

Anchetele epidemiologice observaționale. Anchete epidemiologice experimentale

**Disciplina Sănătate Publică și Management
Curs pentru studenți, anul V, Facultatea de
Medicină, UMF Carol Davila
2018-2019**



Clasificarea anchetelor epidemiologice - OMS



I. După obiectivul urmărit:

DESCRIPTIVE

- *populationale* (anchete de prevalenta, corelationale/ecologice)
- *Individuale* (raport de caz, serii de cazuri, cross-sectional surveys)

ANALITICE

- *observationale* (de cohorta; caz-control)
- *de interventie* (clinical trials)

II. După rolul investigatorului

- Anchete observationale
- Anchete de interventie/experimentale

III. După directia temporală

- Anchete transversale
 - de prevalență
 - ecologice
- Anchete longitudinale
 - de cohortă (prospective, prospectiv istorice-ambispective, cohorta retrospectiva)
 - caz-control (retrospective)



ANCHETE ANALITICE

- De tip observational
 - investigheaza relațiile dintre EXPUNERE / REZULTAT (Factor de risc/Boala)
 - permit evaluarea asociației epidemiologice
 - permit inferențe de tip cauzal
- tipuri:
 - 1) de cohorta
 - 2) caz-control



Ancheta de cohorta - scop

- Dovedesc existența sau inexistența unei asociații epidemiologice (măsoara forta asociației epidemiologice – RR, RA)
- Permit generalizări de tip cauzal
- Verifică validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate în urma studiilor descriptive

Alte denumiri:

- studii de așteptare
- studii de urmărire (follow-up)
- studii etiologice
- studii de incidență

ANCHETA DE COHORTĂ



Expunere → Efect

Direcția de realizare a studiului

→
Timp



Tipuri de anchete de cohortă

- Propriu-zis **prospective**, - efectul e vazut ca rezultat al expunerii precedente
- de cohorta **retrospective** - datele despre FR si B sunt culese din trecut (documente medicale)
- **de tip prospectiv istoric** (ambispective) - Expunere si Rezultatul au apărut in trecut, dar se urmareste in timp aparitia altor rezultate datorate aceleiasi expuneri (x. razboiul din Golf, Cernobal)



Studiul Framingham

- Din 1948, eșantioane din rezidenții localității Framingham, Massachusetts au fost investigate cu privire la asocierea dintre presupuși factori de risc și apariția bolii cardiace sau a altei boli

Ipoteze:

- persoanele cu HTA fac boală coronariană cu o frecvență mai mare decât cele cu TA normală
- hipercolesterolemia este asociată cu o incidență crescută a bolii coronariene
- fumatul și alcoolul sunt asociate cu o incidență crescută a bolii coronariene
- activitatea fizică crescută este asociată cu o scădere a incidenței bolii coronariene
- o greutate crescută predispune la boală coronariană



Studiul Framingham

- Populația studiului: 5127 bărbați și femei între 30 și 62 ani, fără boală cardiovasculară la includerea în studiu (1948-1952)
- Cohorta era examinată la fiecare 2 ani și se supravegheau zilnic internările de la spitalul Framingham

Expunerile studiate:

- fumatul
- consumul de alcool
- obezitatea
- hipertensiunea arterială
- nivelele crescute ale colesterolului seric
- nivelele scăute de activitate fizică, etc.

ANCHETA DE COHORTĂ TIP I (STUDII DE AȘTPTARE/ STUDII DE URMĂRIRE/ FOLOW-UP)



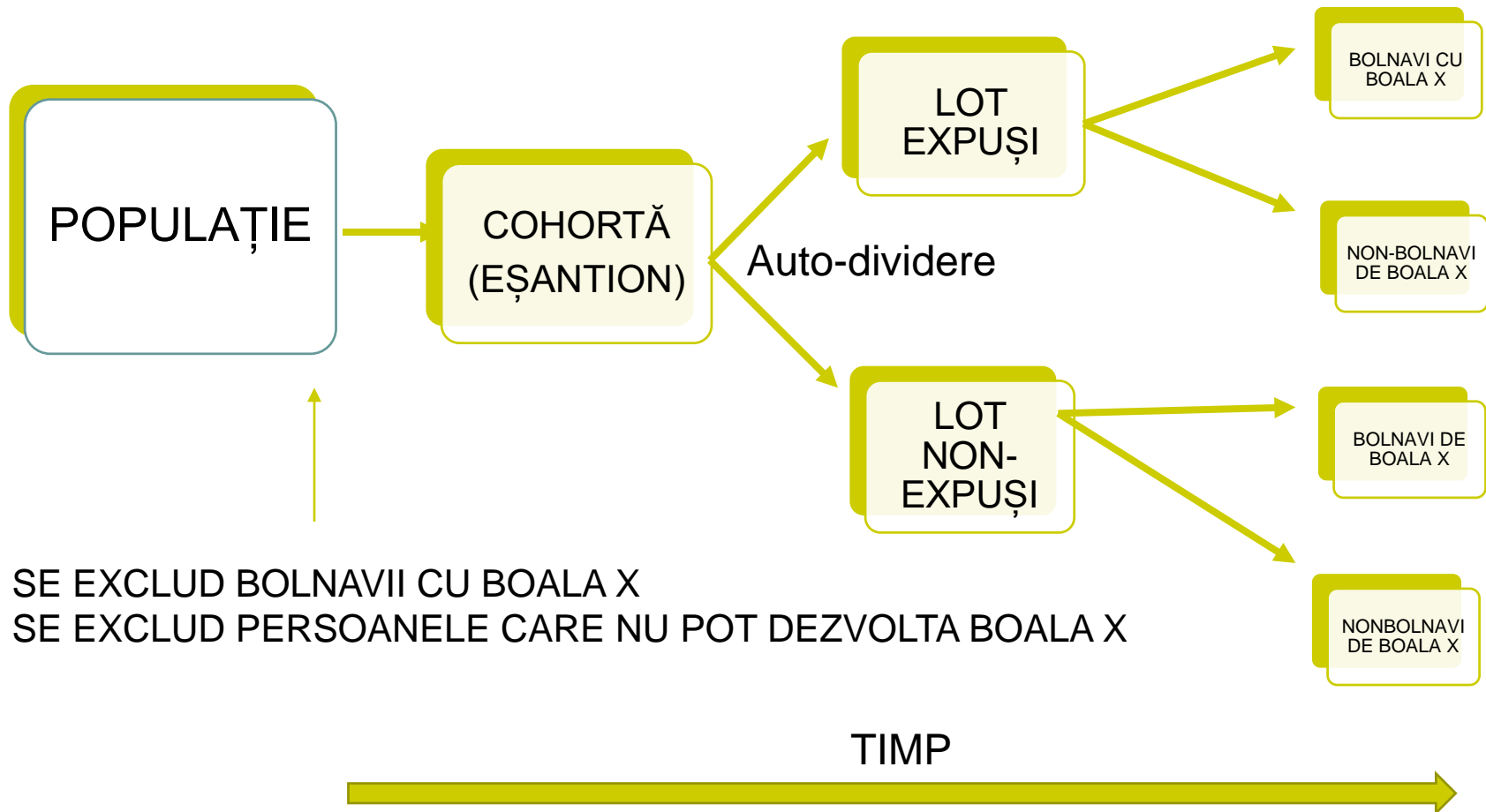
1. DEFINIREA
POPULAȚIEI
DE STUDIU
(SELECTARE
A COHORTEI)

2. EVALUAREA
EXPUNERII

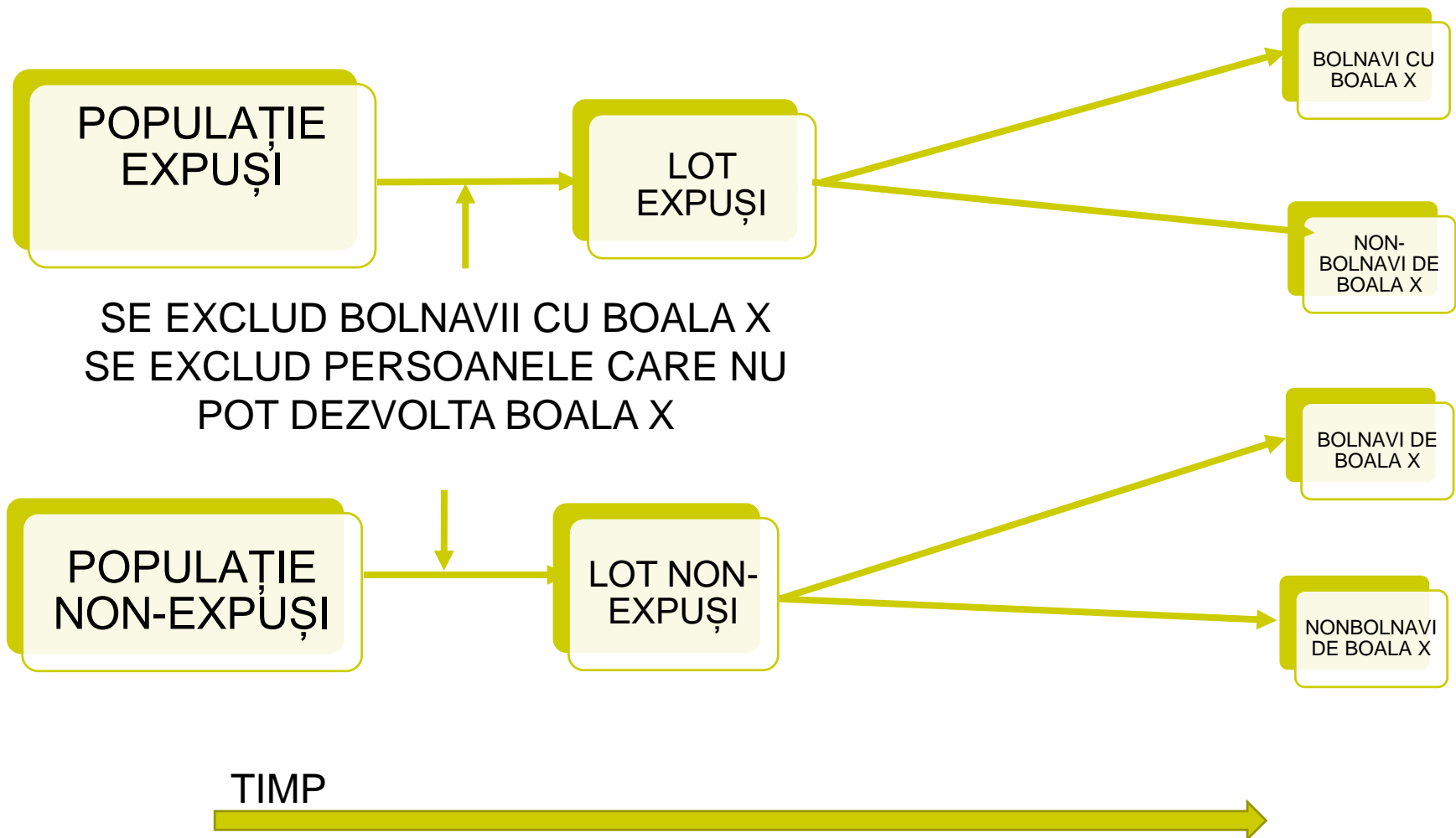
3. URMĂRIREA
LOTURILOR

4. EVALUAREA
EFECTULUI

5. ANALIZA
DATELOR



ANCHETA DE COHORTĂ TIP II





Repere

- **Obiectul investigatiei – ÎNTREBAREA DE CERCETAT**
- **Populația de studiu**
- **Variabilele de cercetat (EXPUNERE SI REZULTAT)**
 - **expunerea - factor incriminat a fi responsabil de un anumit rezultat (pasiva)**
 - Naturala/ cu variabila intrinseca (TA, G)
 - comportamente
 - **rezultat - orice efect considerat ca s-ar datora unei expuneri;**
 - trebuie definit anterior inceperii anchetei
 - simptome/caracteristici ale bolii -soft end point
 - Hard end point-relaționate rezultatului bolii

1. DEFINIREA POPULATIEI DE STUDIU



ANCHETELE DE COHORTĂ – criterii de includere in studiu

- La începerea studiului, subiecții **NU TREBUIE SĂ AIBĂ BOALA**
- Înaintea începerii studiului, trebuie **excluși cei care NU POT FACE BOALA**
 - prin anamneză, ex.clinic, teste diagnostice



1. DEFINIREA POPULAȚIEI DE STUDIU

Cohorta tip 1

- *Esantion din populatia de interes*
- *Dupa includerea in studiu se cerceteaza nivelul de expunere*
- *Esantionul se autodivide in expusi si neexpusi*

Alternative:

- utilizarea unei "cohorte tip" ca in cazul studiului de la Framingham, in care populatia a reprezentat un model tipic pentru orasele mai mici din SUA;
- populatii "captive" (scolari, militari);

Cohorta tip 2:

- Se porneste de la expusi si neexpusi (calitate mai scazuta comparativ cu cohorta tip 1)

Utilizare:

- grupuri profesionale expuse la un anumit risc profesional.
- (ex: fumători, mineri uraniu, muncitori cu azbest, locuitori Cernobîl) + martori neexpusi - cand FR are frecventa mica in populatie



2. MĂSURAREA DATELOR

2A. MĂSURAREA EXPUNERII

Metode:

- **directe** prin:
 - observare;
 - examen clinic, paraclinic;
 - interviu;
- **indirecte** prin:
 - -culegerea de date individuale din diverse inscrisuri (foaia de observatie, fisa de consultatie);
 - -culegere de date din inscrisuri colective care se refera la expunerea colectiva la un anumit factor de risc

2. MĂSURAREA DATELOR



2B. MĂSURAREA REZULTATULUI (EFECTULUI/BOLII)

- Se efectuează identic la expuși ca și la neexpuși (procedurile de identificare a bolii trebuie să fie aceleași la expuși și neexpuși)
- se definesc detaliat efectele de interes (criteriile diagnostice)

Surse rezultate

- certificatele constatatoare de deces
- foile de observatie, fisele de consultatie, concediile medicale sau registre speciale (cancer, malformatii);
- examinarea periodica a cohortelor urmarite, cu inregistrarea rezultatelor, precum si cu consemnarea schimbarilor care apar in expunerea la factorul de risc si in comportamente, reprezinta cea mai frecventa modalitate de a obtine informatii despre expunere si rezultate.



3. ANALIZA DATELOR

Pe baza datelor obtinute din ancheta se măsoară:

1. Frecvența bolii sau deceselor;
2. Forța asocierii epidemiologice;
3. Impactul acțiunii factorului de risc în populație.

Datele rezultate din anchetă se introduc într-un tabel de contingenta de tipul “2x2”:



Măsurarea asociației epidemiologice

- riscul bolii (decesului) la expuși
- riscul bolii (decesului) la cei neexpuși

RISCOL RELATIV

- Arată de câte ori este mai mare riscul bolii (decesului) la expuși față de neexpuși;
- Măsoară forța asocierii epidemiologice

Riscul atribuibil

- arată cu cât este mai mare riscul la cei expuși față de neexpuși
- măsoară **excesul riscului la expuși** adică partea din risc care se datorează factorului de risc

Fracțiunea riscului atribuită la expuși

- arată cât la sută din riscul expușilor se datorează factorului de risc
- se calculează în anchetele de tip 1



Impactul acțiunii factorului de risc în populație - se măsoară prin **RISCU ATRIBUIBIL ÎN POPULAȚIE**

Interes pentru organizatorul de sanatate în elaborarea strategiilor de intervenție pentru prevenirea și controlul bolilor în populație!!!



Ancheta de cohortă

Avantaje

- calitate mare - in momentul proiectării rezultatele nu sunt cunoscute, apar după act FR;
- **permit evaluarea directă a riscului relativ și atribuabil;**
- se pot măsura **toate efectele** generate de un FR;

Limite:

- de ordin logistic – greu de proiectat, de condus, expertiza.
- de ordin administrativ - populatii largi, costuri mari.
- perioada lungă de urmarire.
- subtierea loturilor.
- nu se pot repeta pe aceleasi loturi.

ANCHETA CAZ CONTROL



Expunere ← Efect
Direcția de realizare a studiului



ANCHETELE CAZ-CONTROL



- Analitice
- Observaționale
- Retrospective
- unitatea de observație: individul (nu grupul, populația)
- alte denumiri: studii caz-martor, retrospective, anamnestice

ANCHETELE CAZ-CONTROL



Scopul:

- dovedesc existența sau inexistența unei asociații epidemiologice (estimată prin Odds Ratio)
- verifică validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate în urma unor tipuri de studii descriptive

Anchetele caz-control



- Sunt cele mai frecvente studii epidemiologice analitice
- sunt singura modalitate practică de a identifica factorii de risc **pentru bolile rare (prevalența în populație <10%)**
- se potrivesc cel mai bine bolilor care necesită îngrijiri medicale (ex. cancer, fractură de șold etc.)
- **Permit studiul asocierii dintre mai mulți factori de risc și boală - boli cronice**

Etapa 1. Selectionarea loturilor



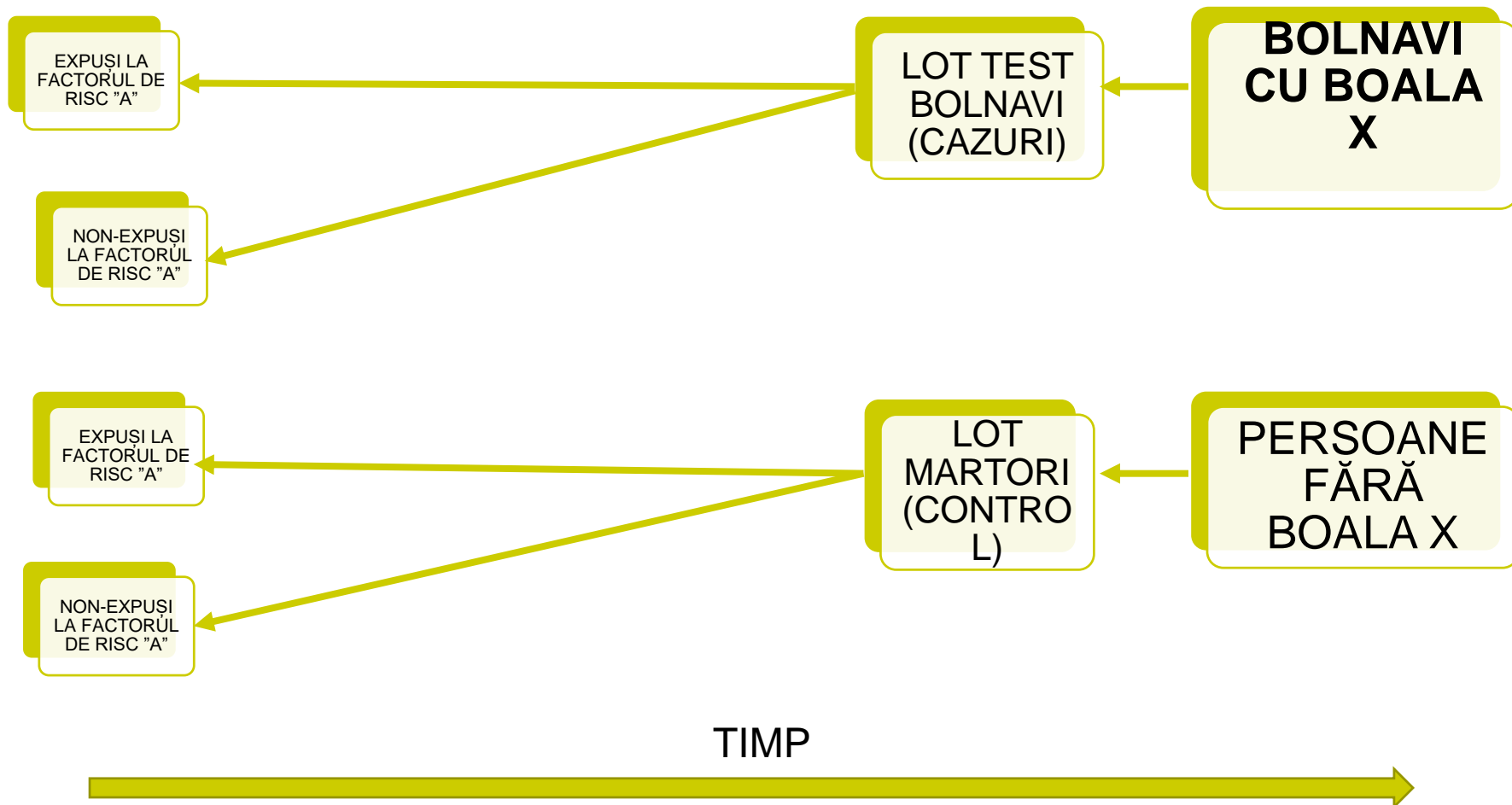
Fiind anchete analitice sunt necesare 2 loturi:

- lotul cazurilor (bolnavi cu o anumită afecțiune) care reprezintă lotul test;
- lotul de comparare (non-bolnavi) care reprezintă lotul martor.

In ambele loturi se caută anamnestic factorul de risc.



Modelul anchetei caz-control





1. Selecționarea loturilor

Etape:

- **formularea unor criterii de diagnostic** - eliminate ambiguitatile legate de forma, de stadiul bolii
- **delimitarea in timp si spatiu** (de unde se selectioneaza cazurile)
- baza de selectie (eligibili) trebuie sa fie mai numeroasa pentru a obtine numarul cazurilor necesare
- Nr de cazuri depinde de: prevalenta expunerii în gr de control, marimea RR estimat, eroarea de speta I și II

Lotul test poate fi constituit din:

- Bolnavi spitalizati;
- Bolnavi din populatia generala, ceea ce ar creste reprezentativitatea anchetei; nu ar mai exista factorul de distorsiune reprezentat de atractia bolnavului fata de spital;
- Categori special selectionate (anumite boli profesionale).

Este de dorit sa fie selectionate

- **Cazuri noi de boala** si nu cele vechi, deoarece pot apare factori de distorsiune (de exemplu, la cazurile vechi de boala, frecventa factorului de risc sa fie mai mica, urmare a modificarii comportamentului unor bolnavi)
 - in cazul cind boala este rara suntem constrinsi sa luam in studiu atat cazuri noi cit si cazuri vechi de boala.
- **Cazuri din populatia generala**- formele bolii intilnite in populatia generala fiind diferite de cele care ajung in spital

1. Selecționarea loturilor



Selectarea martorilor – partea critică:

- Martorii trebuie să fie similari lotului de cazuri, cu excepția bolii
- Martorii - persoane de același gen, din aceeași grupa de vîrstă, dar fără boli care se asociază altor factori de risc
- Efectivul grupului martor - mai mare decît lotul cazurilor, pentru a crește puterea statistică atunci cînd cazurile sînt greu de obținut (3:1)

2. Culegerea datelor



2 conditii:

- folosirea acelorasi metode si pentru lotul cazurilor si pentru lotul control;
- acuratetea informatiilor sa fie cit mai mare.

Datele pot fi culese:

- din foile de observatie;
- prin examinarea directa sau interviu.

Distorsiuni (deoarece informatiile se culeg dupa aparitia bolii) generate:

- bolnavi (nu-si amintesc despre factorii de risc);
- investigator (va cauta cu insistenta prezenta factorilor de risc la cei care au boala).
- evitabile daca persoana care culege informatiile nu cunoaste:
 - ipoteza epidemiologica care se doreste a fi verificata;
 - loturile luate in studiu.

3. Analiza datelor – Măsurarea forței asociației epidemiologice



În ancheta cazuri-control, **riscul relativ nu se poate calcula direct** pentru că nu se poate măsura riscul bolii la expuși și la neexpuși.

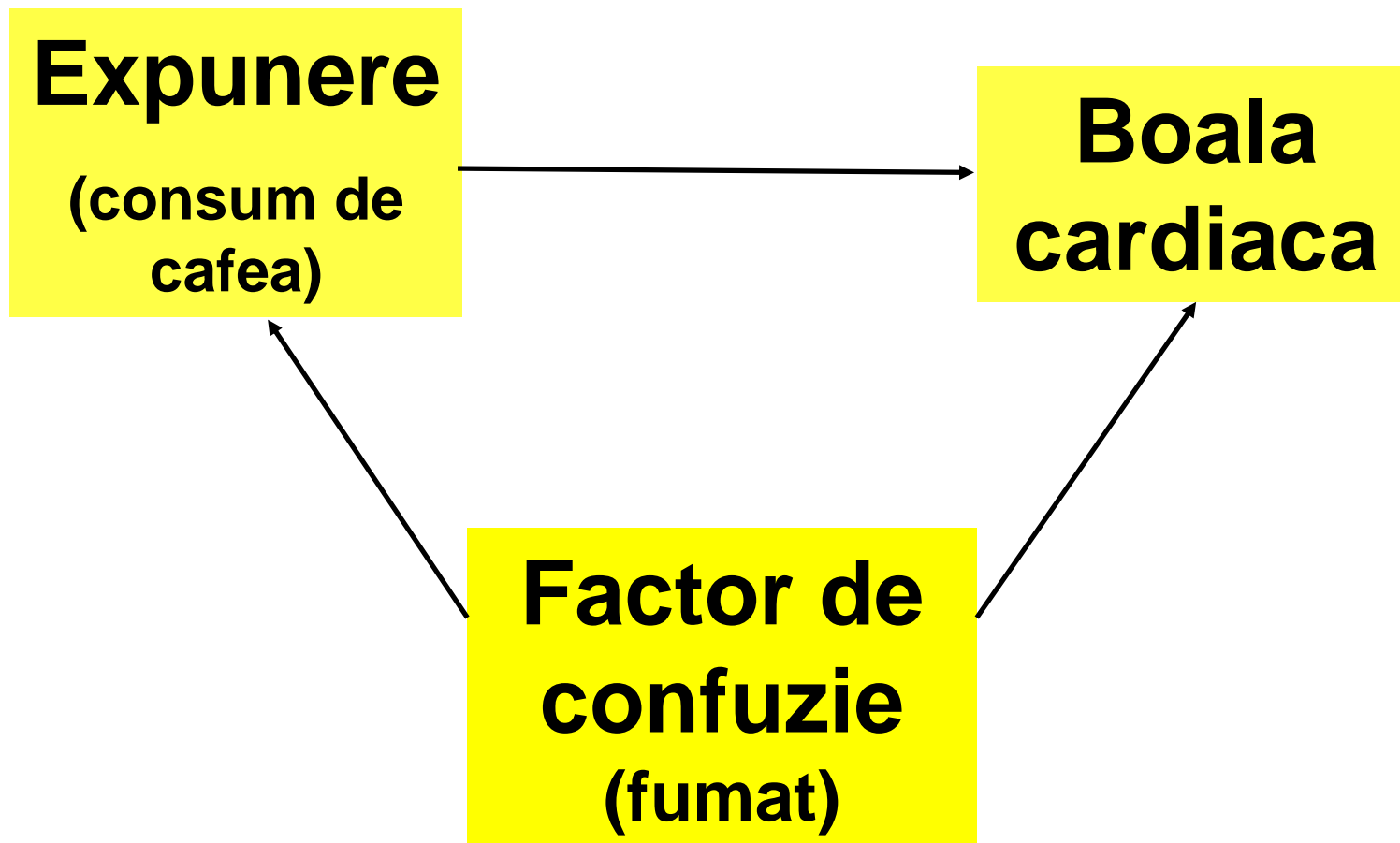
Pentru **măsurarea forței asociației epidemiologice în anchetele de tip caz-control se folosește odds ratio (raportul cotelor, OR).**



Factorii de confuzie

- Pot sa apară în studii epidemiologice care vizează asociația dintre o expunere și un rezultat, atunci când o alta expunere se asociază direct atât cu boala, cât și cu expunerea luată în considerare inițial.
- Confuzia apare atunci când efectele celor doua expuneri nu sunt separate si se ajunge la concluzia incorecta ca efectul este datorat factorului asociat si nu expunerii reale
- Creează aparența unei asociații cauză efect care, în realitate, nu exista
- Ex: vârsta, categoria socială.

Exemplu:





Ancheta caz control

Avantaje

- realizare mai facilă comparativ cu cohorta;
- ieftine;
- realizare mai rapidă;
- frecvent lotul test este alcătuit din cazuri clinice (bolnavi internati in spital, deci acces facil pentru investigator);
- indicate pentru boli rare si/sau boli cu perioada de latentă mare.

Limite

- nu permit o estimare directă a riscurilor / fortei de asociație epidemiologice (ci o estimare indirectă a OR);
- pot induce distorsiuni de selecție, de informație, de confuzie;
- alegerea grupului control care este foarte importantă creează deseori probleme.

Anchetele intervenționale



- Definitie - Studii de cohorta (FR - B) in care **cercetatorul manipuleaza factorul studiat** si observa efectul asupra criteriului de rationament
- Sunt singurele anchete în măsură să dovedească relația cauzală sau eficacitatea unor tratamente, intervenții, decizii diagnostice și organizatorice
- Probează practic, o ipoteză elaborată în cadrul anchetelor descriptive și verificată analitic
- Dovada experimentală- ultimul dintre criteriile de plauzibilitate Hill-Evans
- Considerente etice

Unitatea de analiză

- Indivizi,
- familii,
- grupuri,
- organizatii,
- Comunitati.





Domenii de aplicare

- Evaluarea eficacității vaccinurilor noi;
- Experimentarea medicamentelor noi;
- Evaluarea unor noi conduite terapeutice;
- Evaluarea unor forme de organizare a serviciilor de sănătate;
- Evaluarea unor programe de educație;
- Evaluarea unor modalități noi de depistare a unor factori de risc sau maladii.

Etapele unei anchete experimentale



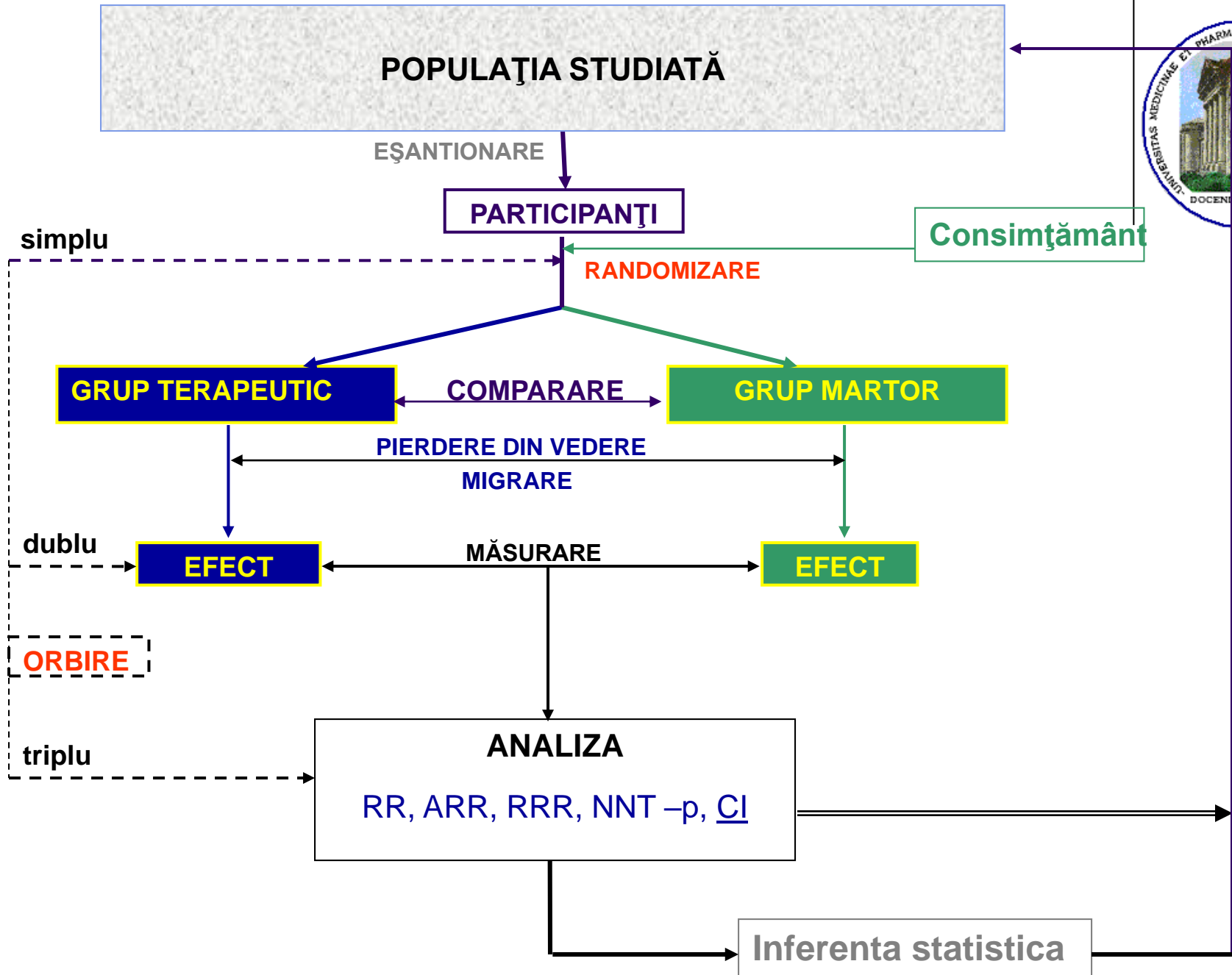
I. Alegerea loturilor

II. Administrarea intervenției

III. Culegerea datelor (consemnarea rezultatelor)

IV. Analiza datelor si testarea statistica a deosebirilor constatate

V. Interpretarea datelor





I. Alegerea loturilor

A. Criterii de includere:

- clinice și demografice (grupa de vârstă, sex) care definesc populația potențială la care pot fi generalizate rezultatele
- geografice și temporale - definesc populația accesibilă (disponibilă pentru studiu)

B. Criterii de excludere

- Caracteristici care riscă să altereze calitatea datelor sau interpretarea rezultatelor (alcoolici, alta afecțiuni)
- Aspecte etice (nu doresc să participe la studiu)



I. Alegerea loturilor (2)

Esantionarea

- **Probabilistică** - fiecare individ are o anumita probabilitate de selectie specificata (tragere la sorti simpla, stratificata, a grupelor, pasul mecanic)
- **Neprobabilistică** (calitativa)- nu specifică o probabilitate de selecție; practica dar mai puțin riguroasă

Pregatirea loturilor

- Evaluarea subiecților (înregistrare, măsurarea diferiților parametri importanți pt studiu)
- **consimțământul informat = drept al pacientului**
- dreptul de a se retrage în orice etapă

Repartizarea subiecților în loturi - randomizarea (șanse egale de a fi în unul din loturi)

- repartizarea = ireversibila
- alocarea randomizata \neq eșantionarea randomizată

II. Administrarea intervenției

- Mod deschis –
erori
- orb (simplu orb)
- dublu orb
- triplu orb





III. Consemnarea rezultatelor

- Stabilirea cât mai exactă a rezultatului interesant pt studiu (criteriul de raționament)
 - Ex fibrinolitice-IMA
- **Important:** monitorizarea complianței subiecților (măsurare prin chestionare, analiza metaboliți urinari)



IV. Prelucrarea datelor

Tabel de contingență 2x2

- R1 = riscul apariției evenimentului la lotul test
- R0 = riscul apariției evenimentului la lotul martor
- **Forța asociației** –RR, RA (partea atribuibilă intervenției)

c. Analiza riscurilor



Interventie	Rezultat		Total
	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d

a = persoanele din lotul de interventie care ating rezultatul

b = persoanele din lotul de interventie care nu ating rezultatul

c = persoanele din lotul de control care ating rezultatul

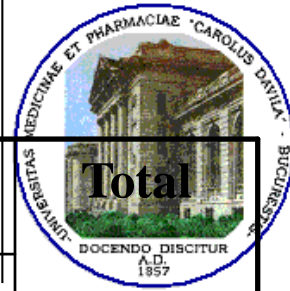
d = persoanele lotul de control care nu ating rezultatul

a+b = totalul subiectilor care au primit interventia (lotul test)

c+d = totalul subiectilor care au primit alternativa la interventie (lot control)

a+c = totalul subiectilor care au atins rezultatul

b+d = totalul subiectilor care nu au atins rezultatul



Masurarea asociației

$$R_1 = \frac{a}{a+b}$$

- riscul efectului
in lotul test

$$R_0 = \frac{c}{c+d}$$

-riscul
efectului in
lotul control

$$RR = \frac{R_1}{R_0}$$

-RISCVL RELATIV

- Arată de câte ori este mai mare riscul efectului la lotul de interventie, fata de lotul de control

-Masoara forta asocierii epidemiologice

INT	EFECT		Total
	+	-	
+	a	b	a+b
-	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	a+b+c+d



- **AR (Risc atribuibil) = $R1 - R0$** (cu cat este mai mare probabilitatea de aparitie a efectului in lotul de interventie fata de lotul de control)
 - Daca $R1 - R0 < 0$, $AR = ARR$
- **ARR (reducerea absoluta a riscului/absolute risk reduction) = $R0 - R1$**
- **NNN (number needed to treat) = $1 / (R0 - R1)$** (cati subiecti este necesar sa fie tratati pentru o obtine un rezultat favorabil, pozitiv)
- **NNH (number needed to harm) = $1 / (R1 - R0)$** , daca $R1 > R0$ (cati subiecti trebuie tratati pentru a obtine efecte adverse)
- **RRR (relative risk reduction) = $(R1 - R0) / R0$**

Interpretarea semnificației riscului



RR	RA	Concluzia
RR>1	RA>0	Factor de risc
RR=1	RA=0	Factor indiferent
RR<1	RA<0	Factor de protecție

- Pentru ca asociația epidemiologică dintre factorul de risc și boală să fie dovedită **riscul relativ trebuie să fie mai mare decât 1 și semnificativ statistic**
- se aplică un test de semnificație statistică în funcție de natura variabilelor χ^2 -calitative, coeficient de corelație-cantitative, analiza de varianță (variabile cantitative - variabile calitative), sau se determină intervalul de încredere al riscului).

Tipuri anchete experimentale și de intervenție



1. Studii clinice randomizate (Randomized Clinical Trials/RCT)
2. Studii in teren (Field trials)
3. Studii comunitare (Community trials)



1. Studii clinice randomizate

- Experimentale (quasiexperimentale)
- **esențiale pentru dezvoltarea de noi tratamente**
- proiectate în vederea evaluării unui tratament pe om, prin compararea rezultatelor obținute pe un grup test, care primește tratamentul respectiv cu rezultatele dintr-un grup martor, comparabil, care primește placebo
- ambele grupuri sunt incluse în studiu, tratate și urmărite de-a lungul aceleiași perioade de timp



Studii clinice

- Grupurile pot fi stabilite prin randomizare sau altă metodă de alocare.
- Rezultatul măsurat poate fi decesul, un eveniment clinic nefatal sau un test de laborator.
- Perioada de observare poate fi scurtă sau lungă, în funcție de rezultatul măsurat



Fazele studiului clinic pe om

- **Studiile de faza I** se efectuează pe un număr mic de subiecți și au drept scop **precizarea siguranței și toleranței (sunt serii de cazuri clinice-descriptive)**
- **Studiile de faza II** precizează **eficacitatea optimală a tratamentului (descriptive)**
- **Studiile de fază III** stabilesc eficacitatea tratamentului, cel mai frecvent **prin teste terapeutice comparative, ideal randomizate (clinical trials; experimentale)**
- **Studiile de faza IV**, după comercializarea produsului, au drept scop precizarea **eventualelor indicații noi și a efectelor nedorite**, nedecelate în decursul etapelor precedente (descriptive; analitice-cohorte).

2. Studii clinice in teren (Field trials)



- Scop: prevenirea apariției bolii
- Evaluare logistică și financiară
- Implică persoane care nu prezintă semne de boală, dar despre care se presupune că sunt expuse FR
- Colectarea datelor – în teren, de la pers din populația generala

Exemple de studii „în teren”:

- testarea vaccinului Salk pentru prevenirea poliomielitei (pe copii)
- prevenirea bolii coronariene la bărbații de vârstă mijlocie cu risc crescut
- testarea unor metode de protecție împotriva efectului pesticidelor
- evaluarea impactului eliminării vopselelor pe bază de plumb din mediul domestic asupra saturnismului la copii



3. Studii comunitare

- Grupurile la care se refera intervenția – comunități
- Ideale pt bolile care au la origine factori sociali
- Limite: nr mic de comunități, nu se pot randomiza; sunt necesare alte metode pt a dovedi ca diferențele nu sunt date de particularitățile comunităților.
- Riscul subestimării efectului.

Exemple

- studiul cariilor dentare în doua comunitati comunitatatea A a primit florură de sodiu, administrată în apa de băut / comunitatea din B - Kingston a primit apă fără florură-a arătat reduceri clinice importante și semnificative statistic ale apariției dinților cariați, frecvenței lipsei dinților sau a dinților plombați.

Anchetele intervenționale - avantaje



- Principalul mod de a dovedi asociația epidemiologică
- Sunt de tip longitudinal
- Acuratețe - relativă

Anchetele intervenționale - dezavantaje



- greu de generalizat rezultatele
- obiectivele – fezabile pe grupuri mici, atipice – concluziunile nu pot fi generalizate
- disponibilitatea de participare la studiu
- considerente etice
- afectarea rezultatelor de așteptările cercetătorului
- complexe, costisitoare



Concluzii

- Probleme de fezabilitate, cost, etică
- Mai dificil de proiectat și de condus comparativ cu alte studii
- Al pe subiecti suficient de numeroși, proiectate si conduse după criterii științifice, pot furniza dovada cea mai puternica si mai directa a existentei relatiei Cauza-Efect