilă cu un număr potențial infinit de valori de-a lungul unui continuum. Înălțimea, greutatea și tensiunea arterială sunt exemple de variabile continue.

Variabila discontinuă (discretă). Variabilă ce poate fi descrisă numai în unități întregi ce nu pot fi măsurate în intervale mai mici decât unitatea. De exemplu, frecvența cardiacă, numărul de copii într-o familie etc.

Variabila dependentă. O variabilă răspuns care se presupune că depinde sau este cauzată de o altă **variabilă (independentă)**. De exemplu, **variabila dependentă** mortalitate cardiovasculară depinde de **variabile independente**, cum ar fi hipertensiunea arterială, colesterolul, vârsta, sexul, fumatul etc.

Variabila dihotomică (binară, bimodală). Variabilă cu două categorii posibile, cum ar fi mort/viu, fumător/nefumător, prezent/absent etc.

Variabila independentă. Variabila care se presupune că determină o **variabilă dependentă**.

Variabilă nominală. Variabilă sub formă de nume, numere sau alte simboluri reprezentând categorii ce nu pot fi ordonate una în raport de cealaltă. De exemplu, grupa sanguină, sexul, rasa, culoarea ochilor etc.

Variabila ordinală. Variabila clasificată în mai mult de două categorii și la care există o ordine naturală între categorii. De exemplu, stadializări ale insuficienței cardiace, ale hipertensiunii arteriale sau în cancer, sau evoluția pacientului (agravată, staționară, ameliorată) etc. Datele ordinale sunt deseori reduse la două categorii (transformate în **variabile dihotomice**) pentru a simplifica analiza și prezentarea, fapt ce poate duce la o pierdere considerabilă de informație.

Volumul eșantionului pentru studiile caz-control. Calculul puterii pentru un studiu caz-control este identic cu cel pentru studiile de cohortă, dar la fel ca și în determinarea volumului eșantionului. Este necesară valoarea lui P_1 (valoarea proporției expușilor la factorii de risc investigat în rândul cazurilor). Amintiți-vă că P_1 este calculat din relația.

$$P_1 = P_0 \cdot PR / [1 + P_0 \cdot (PR - 1)]$$

unde:

P_0 = proporția subiecților din grupul de control care se așteaptă să fie expuși sau pe care îi observăm că sunt expuși.

PR = probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții expuși împărțit la probabilitatea rezultatului studiat printre subiecții care nu au fost expuși, pe care dorim să o detectăm ca fiind semnificativ diferită de 1.

După obținerea valorii P_1 , se poate calcula puterea studiului. Formula este valabilă pentru ambele situații – volumul egal sau inegal ale grupurilor de control și de cazuri și este următoarea:

$$Z_b = \frac{\sqrt{r \cdot nx} \cdot |P_0 - P_1| - Z_a \cdot \sqrt{(r+1) \cdot p \cdot (1-p)}}{\sqrt{(r+1) \cdot p \cdot (1-p)}}$$

unde:

n = volumul eșantionului pentru cazuri;

r = raportul subiecților din grupul de control/subiecții în grupul cazurilor;

$r = 1$ pentru un număr egal de cazuri și subiecți de control.

$$P = (r \cdot P_0 + P_1) / (r + 1)$$

$P_0 - P_1$ = diferența în valoarea absolută dintre P_0 și P_1 ,

Z_a – determinat din tabel în baza valorilor pragului de semnificație, precum și în funcție de tipul de comparație – unilaterală sau bilaterală.

Z_b – determină puterea studiului după valorile din tabel.

Volumul eșantionului pentru studiile clinice randomizate. Fiind dat volumul eșantionului pentru fiecare grup n , P_0 , P_1 și α , din formula dată poate fi calculată puterea unui studiu clinic randomizat:

$$Z_b = \frac{\sqrt{n(1-f)} \cdot |P_0 - P_1| - Z_\alpha \cdot \sqrt{2 \cdot p \cdot (1-p)}}{\sqrt{2 \cdot p \cdot (1-p)}}$$

unde:

n – volumul eșantionului pentru fiecare grup;

P_1 – proporția estimată sau observată a indivizilor care primesc tratamentul de control și care au rezultat studiat;

P_0 – proporția estimată sau observată a indivizilor care primesc tratamentul nou și care au rezultat studiat;

$$P = (P_0 + P_1) / 2$$

$|P_0 - P_1|$ – diferența în valoarea absolută între P_0 și P_1 ;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiu;

Z_β – determinat din tabelul 2.2 în baza valorilor pragului de semnificație α ;

Z_α – calculat prin formula 1. Puterea statistică a studiului $1 - \beta$ poate fi găsită în *tabelul de mai jos*, corespunzător acestei valori a Z_β . O valoare a Z_α mai mare de 0,0 indică o putere statistică mai mare de 0,50; o valoare a Z_β mai mică de 0,00 indică o putere statistică mai mică de 0,50.

Tabelul valorilor Z_β pentru calculul volumului eșantionului

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
α	Z_α	Z_β
0,10	1,28	1,65
0,05	1,65	1,96
0,025	1,96	2,24
0,01	2,33	1,58

Tabelul valorilor Z_{β} pentru calculul volumului eșantionului la valorile selectare ale puterii ($1 - \beta$) și ale lui β

	Comparația	
	unilaterală	bilaterală
β	$1 - \beta$	Z_{β}
1,50	0,50	0,00
0,40	0,60	0,25
0,30	0,70	0,53
0,20	0,80	0,84
0,15	0,85	1,03
0,10	0,90	1,28
0,05	0,95	1,65
0,025	0,975	1,96
0,01	0,99	2,33

Volumul eșantionului pentru studiile de cohortă. În studiile de cohortă noi comparăm proporția subiecților cu un anumit rezultat, care sunt expuși unui factor potențial de risc (uneori un factor potențial de protecție) cu proporția subiecților cu același rezultat, care nu sunt expuși acelui factor. Cele două grupuri de studiu se numesc grupul expus și, respectiv, grupul neexpus.

Formula pentru calculul volumului eșantionului în cazul studiului de cohortă este identică cu formula folosită în cazul studiilor clinice. Rezultatul depinde de următoarele informații:

P_0 = proporția subiecților din grupul neexpus la care se așteaptă să apară rezultatul studiat.

P_1 = proporția subiecților din grupul expus la care se așteaptă să apară rezultatul studiat. Această proporție se exprimă, de obicei, relativ față de P_0 , iar cercetătorul dorește se detecteze un P_1 diferit de P_0 .

De exemplu, putem compara femeile cu dismenoree după sterilizare chirurgicală și femeile cu dismenoree cărora nu li s-a efectuat sterilizare chirurgicală și care folosesc metode de contracepție tip barieră. Studiile anterioare au indicat că dismenoreea este raportată de aproximativ 10% din femeile care folosesc metode de contracepție tip barieră pe parcursul a șase luni. Cercetătorii doresc

să detecteze un risc dublu de dismenoree (adică 20%), dacă el există, în rândul femeilor care au suportat sterilizare chirurgicală.

α = pragul de semnificație sau probabilitatea erorii de tip I.

β , $1 - \beta$ = probabilitatea erorii de tip II și, respectiv, puterea.

f = proporția subiecților din studiu care să așteaptă să abandoneze studiul din motive diferite de efectul investigat $q = 1/(1-f)$.

Formula pentru determinarea numărului necesar de participanți pentru grupul expus și pentru neexpus în cadrul unui studiu de cohortă este următoarea:

$$n = \frac{1}{(1-f)} \times \frac{2 \cdot (Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 \cdot p \cdot (1-p)}{(P_0 - P_1)^2}$$

unde:

$p = (P_0 + P_1) / 2$

Z_{α} – valoarea tabelară

Z_{β} – valoarea tabelară.

Volumul eșantionului pentru studiile de cohortă. Calculul puterii pentru studiul de cohortă este identic cu cel folosit pentru studiile clinice randomizate. Calculul folosește notațiile introduse în secțiunea despre determinarea volumului eșantionului pentru studiile de cohortă.

$$Z_{\beta} = \frac{\sqrt{n(1-f)} \cdot |P_0 - P_1| - Z_{\alpha} \cdot \sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)}}{\sqrt{2 \cdot P \cdot (1-P)}}$$

unde:

n – volumul eșantionului pentru fiecare grup;

P_1 – proporția estimată sau observată a indivizilor din grupul neexpus la care a apărut rezultatul studiat;

P_0 – proporția estimată sau observată a indivizilor din grupul expus la care a apărut rezultatul studiat;

$P = (P_0 + P_1) / 2$

$P_0 - P_1$ = diferența în valoarea absolută între P_0 și P_1 ;

f – proporția subiecților care se așteaptă să abandoneze studiul;

Z_{β} – determinat din tabelul 2.2 în baza valorilor pragului de semnificație, precum și în funcție de tipul de comparație unilaterală sau bilaterală;

Z_{α} – calculat prin *formula 2*.

Este folosit pentru a stabili puterea statistică a studiului, $1 - \beta$ poate fi găsită în tabelul respectiv. O valoare a Z_p mai mare de 0,0 indică o putere statistică mai mare de 0,50; o valoare a Z_p mai mică de 0,0 indică o putere statistică mai mică de 0,50.

Volumului eșantionului pentru studiile descriptive.

$$n = P \times (1 - P) \times (z_p / d)^2$$

unde:

d – distanța sau toleranța – cât de aproape de proporția care ne interesează dorim să fie valoarea estimată (în limitele 0,05);

1 – α – nivelul de încredere că valoarea estimată este în cadrul distanței (d) proporției cercetate (1 – 0,05);

P – proporția sau cea mai bună estimare despre valoarea proporției cercetate. Valoarea conservativă a lui p este 0,5.

William Petty (1623-1687). Părintele economiei moderne. A utilizat metode cantitative de studiere a fenomenelor sociale și economice. Lucrarea „Aritmetica politică” a contribuit la afirmarea statisticii ca știință.

BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ

1. Birch S, Leake J.L, Lewis D. Economic issues in the development and use of practice guidelines: an application to resource allocation in dentistry. (Dificultățile economice în elaborarea și utilizarea ghidurilor practice: aplicarea pentru alocarea resurselor în domeniul stomatologiei) *Community Dental Health* 1996;13:70-5
2. Braddick M, Stuart M, Hrachce J. The use of balance sheets in developing clinical guidelines. (Utilizarea foilor de bilanț în elaborarea ghidurilor clinice) *JABFP* 1999; 12:48-54
3. Breiman L, Friedman JH, Olshen RA și aut. Classification and regression trees. Belmont, CA Wadsworth International Group; 1984.
4. Callahan CM, Drake BG, Heck DA, Dittus RS. Patient outcomes following tricompartmental total knee replacement: a meta-analysis. (Rezultatele la pacienții care au suportat end o prote zarea totală a arti c ulației genunchiului) *JAMA* 1994; 271: 1349-57.
5. Canadian Medical Association. Guidelines for Canadian Clinical Practice Guidelines. (Asociația Medicală Canadiană. Ghiduri pentru Ghidurile Practice Clinice Canadiene)
6. Chalmers TC, Smith H, Blackburn B, et al. A method for assessing the quality of a Beaglehole R.; R. Bonita, *Basic Epidemiology*, WHO, Geneva, 1993.
7. Berkelman R.; Buchler J. W., *Public Health Surveillance of Non-infectious Chronic Diseases; the Potential to Detect Rapid Change in Disease Burden*, International Journal of Epidemiology, 1990.
8. Bocșan, I. S., *Asistența primară a stării de sănătate, Aplicații în epidemiologie și biostatistică*, Presa Universitară Clujeană, 1996.
9. randomized control trial]. *Control Clin Trials* 1981; 2: 31-49. (Modalitatea de evaluare a calității studiului de control randomizat).
10. Clark P, Tugwell P, Bennett K, Bombardier C. Meta-analysis of injectable gold in rheumatoid arthritis (Meta-analiza asupra aurului injectabil în artrita reumatoidă). *J Rheumatol* 1989; 16: 442-7.
11. Cook DJ, Guyatt G H, Ryan G, et al. Should unpublished data be included in meta-analyses? *JAMA* 1993;p 269: 2749-53. (Trebuie să fie incluse în meta-analize datele nepublicate?)
12. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer WO. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized control trials in health care from the Potsdam Consultation on Meta-Analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-71. (Utilizarea în cadrul serviciilor medicale a ghidurilor metodologice ale recenziilor sistematice efectuate asupra

- studiilor de control randomizate, aprobate la Conferința din Potsdam pe tema Meta-analizei]
13. Cook EF, Goldman L. Empiric comparison of multivariate analytic techniques: Advantages and disadvantages of recursive partitioning analysis. *J Chron Dis* 37:721-31, 1984.
 14. Cummings P. Antibiotics to prevent infection in patients with dog bite wounds: a meta-analysis of randomized trials. (Antibiotice în prevenirea infectării la pacienții cu plăgi produse prin mușcătură de câine: meta-analiza studiilor randomizate) *Ann Emerg Med* 1994; 23: 535-40.
 15. David G. Kleinbaum, „ActivEpi” CD-ROM 2002
 16. Davis, DA and Taylor- Vaisey A. Translating guidelines into practice: a systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical practice guidelines. („Traducerea” ghidurilor în practică: o recenzie sistematică a conceptelor teoretice, experienței practice și căutării dovezilor în procesul de adoptare a ghidurilor practice clinice) *Can Med Assoc J* 1997; 157:408-16.
 17. Dever, A, *Epidemiology in Health Services Management*, An ASPEN Publication, 1984.
 18. Eccles M, Mason J, Freemantle. Developing valid cost-effectiveness guidelines: a methodologic report from the North of - England evidence-based guideline development project. (Elaborarea ghidurilor valide referitor la cost-eficiență: un raport metodologic din proiectul de elaborare a ghidului bazat pe dovezi din nordul Angliei) *Qual in Health Care* 2000;9: 127-132
 19. Eddy D. 6th Annual OHE Lecture. Putting economies into clinical Guidelines. (Al șaselea curs anual OHE. (Implementarea factorilor economici în Ghidurile clinice) From. *OHE News Summer* 1999. (Datele OHE. vara anului 1999)
 20. Eddy DM, Hasselblad V, and Schachter. An introduction to a Bayesian method for meta-analysis. *Med Decis Mak* 1990; 10: 15-23. (REQUIRES SPECIAL SOFTWARE) (Introducere în metoda „Bayesian” a meta-analizei) (NECESITĂ UN PROGRAM ACTUALIZAT SPECIAL)
 21. Field MJ, Lohr KN, eds. *Clinical Practice Guidelines Directions for a new program* Washington DC National Academy Press: 1990
 22. Georgescu G., Dascălu C., *Informatică aplicată și biostatistică*, 2003.
 23. Gorunescu M, Gorunescu F, Prodan A. *Matematici superioare, Biostatistică și Informatică*. București: Agora, 2008.
 24. Gottlieb LK, Margolis CZ, Schoenbaum SC. Clinical practice guidelines at an HMO: Development and implementation in a quality improvement mode. *Qual Rev Bull* 16:80-6, 1990.

25. Granata A and Hillman A. Competing practice guidelines: using cost-effectiveness analysis to make optimal decisions. (Ghiduri practice „competitive”: utilizarea analizei cost-eficiență în luarea deciziilor optime) *Ann Intern Med* 1998;128:56-63.
26. Greenland S. A critical look at some popular meta-analytic methods. (Evaluarea critică a unor metode de meta-analiză frecvent utilizate) *Am J Epid* 1994; 140: 290-6.
27. Greenfield S. Measuring the quality of office practice. In: Goldfield N, Nash DB, editors. *Providing quality care: The challenge to clinicians*. Philadelphia: American College of Physicians;1990.
28. Grimm RK, Shimon' K, Harlan W, et al. Evaluation of patient-care protocol use by various providers *N Engl J Med* 292 507-11. 1975
29. Grimshaw J and Russell I. Effect of clinical Guidelines on medical practice: a systematic review of rigorous evaluations. (Influența Ghidurilor clinice asupra practicii medicale: o recenzie sistematică a evaluării riguroase) *Lancet* 1993;342: 1317-22.
30. Grof R, Dalhuijsen J, Thomas S, Veld C, Rutten G, Mokkink H. Attributes of clinical practice guidelines that influence use of guidelines in general practice: observational study. (Atributele ghidurilor practice clinice care influențează utilizarea ghidurilor în practica generală: studiu observațional) *BMJ* 1998;317:858-61
31. Greenfield S, Cretin S, Worthman LG, et al. Comparison of a criteria map to a criteria list in quality of care assessment: The relation of each to outcome *J Gen Intern Med* 1994;9:255-72. 1994.
32. Gyorkos TW, Tannenbaum T, Oxman A, Scott EAF, Millson ME, Rasooly I, Frank J, Riben PD, Mathias R, Sest A. An approach to the development of practice guidelines for community health interventions. (Procesul de elaborare a ghidurilor practice pentru intervențiile medicale comunitare) *Revue Canadienne de Sante Publique* 1994;85 (suppl 1):58-S 13.
33. Hadorn DC, McCormick K, Diokno A. An annotated algorithm approach to clinical guideline development. *JAMA* 267: 3311+ 14. 1992
34. Hasselblad V, McCrory DC. Meta-analytic tools for medical decision-making: a practical guide. *Med Decis Mak* 1997; 15: 81-96. (Metodele meta-analizei utilizate în procesul de luare a deciziei medicale: ghid practic).
35. Hayward RS, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Rubin HR, Haynes RB. More informative abstracts of articles describing clinical practice guidelines. (Rezumatul informativ al articolelor care descriu ghidurile practice clinice) *Ann Intern Med* 1993;118:731-7.
36. Hennekens CH, Buring JOE. *Epidemiology in medicine*. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
37. [http / Super course of Epidemiology / edu / Bambang Sutrisina, „Epidemiologic Design \(focus on descriptive study\)](http://Super%20course%20of%20Epidemiology%20/edu/Bambang%20Sutrisina,%20%E2%80%9E%Epidemiologic%20Design%20(focus%20on%20descriptive%20study)%20)

38. <http://Super course of Epidemiology/edu/Dona Schneider> "Principles of epidemiology"
39. Irwig L, Tosteson AN, Gatsonis C, et al. Guidelines for meta-analyses evaluating diagnostic tests. *Ann Intern Med* 1994; 120: 667-76. (Ghiduri pentru meta-analizele de evaluare a testelor diagnostice).
40. Jadad A and Browman G. The Wf-10 analgesic ladder for cancer pain management. Stepping up the quality of its evaluation. (conduita analgezică OMS pentru atenuarea durerii în cancer: Majorarea calității de evaluare a acesteia) *JAMA* 1995;274: 1870-3.
41. Jambert E, Gray R, Hogerzeil H. Review of WHO treatment guidelines. Work in progress (Recenzia ghiduri lor terapeutice OMS. Eforturi progresive) July 2000 (iulie 2000)
42. Jenicek M., Robert Cleroux, *Epidemiologie - Principes; Techniques, Edisem Inc*, 1987.
43. Kathrin M. Curtis; Divya A. Patel; Tolu Osisanya, *Aplicarea supravegherii sănătății publice în domeniul sănătății reproductive. CDC Atlanta, Georgia SUA*, 2003, 107p.
44. Katz D.A. Barriers between guidelines and improved patient care an analysis of AHCPR's unstable angina clinical practice guideline. (Bariere creat.: între ghiduri și asistenta adecvată a pacienților: analiza ghidului practic clinic AHCPR pe subiectul anginei instabile) *Health Services Research (Cercetări în Domeniul Asistenței Medicale)* 1999;34:377-89.
45. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgestern H., *Epidemiologic research: principles and quantitative methods. Belmont, Massachusetts: Lifetime Learning Publications*, 1982.
46. L' Abbe K, Detsky AS, Rourke K. Meta-analysis in clinical research. (Meta-analiza în cercetarea clinică) *Ann Intern Med* 1987; 107: 224-33.
47. Last, JM (editor)., *A dictionary of epidemiology*. New York: Oxford University Press 1988.
48. LeLorier J, Gregoire G, Benhaddad A, et al. Discrepancies between meta-analyses and subsequent large randomized, controlled trials. (Discrepanțele între meta-analize și studiile de control randomizate mari) *N Engl J Med* 1997; 337: 536-42.
49. Lerer B, Leonard, Lopez D. Alan, *Health for All: Analyzing Health Status and Determinants, World Health Statistics Quarterly*, vol.51, nr.1, 1998, WHO, Geneva, 1998.
50. Lohr K. E Ieazar K.: Vlauskopf Health policy issues and applications for evidence-based medicine and clinical practice guidelines. *Health Policy; Dificultățile politicii de sănătate și aplicările în medicina bazată pe dovezi și ghidurile practice clinice. Politica de Sănătate* 1998;46: 1-19
51. Mason J, Eccles M, Freemantle N, Drummond M. A framework for incorporating cost-effectiveness in evidence-based practice guidelines. *Health Policy de incor-*

- porare a costului-eficienței în ghidurile practice bazate pe dovezi. *Politica de Sănătate* 1999;47:37-52.
52. Mărușteri M. *Biostatistică. Note de curs pentru studenții școlii doctorale. 2005.* http://www.umftgm.ro/statdoct/biostatistica_curs.pdf
 53. Mureșanu P. Manual de metode matematice în analiza stării de sănătate. București, 1989, - 574 pag.
 54. Murphy M; Black N. Lamping D. Consensus development methods and their use in clinical guideline development. *Health Technology Assessment (Metodele de elaborare comune și utilizarea lor în elaborarea ghidurilor clinice. Evaluarea Tehnologiei Medicale)* 1998;2:1-88.
 55. National Health and Medical Research Council. Handbook series on preparing clinical practice guidelines. February 2000. Australia. (Consiliul Național în domeniul Ocrotirii Sănătății și Cercetării Medicale. Seria de manuale utilizate în elaborarea ghidurilor practice clinice. Februarie 2000. Australia)
 56. Olkin I. Statistical and theoretical considerations in meta-analysis. (Considerații statistice și teoretice în meta-analiză) *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 133-46.
 57. Oxman A. Flottorp S. Cooper J. et al. Levels of evidence and strength of recommendations in clinical practice guidelines (Nivelele de dovezi și puterea recomandărilor din ghidurile practice clinice) *Tidskr Nor Laegeforen* 2000; 120: 1791-5.
 58. Pettiti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. Oxford University Press. 1994. (Meta-analiza, analiza deciziei, analiza cost-eficacitate). Universitatea Oxford
 59. Phillips KA. The use of meta-analysis in technology assessment: a meta-analysis of the enzyme immunoassay HIV antibody tests. (Utilizarea meta-analizei în evaluarea tehnologică: meta analiza probei enzimatică de imunoreacție a anticorpilor în infecția cu HIV) *J Clin Epidemiol* 1991; 44: 925-31.
 60. Phyllis A. Wingo, James E. Higgins, George L. Rubin, S. Cristine Zahnister. „*Epidemiologia sănătății reproducerii*”. CDC Atlanta, 2001
 61. Ross-Degnan D. Laing RO. Santoso B. Ofori-Adjei D. Lamoureux C. Hogerzciel HY. Improving pharmaceutical use in primary care in developing countries: a critical review of experience and lack of experience. International Network for Rational Use of Drugs and WHO Department of Essential Drugs and Medicine Policy. 1997. (Ameliorarea utilizării farmaceutice în cadrul asistenței medicale primare în țările în curs de dezvoltare: o recenzie critică a experienței și lipsei de experiență. Rețeaua Internațională de Utilizare Rațională a Medicamentelor și Departamentul OMS al Medicamentelor și Politicii Medicale. 1997)
 62. Rothman KJ, Boice JD. *Epidemiologic analysis with a programmable calculator. Bethesda, Maryland: National Institutes of Health; 1979; DHEW publication no. (NIH) 79-1649.*

63. Rothman KJ., *Modern epidemiology*. Boston: Little, Brown and Company, 1987.
64. Rowe BH, Keller JL, Oxman AD. Effectiveness of steroid therapy in acute exacerbations of asthma: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 1992; 10: 301-10. (Eficacitatea terapiei cu corticosteroizi în exacerbările astmului bronșic: un studiu meta-analitic)
65. Sackett DL. Applying overviews and meta-analyses at the bedside. (Aplicarea meta-analizei simple și recenziilor generale) *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 61-6.
66. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, et al. Meta-analyses of randomized controlled trials. (Metaanalizele studiilor de control randomizate) *J Engl J Med* 1987; 316: 450-5.
67. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN Guidelines, July 1999. (Rețeaua de Ghiduri Interuniversitare Scoțiene). Ghiduri SIGN. Iulie 1999
68. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, and Grimshaw J. Clinical guidelines: Developing guidelines (Ghidurile clinice: Elaborarea ghidurilor) *BMJ* 1999; 593-596.
69. Spinei L. și alți. Epidemiologie și metode de cercetare. Chișinău, 2006. 224p.
70. Spinei L., Lozan O., Badan V. Biostatistica. Chișinău, 2009, 186p.
71. Spinei L. Abordări metodice în aprecierea calității serviciilor medicale. Sănătate Publică, Economie și Management în Medicină. Nr3, Chișinău, 2010, p.8-10.
72. sTrebici V, *Demografia*, București, 1979, 481 p.
73. Truman B, et al. Developing the Guide to Community Preventive Services - Overview and Rationale. (Elaborarea ghidului pentru Serviciile Preventive Comunitare - Caracteristica generală și Importanța) *Am J Prev Med* 2000; 18 (1 S): 18-27.
74. Tudor C. *Teoria Probabilitatilor*. Bucuresti: Editura Universitatii, 2004..
75. Van der Weijden T, Grol RP, Knotterus J. Feasibility of a national cholesterol guideline in daily practice. A randomised controlled trial in 20 general practices. (Posibilitatea de elaborare a ghidului pe evaluarea nivelului colesterolului în populația generală. Studiu de control randomizat în cadrul a 20 practici generale) *Int J Qual Health Care* 1999; 11:131-7.
76. Veninga CC, Lundborg C, Lagerlov P, et al. Treatment of uncomplicated urinary tract infections: exploring differences in adherence to guidelines between three European countries. Drug Education Project Group. (Tratamentul infecțiilor ne-complicate ale tractului urinar: identificarea diferențelor între ghidurile din trei țări europene. Grupul de Proiectare a Studiilor Terapeutice) *Ann Pharmacother* 2000;34: 19-26
77. Wabitsch R, Margolis C, Milkin J, Abu-saad K, Waksman J. Evaluating the process of tailoring the global HIV/AIDS practice guidelines for use in developing countries. (Evaluarea procesului de elaborare a ghidurilor de practică HIV/SIDA la nivel global pentru a fi utilizate în țările în curs de dezvoltare) *Int J Qual Health Care* 1998;147-54

78. Water H. P. A., H.c. Boshuizen, R. J. M. Perendoom, *Health Expenctancy of the Dutch Population, Sdu Uitgeverij Plantijnstraat*, The Hague, 1995.
79. Williams R., Wright J., *Health heeds assessment: Epidemiological issues in health needs assessment*, BMJ, vol. 316 (7141), May 1998, p.1379-1382.
80. Woolf S. DiGuiseppi C. Atkins D and Kamerow D Developing evidence-based clinical practice guidelines (Elaborarea ghidurilor practice clinice bazate pe dovezi) *Annu Rev Public Health* 1996: 17:511-38.
81. Woolf S. Grol R. Hutchinson A. Eccles M. Grimshaw J. Clinical gutdelines (Giduri clinice)
82. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999, 459с.
83. Ланг Т., Сесик М. Как описывать статистику в медицине. М., 2011, 477с.

INDEX ALFABETIC AL GLOSARULUI

Ajustarea volumului eșantionului pentru non-răspuns	420	Cercetarea periodică	428
Alocarea ascunsă (randomizată)	420	Cercetarea prin selecția aleatorie	428
Alocarea cvasirandomizată	420	Cercetarea prin selecția în cuiburi (în serii, în clustere)	428
Analiza cost-beneficiu	420	Cercetarea prin selecția mecanică	428
Analiza cost-eficacitate	421	Cercetarea prin sondaj	428
Analiza cost-utilitate	421	Cercetarea prin selecția tipică (stratificată)	429
Analiza covarianței (ANCOVA)	421	Cercetarea selectivă	429
Analiza deciziei	421	Chestionarul statistic	429
Analiza multivariată	421	Chestionarul de informare	429
Analiza stratificată	422	Chi-pătrat (χ^2)	429
Analiza varianței (ANOVA)	423	Coeficientul de corelație Pearson	429
Anii de viață cu rectificare la calitatea vieții	424	Coeficientul de corelație Spearman	429
Anii de viață cu rectificare la dizabilitate	424	Coeficientul de corelație: evaluare	430
Anii pierduți de viață potențială	424	Cohorta	430
Aplicabilitate (validitate externă, relevanță, transferabilitate)	424	Colaborarea Cochrane	430
Asocierea epidemiologică	425	Co-morbiditatea	430
Biblioteca lui Cochrane	425	Compararea statistică	430
Biostatistica	425	Componentele ratei	431
Calcularea „Raportul Șanselor”	425	Conceptul de deces prematur	431
Calcularea riscului relativ	426	Confuzia	431
Căutarea manuală	426	Controlul	431
Cauzalitatea	426	Corecția erorii de tip I (Bonferroni)	432
Cercetarea după frecvență	426	Corelația	432
Cercetarea la un moment critic	426	Cox, modelul lui	432
Cercetarea curentă	427	Definirea expunerii „E”	432
Cercetarea epidemiologică	427	Densitatea incidenței	432
Cercetarea integrală	427	Designul de pereche („imperecheat”)	433
Cercetarea monografică	427	Deviația standard	433
		Diferența nesemnificativă statistică	433

Diferența semnificativă statistică	433	Estimarea efectului (efectul tratamentului)	439
Diferențele dintre studii în estimarea efectelor	433	Etapele cercetării	439
Direcția efectului	433	Evaluarea critică	440
Distribuție normală	434	Evaluarea critică a dovezii externe găsite – pasul 4 al MBD	440
Dovezile externe – pasul 3 al MBD	434	Evaluarea puterii statistice	440
Dovezile interne – pasul 2 al MBD	434	Expunerea	440
Dublu orb	435	Factorul de confuzie	440
Edmond Hailey	435	Factorul de protecție	441
Efectul placebo	435	Factorul de risc	441
Efectul surrogat	435	Factorul modificador de efect	441
EMBASE	436	Forța asocierii	442
Epidemia	436	Fracția atribuibilă	442
Epidemiologia	436	Fracțiunea atribuibilă	442
Epidemiologia analitică	436	F-test	442
Epidemiologia descriptivă	436	Funcția indicatorului de analiză	442
Epidemiologia generală	436	Funcția indicatorului de comparare	442
Epidemiologia specială	436	Funcția indicatorului de estimare	442
Eroarea	436	Funcția indicatorului de măsurare	442
Eroarea de informație	436	Funcția indicatorului de sinteză	443
Eroarea de selecție	437	Funcțiile indicatorilor statistici	443
Eroarea de tip I	437	Ghidurile clinice	443
Eroarea de tip II	437	Gottfried Achenwall	443
Eroarea sistematică (bias)	437	Herman Conring	443
Eroarea sistematică de detecție	437	Impactul expunerii	443
Eroarea sistematică de execuție	437	Incidența	443
Eroarea sistematică de memorie	438	Indexul Medicus	443
Eroarea sistematică de publicare	438	Indicatorul statistic	443
Eroarea sistematică de selecție	438	Indicatorii derivați	444
Eroarea sistematică de uzură	439	Indicatorii primari	444
Eroarea standard pentru valorile medii	439	Indicatorii statistici	444
Eroarea standard pentru valorile relative	439	Indicatorii statistici derivați	444

Indicatorii statistici primari	444	Metoda istorică	453
Indicatorul statistic	444	Metoda lui Bayes	453
Indicii statistici	444	Metoda observației	454
Integrarea dovezilor externe		Metoda observației (directă)	455
în dovezile interne – pasul 5 al MBD	445	Metoda statistică	455
Intervalul de încredere (I)	445	Metodele adecvate de randomizare	455
Ipoteza nulă	445	Metodele de colectare a datelor	455
John Ground	446	Metodele de selectare a totalității	
John Snow	446	selective	455
Kaplan-Meier, curbă	446	Metodele de selecție aleatorie	
Kappa (k), scor	446	pentru SCR	455
Legea cifrelor mari	447	Metodele de selecție „orb” pentru SCR	456
Lista de control	447	Metodele de selecție pentru SCR	456
Mărimile relative	447	Metodologia statistică	456
Mărimile relative de coordonare		Metodologia studiului	456
(raport)	447	Model aditiv	456
Mărimile relative de intensitate (rata)	447	Model logistic	456
Mărimile relative de structură		Model multiplicativ	456
(proporția)	447	Modificarea efectului	456
Măsurarea efectului (bolii)	447	Monografia	457
Măsurarea expunerii	448	Morbiditatea	457
Media ponderată	448	Morbiditatea diagnosticată	457
Medicina bazată pe dovezi	448	Morbiditatea diagnosticabilă	457
Medline	450	Morbiditatea reală	457
Meta-analiza	450	Morbiditatea resimțită	457
Meta-analiza de tip I	451	Morbiditatea: scopul analizei	457
Meta-analiza de tip II	451	Mortalitatea infantilă	457
Metoda de chestionare	452	Mortalitatea maternă	457
Metoda economică	452	Mortalitatea primei copilării	
Metoda economico-matematică	452	(1-4 ani 11 luni 29 de zile)	457
Metoda epidemiologică	452	Mortalitatea sub 5 ani	
Metoda experimentală	453	(4 ani 11 luni 29 de zile)	457
Metoda extragerii informației		Mortinatalitatea	457
dintr-un formular statistic (indirectă)	453		

Nivelul de încredere	458	Rata	467
Nivelul dovezii	458	Rata (riscul) evenimentului în grupul experimental (REE)	467
Numărul necesar de tratat (NNT)	458	Rata (riscul) evenimentului în grupul de control (REC)	467
Observarea părții principale	459	Rata de fatalitate	467
Omogenitatea	459	Rata de incidență cumulată	467
Orbirea	459	Recensământul populației	467
Perioada de spălare	459	Registrul Cochrane al studiilor de control	468
PICO	460	Registrul Cochrane de recenzii sistematice	468
Placebo	460	Registrul Cochrane de studii terapeutice	468
Postulatele lui R.Koch	460	Relația de cauzalitate	468
Precizia	461	Relațiile „expunere-boală”	468
Prevalența	461	Relațiile de cauzalitate în domeniul bolilor necontagioase	468
Prezumțiile fundamentale	461	Relevanța	469
Probabilitate	461	Reviul sistematic	469
Probabilitatea „p” sau eroarea aleatorie	462	Reviurile narative (descriptive)	469
Probabilitatea evenimentului în grupul de control	462	Rezultatul	469
Probabilitatea evenimentului în grupul experimental	462	Riscul	469
Probabilitatea relativă a evenimentului	462	Riscul în populație	470
Profilaxia primară	462	Riscul relativ	470
Profilaxia secundară	463	Riscul relativ (Mantel-Haenszel)	470
Profilaxia terțiară	463	Riscuri atribuibile	470
Puterea statistică	463	ROC (Receiver Operating Characteristic) curbă	471
Randomizarea	463	Secvențele metodei epidemiologice	472
Randomizarea stratificată	463	Semnificația clinică	472
Rapoartele de serii de cazuri	464	Semnificația statistică	472
Rapoartele statistice	464	Sensibilitatea	473
Raportul de caz	464	Sondajul statistic	474
Raportul de probabilitate	464	Specificitatea	474
Raportul de probabilitate pozitiv (RP+)	466		
Raportul de probabilitate negativ (RP-)	466		

Standardul de aur	474	Studiul clinic randomizat: seriat	481
Statistica	474	Studiul clinic randomizat: simplu orb randomizat	481
Studiile analitice	474	Studiul clinic randomizat: triplu orb randomizat	481
Studiul caz-control (caz-martor)	474	Studiul clinic randomizat: dublu orb randomizat	481
Studiile caz-control cu volume inegale ale loturilor	476	Studiul clinic secvențial	481
Studiile de prognostic	477	Studiul de caz	482
Studiile descriptive	477	Studiul de caz, clasificări	482
Studiile descriptive ale prevalenței (studii transversale)	478	Studiul de caz: avantajele	482
Studiile descriptive de incidență	478	Studiul de caz: definiție	482
Studiile descriptive: sursele și metodele de colectare a datelor	478	Studiul de caz: etape	482
Studiile ecologice (de corelație)	478	Studiul de cohortă	482
Studiile epidemiologice analitice	479	Studiul de cohortă de tip 1	484
Studiile experimentale (de intervenții)	479	Studiul de cohortă de tip 2	484
Studiile experimentale și neexperimentale	479	Studiul de cohortă: avantajele	484
Studiul clinic deschis	479	Studiul de cohortă: dezavantajele	484
Studiul clinic randomizat	479	Studiul de cohortă: sinonimele	485
Studiul clinic randomizat: avantaje	479	Studiul negativ	485
Studiul clinic randomizat: dezavantaje	480	Studiul observațional	485
Studiul clinic randomizat: dublu orb randomizat	480	Studiul pozitiv	485
Studiul clinic randomizat: etape	480	Studiul primar (original)	485
Studiul clinic randomizat: etapa I	480	Studiul prospectiv	485
Studiul clinic randomizat: etapa a II-a	480	Studiul retrospectiv	486
Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 1	480	Studiul terapeutic	486
Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 2	480	Studiul terapeutic controlat	486
Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 3	481	Studiul transversal (de prevalență)	486
Studiul clinic randomizat: etapa a II-a, faza 4	481	Supravegherea	487
		t (test) (Student t-test)	487
		Tabelul de contingență 2x2	487
		Tabelul de contingență 2x2: conținutul celulelor	488
		Teoria probabilităților	488

Testul „împerecheat”	488	Unitatea de observație simplă	491
Testul Kruskal-Wallis	488	Unitatea de observație complexă	491
Testul Log-rank	488	Urmărire (follow-up)	491
Testul lui Rank	489	Validitatea	492
Testul Mann-Whitney „U”	489	Validitatea internă	492
Testul Mantel-Haenszel	489	Validitatea externă	492
Testul McNemar	489	Valoarea negativ predictivă	493
Testul statistic non-parametric	489	Valoarea pozitiv predictivă	493
Testul statistic parametric	489	Variabila	493
Testul Wilcoxon	489	Variabila continuă	493
Teste direcționale	489	Variabila discontinuă (discretă)	493
Teste pentru comparații multiple (multiple comparison tests)	490	Variabila dependentă	493
Testele screening	490	Variabila dihotomică (binară, bimodală)	493
Testele screening: caracteristicile	490	Variabila independentă	493
Testele screening: tipuri	490	Variabila nominală	493
Tipurile de rate	490	Variabila ordinală	494
Tipuri de studii descriptive	490	Volumul eșantionului pentru studiile caz-control	494
Totalitatea statistică	490	Volumul eșantionului pentru studiile clinice randomizate	495
Totalitatea statistică integrală	491	Volumul eșantionului pentru studiile de cohortă	497
Totalitatea statistică selectivă	491	Volumul eșantionului pentru studiile descriptive	498
Unitatea de observație	491	William Petty	498
Unitatea de observație atributivă	491		
Unitatea de observație numerică	491		