

# Tipuri de studii in cercetarea epidemiologica (Study design)

Dr. Cristian Băicuș  
Medicală Colentina, 2003

## Epidemiologia:

- distributia frecventei bolilor
  - epidemiologia descriptiva
- determinanti frecventei bolilor
  - epidemiologia analitica

# Tipuri de studii

- Descriptive

- populatii - studii de corelatie (ecologice)
- indivizi
  - cazuri
  - serii de cazuri
  - studii transversale

*EMITEREA  
DE IPOTEZE*

- Analitice

- observationale
  - caz martor
  - cohorta (prospective, retrospective)
- experimentale (RCT)

*DEMONSTRAREA  
IPOTEZELOR*

- Secundare

- sinteza sistematica & metaanaliza

# prospective - retrospective

relația temporală **inițiere studiu / efect studiat**

# Nivelul dovezii (EBM)

- I. Studii clinice randomizate
- II. Studii de cohortă
- III. Studii caz-martor
- IV. Studii transversale
- V. Studii de caz & serii de cazuri

**buna**



**VALIDITATE**

slaba

# STUDIILE DESCRIPTIVE

# STUDIILE DESCRIPTIVE

**Descriu caracteristicile unei populații țintă:**

- 1. Caracteristici personale ale membrilor colectivității (vârstă, sex, categorie socială, TA, colesterolemie etc.)**
- 2. Caracteristici temporale: distribuția temporală a bolilor și factorilor de risc**
- 3. Caracteristici spațiale: distribuția spațială a bolilor și a factorilor de risc.**

# STUDIILE DESCRIPTIVE

**simpliciter descriere**

**nu încearcă să caute prezența unor asociații epidemiologice și nu permit generalizări de tip cauzal.**



# Raportări de cazuri și serii de cazuri

- **Raportările de cazuri ( $\leq 5$ ) și seriile de cazuri = raportarea unui singur sau a unui grup de indivizi cu același diagnostic**
- **Avantaje:**
  - se pot aduna cazuri din diferite surse pentru a genera ipoteze și a se descrie noi sindroame
  - ex: hepatita, SIDA, b. Hodgkin, tratamente

# Raportări de cazuri și serii de cazuri

- **Limite:**
  - caracterul subiectiv al selecției cazurilor, legat de experiența și domeniul de interes al cercetătorului.
  - o treime din articolele de medicină clinică sunt rapoartări de cazuri.
  - nu se poate testa pentru asociere statistică deoarece nu există un grup de comparație relevant

# Raportări de cazuri

- 2 exemple “statistice”
- Marile reviste nu mai publică prezentări de cazuri
- Caracter EDUCAȚIONAL / cercetare

# Raportări de cazuri

## BMJ

- Raportari de cazuri interactive
- *Evidence-based* case reports
- Lectia saptamanii
  - Cat de frecventa este afectiunea (nu trebuie sa fie atat de rara incat sa fie irelevanta pt cititori)?
  - Cat de des este afectiunea trecuta cu vederea?
  - Cat de grava este nediagnosticarea ei?
  - Va contribui aceasta prezentare la prevenirea omisiunii ei?

*www.bmj.com – Resources for authors*

# Raportări de cazuri

**European Journal of Internal Medicine, oct 2008**

- Citate rar, nu cresc factorul de impact.
- Afecțiunile rare sunt rare și le găsim în cărți!
- Reacțiile adverse – raportate la agenții
- Dacă n-ați mai văzut așa ceva, nu înseamnă că nici ceilalți nu au văzut!
- Manifestare rară a unei afecțiuni frecvente

# Raportări de cazuri

## Journal of Medical Case Reports

- Efecte adverse sau interacțiuni medicamentoase neobisnuite sau neraportate încă
- Manifestări neașteptate sau neobisnuite ale bolilor
- Prezentări, diagnostice și/sau terapii ale bolilor noi
- O asocieră neașteptată între boli sau simptome
- Un eveniment neașteptat în cursul observării sau tratării unui pacient
- Descoperiri care aruncă o lumină nouă asupra patogenezei posibile a unei boli sau a unui efect advers
  
- Greșala de diagnostic sau tratament din care ceilalți au de învățat

# Raportări de cazuri

## Cases Journal

- Intelegi prezentarea de caz?
- Crezi ca este autentica?
- Vezi vreo problema etica?
- Lipseste vreo informatie care crezi ca ar trebui adaugata inainte de publicare?
- Perspectiva pacientului

# Raportări de cazuri și serii de cazuri

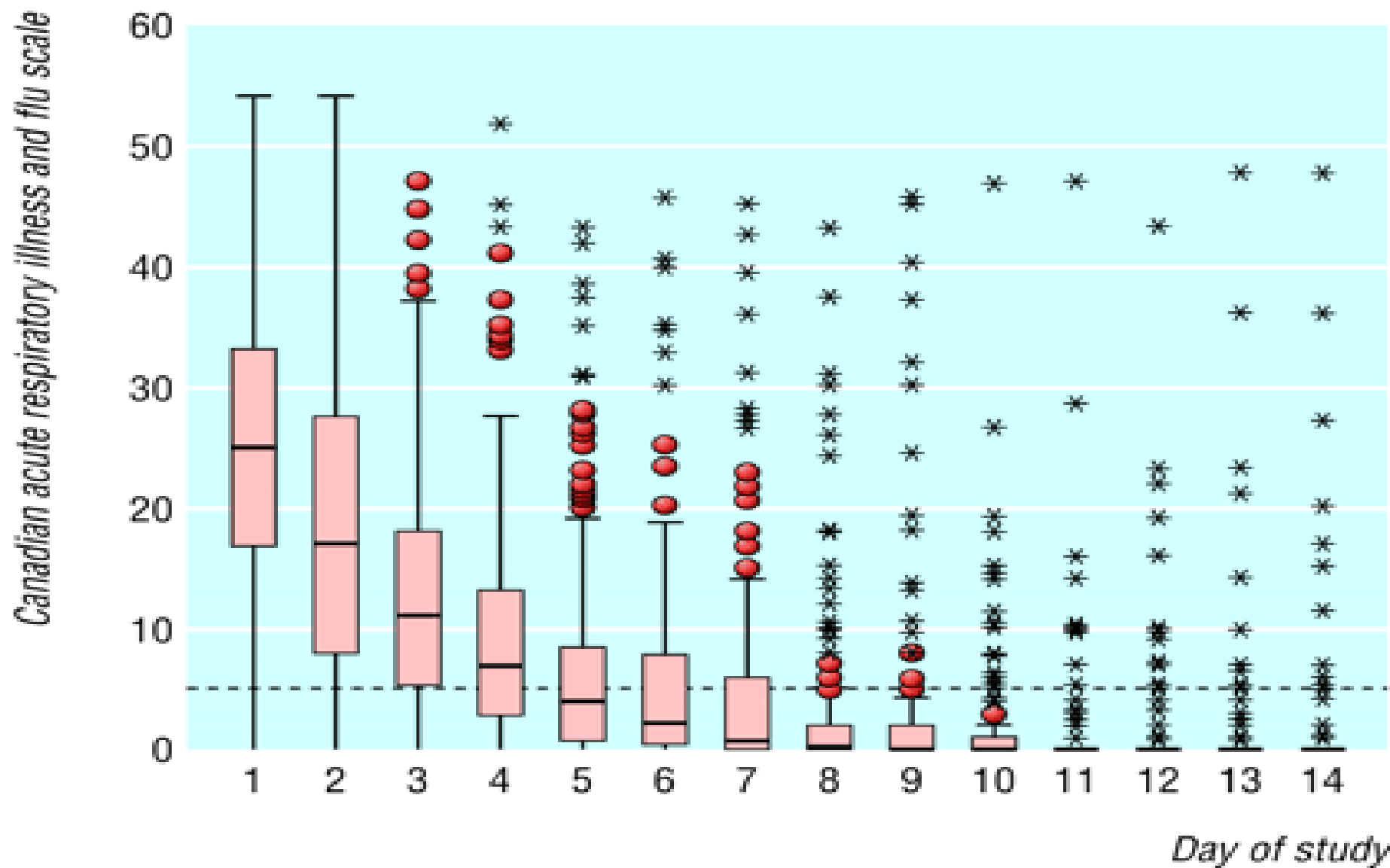
**Studii terapeutice fără grup martor (cu martor extern, istoric)**

- **Ameliorare previzibilă.**
- **Severitatea ondulatorie a bolii.**
- **Regresia către medie.**
- **Efectul de voluntariat (Hawthorne).**
- **Efectul placebo**

**- studii “toți sau niciunul” - nivelul dovezii 1c**



No recovered	8	17	53	80	110	122	140	147	156	156	155	157	159	159
Total	193	188	184	181	181	179	189	175	175	171	169	169	169	169
Percentage	4	9	29	44	61	68	74	84	89	91	92	93	94	94



**LES Manifestări clinice**

<b>Sistemice</b>	<b>95%</b>	<b>Cardiopulmonare</b>	<b>60</b>
<i>Astenie, febră, anorexie, scădere ponderală</i>		<i>Pleurezie</i> .....	50
<b>Musculoarticulare</b>	<b>95</b>	<i>Pericardită</i> .....	30
<i>Artralгии/mialгии</i> .....	95	<i>Miocardită</i> .....	10
<i>Poliartrită neerozivă</i> .....	60	<i>Endocardită (Libman-Sacks)</i> .....	10
<i>Deformarea mâinilor</i> .....	10	<i>Insuf. Valvulară</i> .....	2
<i>Miozită</i> .....	5	<i>Coronaropatie</i> .....	8
<i>Necroză aseptică de os</i> ...	15	<i>Pneumonită</i> .....	10
<b>Cutanate</b>	<b>80</b>	<i>Fibroză interstițială</i> .....	5
<i>Rash malar</i> .....	50	<i>HTPulmonară</i> .....	<5
<i>Rash discoid</i> .....	15	<i>ARDS/hemoragie</i> .....	<5
<i>Fotosensibilitate</i> .....	70	<b>Renale</b>	<b>50</b>
<i>Alte rash-uri</i> .....	40	<i>Proteinurie&gt;500mg/24h</i>	50
<i>Alopecie</i> .....	40	<i>Cilindri celulari</i> .....	50
<i>Vasculită</i> .....	20	<i>Sdr.nefrotic</i> .....	25
<i>Paniculită</i> .....	5	<i>Insuf.renală</i> .....	8
<b>Hematologice</b>	<b>85</b>	<b>Gastrointestinale</b>	<b>45</b>
<i>Anemie (b. cronice)</i> .....	70	<i>Nespecifice (anorexie, greața, diaree, durere moderată)</i> .....	30
<i>Anemie hemolitică</i> .....	10	<i>Vasculită cu sângerare sau perforație</i> .....	5
<i>Leucopenie (&lt;4000/mm<sup>3</sup>)</i>	65	<i>Ascită</i> .....	<5
<i>Limfopenie (&lt;1500/mm<sup>3</sup>)</i> ...	50	<i>Enzime hepatice crescute</i>	40
<i>Trombocitopenie (&lt;100000/mm<sup>3</sup>)</i> .....	15	<b>Tromboze</b>	<b>15</b>
<i>Anticoagulant lupic</i> .....	15	<i>Venoase</i> .....	10
<i>Splenomegalie</i> .....	15	<i>Arteriale</i> .....	5
<i>Adenopatii</i> .....	20	<b>Avort</b> .....	<b>30</b>
<b>Neurologice</b>	<b>60</b>	<b>Oculare</b>	<b>15</b>
<i>Disf. Cognitive</i> .....	50	<i>Vasculită retiniană</i> .....	5
<i>Disf. Afective</i> .....	40	<i>Conjunctivită/episclerită</i> ..	10
<i>Cefalee</i> .....	25	<i>Sdr. sicca</i> .....	15
<i>Convulsii</i> .....	20		
<i>Mono/polineuropatie</i> .....	15		
<i>b. cerebrovasculară</i> .....	10		
	8		
	5		
	<1		
	<1		

# Studiile transversale

- Studii de prevalență
  - prezența unei boli sau a unui factor de risc într-o populație dată
  - nu se face referire la trecut sau la evoluția lor în viitor.
- Echivalentul unui sondaj riguros și științific construit - instantaneul fotografic al unei situații precise, în populația studiată.
- Studii descriptive

# Studiile transversale

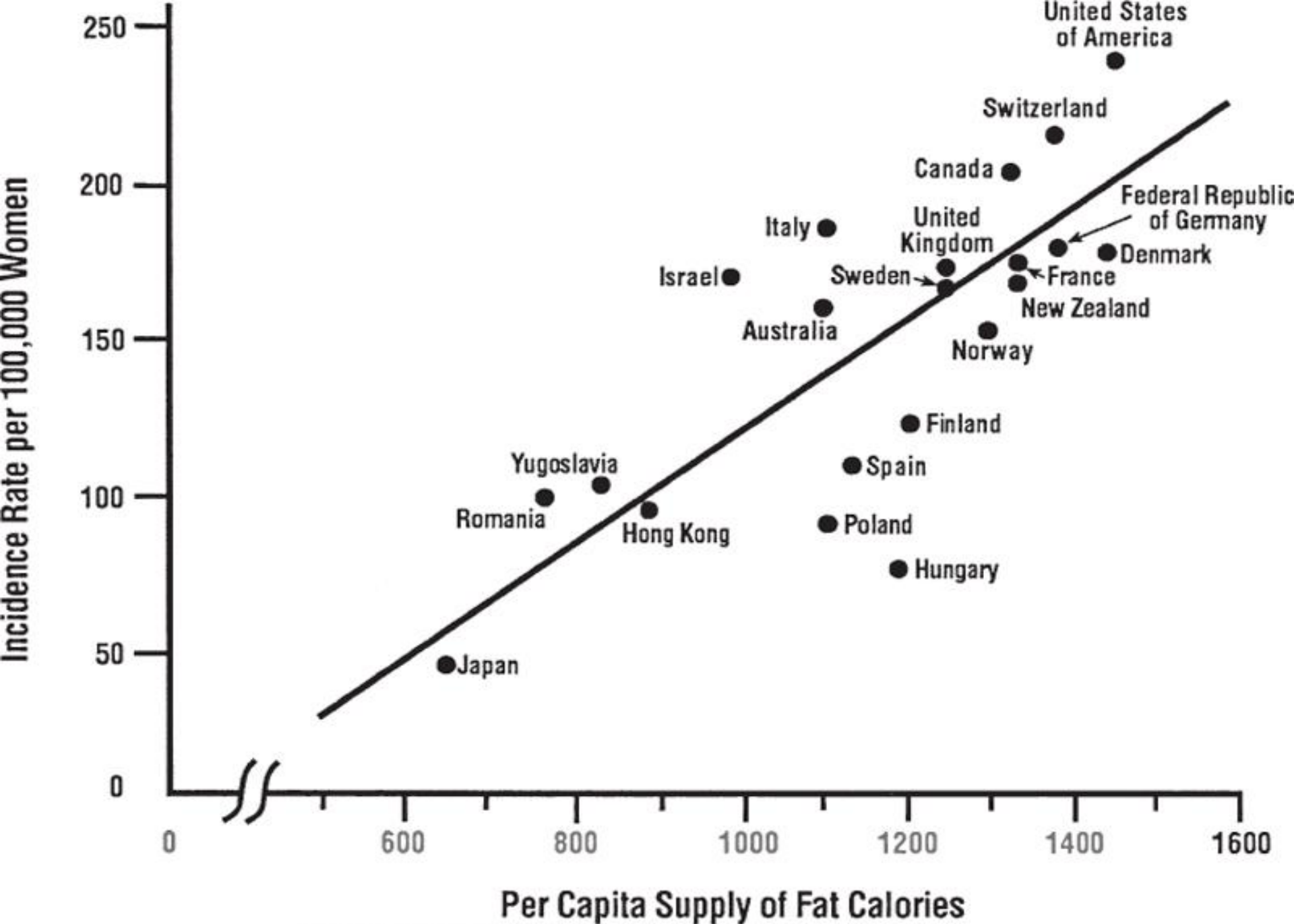
- abordările „cross-sectional” măsoară rezultatul și expunerea simultan, într-o populație bine definită, permițând calcularea OR
- **Avantaje:**
  - implică întreaga populație, și nu numai pe cei care caută îngrijire medicală
  - indicate pentru identificarea prevalențelor bolilor frecvente (artroză, HTA, alergii etc.)
- **Limite:**
  - nu se poate ști dacă expunerea a precedat rezultatul
  - determinându-se prevalența și nu incidența, rezultatele vor fi influențate de factorii de supraviețuire

$$P = I \times D$$

# Au fost grupurile similare la începutul tratamentului?

**Table 1** Baseline characteristics of randomised population. Figures are means (SD) unless stated otherwise

	Placebo	Fluticasone propionate
No of patients randomised	375	376
Age (years)	63.8 (7.1)	63.7 (7.1)
Women	97	94
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (4.7)	24.5 (4.8)
Evidence of atopy*	91	103
Smoked throughout trial	147	137
Former smoker throughout trial	172	176
Smoking pack years at randomisation†	44 (34)	44 (30)
Previous use of regular inhaled corticosteroids	214	192
Lung function at visit 0‡:		
After salbutamol (400 µg) FEV <sub>1</sub>	1.40 (0.48)	1.42 (0.47)
As % predicted normal	50.0% (14.9%)	50.3% (14.9%)
Change in FEV <sub>1</sub> after salbutamol (400 µg)	0.13 (0.10)	0.13 (0.10)
As % predicted normal	4.4% (3.4%)	4.4% (3.5%)
After salbutamol (400 µg) FVC	3.29 (0.80)	3.37 (0.82)
After salbutamol (400 µg) FEV <sub>1</sub> /FVC	43.0% (11.0%)	43.0% (12.0%)
Baseline (average of visit 1 and 2)§:		
FEV <sub>1</sub> before bronchodilator	1.23 (0.47)	1.25 (0.44)
FEV <sub>1</sub> after bronchodilator (salbutamol 400 µg and ipratropium bromide 80 µg)	1.40 (0.49)	1.42 (0.47)
Respiratory questionnaire total score¶	49.9 (17.4)	47.7 (17.6)



Gordis: Epidemiology, 4th Edition.

Copyright © 2008 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

# Studii ecologice (de corelație)

- **Folosesc măsurători care reprezintă caracteristicile întregii populații pentru a descrie rezultatele în relație cu unii factori de interes (vârsta, timpul, utilizarea serviciilor, expuneri etc.)**
- **AVANTAJE:**
  - **pot genera ipoteze pentru studii analitice sau de mediu**
  - **pot ținti populații la risc, anumite perioade de timp sau regiuni geografice pentru studii viitoare**

# Studii ecologice (de corelație)

- **LIMITE:**
  - **datele fiind pentru grupuri, nu pot fi legate rezultatul și expunerea la indivizi**
  - **nu se poate controla pentru factori de confuzie potențiali**
  - **datele sunt expuneri medii și nu expuneri individuale - nu se poate determina o relație doză-răspuns**



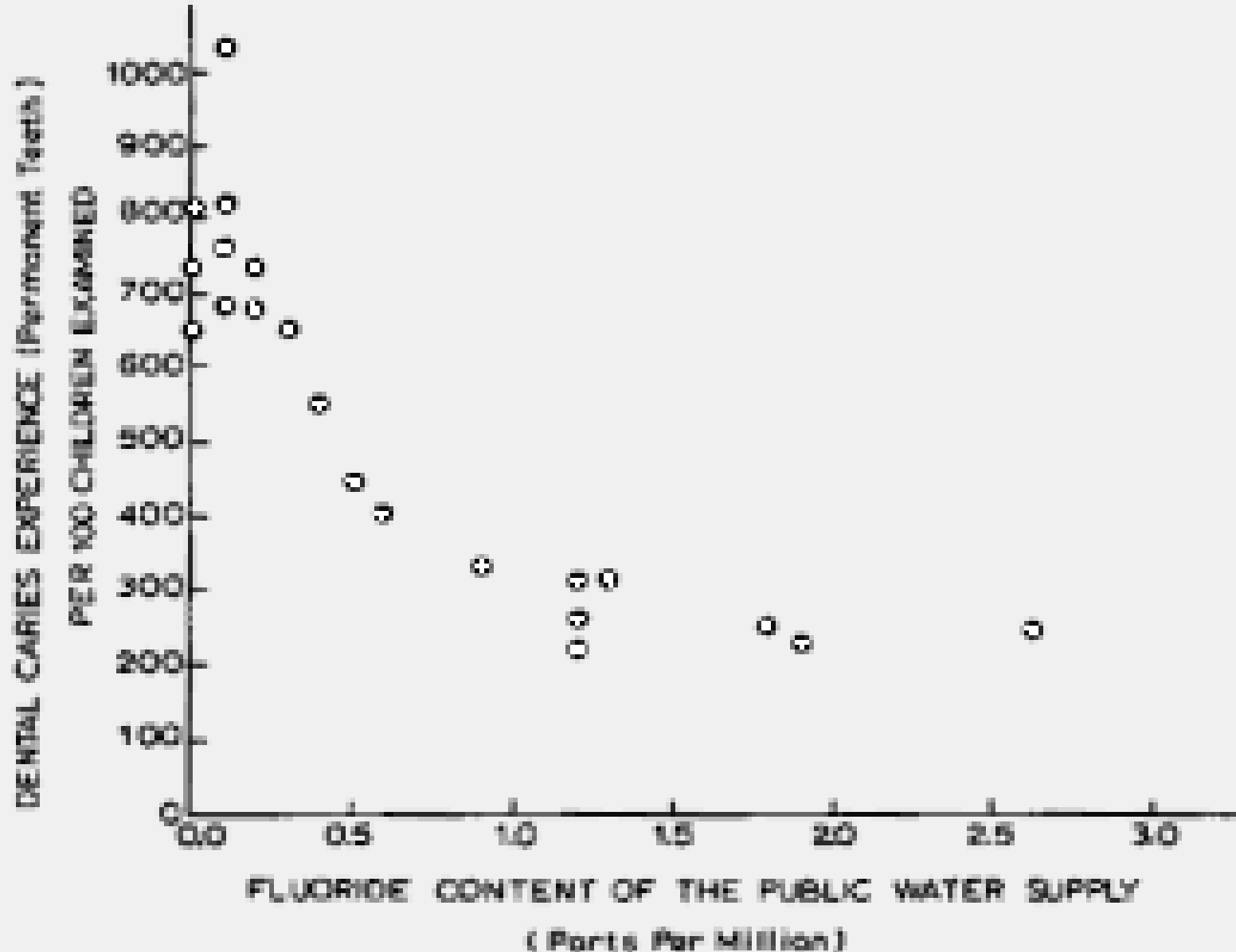
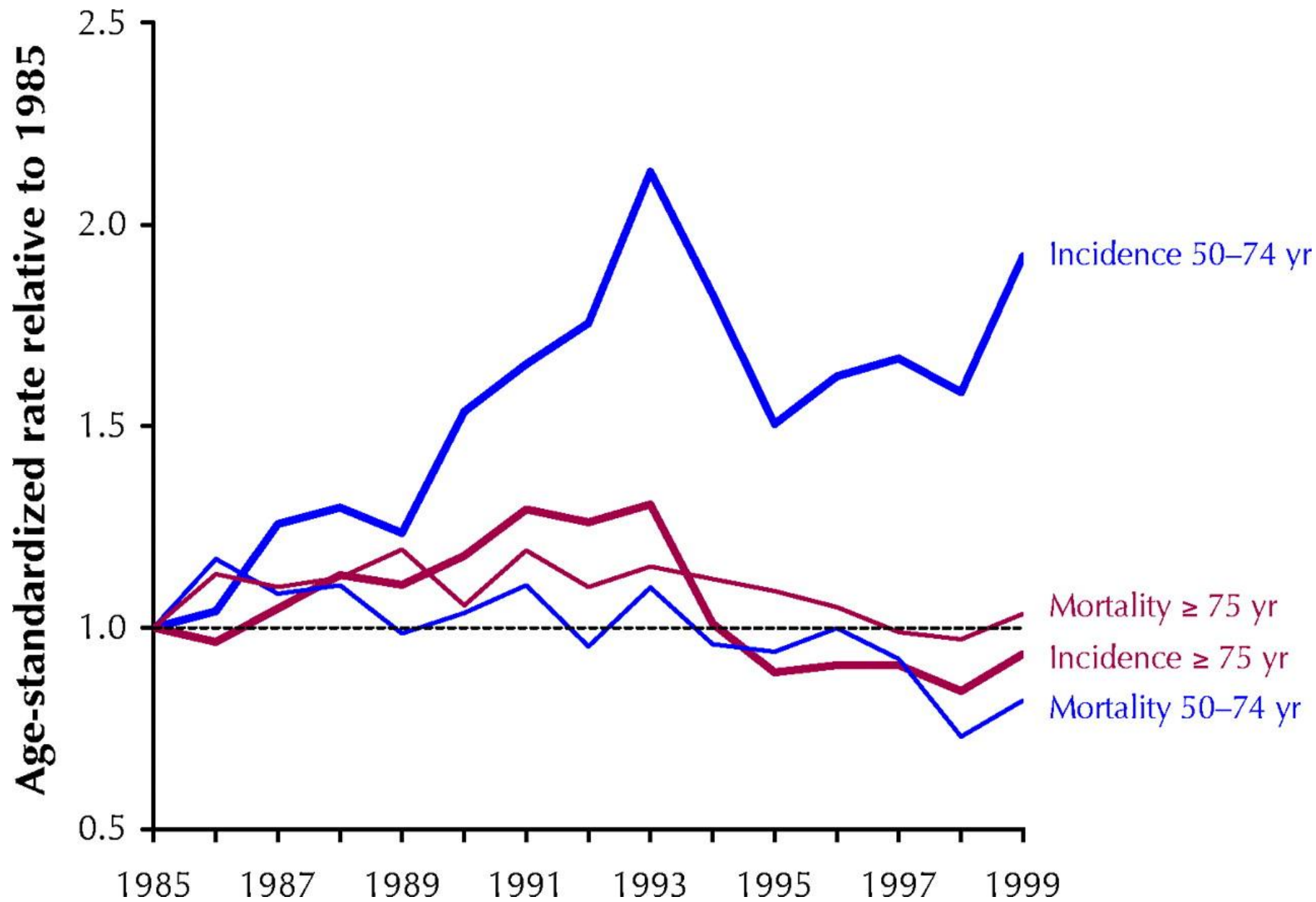


Figure 3-1. Relationship between the amount of dental caries in permanent teeth and fluoride content in the public water supply

Source: Dean, Arnold, and Elvove (5).



# STUDIILE ANALITICE

- Forța asocierii dintre expunere și efect (risc relativ, odds ratio)
- Măsura impactului expunerii: risc atribuibil
- Semnificația statistică a asocierii  
(p, interval de încredere)

# Studiile analitice

➤ **Grup martor**

➤ **FR ↔ efect**

➤ **Asociere statistica**

# STUDIILE ANALITICE

- **Forța asocierii** dintre expunere și efect  
(**risc relativ, odds ratio, coeficient de corelație**)
- **Semnificația statistică** a asocierii  
(**p, interval de încredere**)

OR

FR+

FR-

FR+

FR-

CAZURI (BOALA+)

MARTORI (BOALA-)

CAZ-MARTOR

COHORTA

FR-

FR+

BOALA+

BOALA-

RR

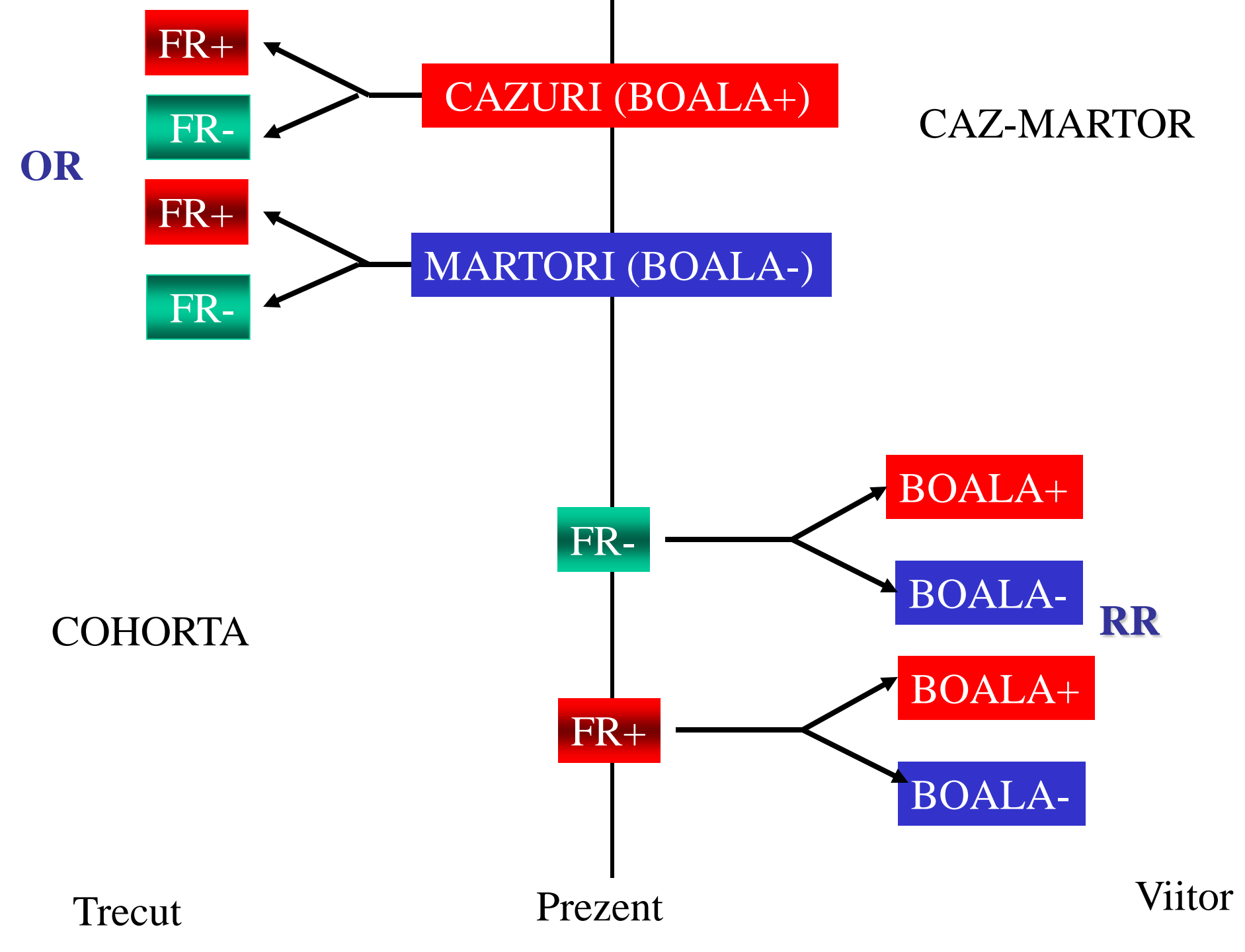
BOALA+

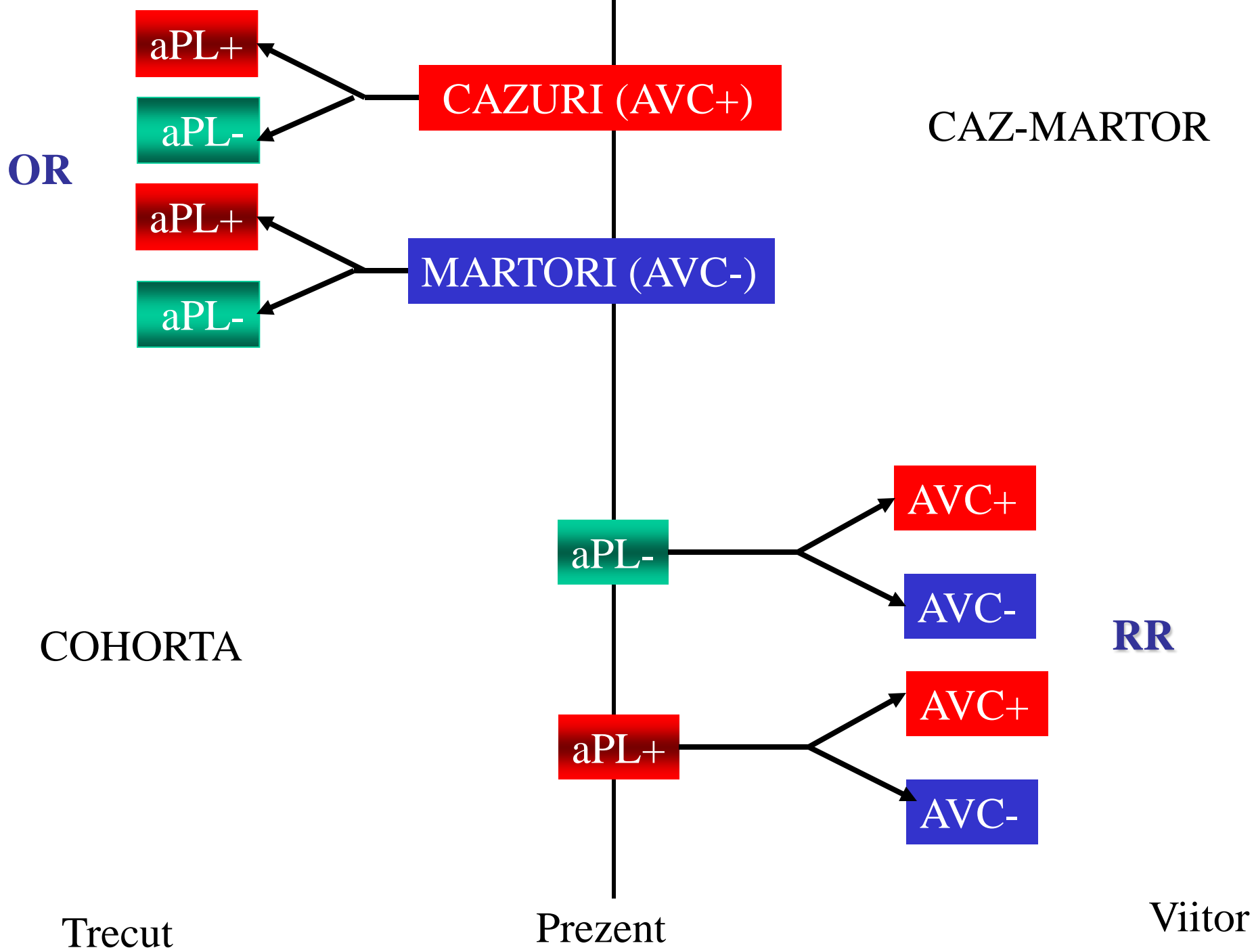
BOALA-

Trecut

Prezent

Viitor





# prospective - retrospective

relația temporală **inițiere studiu / efect studiat**



# STUDIILE DE COHORTĂ

**DIRECȚIA STUDIULUI:**

**EXPUNERE**  **EFFECT**

- prospective
- retrospective
- ambispective (istoric-prospective)

# STUDIILE DE COHORTĂ

- Studii de tip analitic
- Studii observaționale
- unitatea de observație: individul (nu grupul, populația)
- alte denumiri: studii de urmărire (*follow-up*), de incidență, etiologice, longitudinale, prospective

# STUDIILE DE COHORTĂ

## Scopul:

- dovedesc existența sau inexistența unei asociații epidemiologice
- duc la generalizări de tip cauzal
- verifică validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate în urma unor tipuri de studii inferioare în piramida EBM

# Nivelul dovezii (EBM)

I. Recenzii sistematice și metaanalize

II. Studii clinice randomizate (anchete experimentale)

**III. Studii de cohortă**

IV. Studii caz-martor

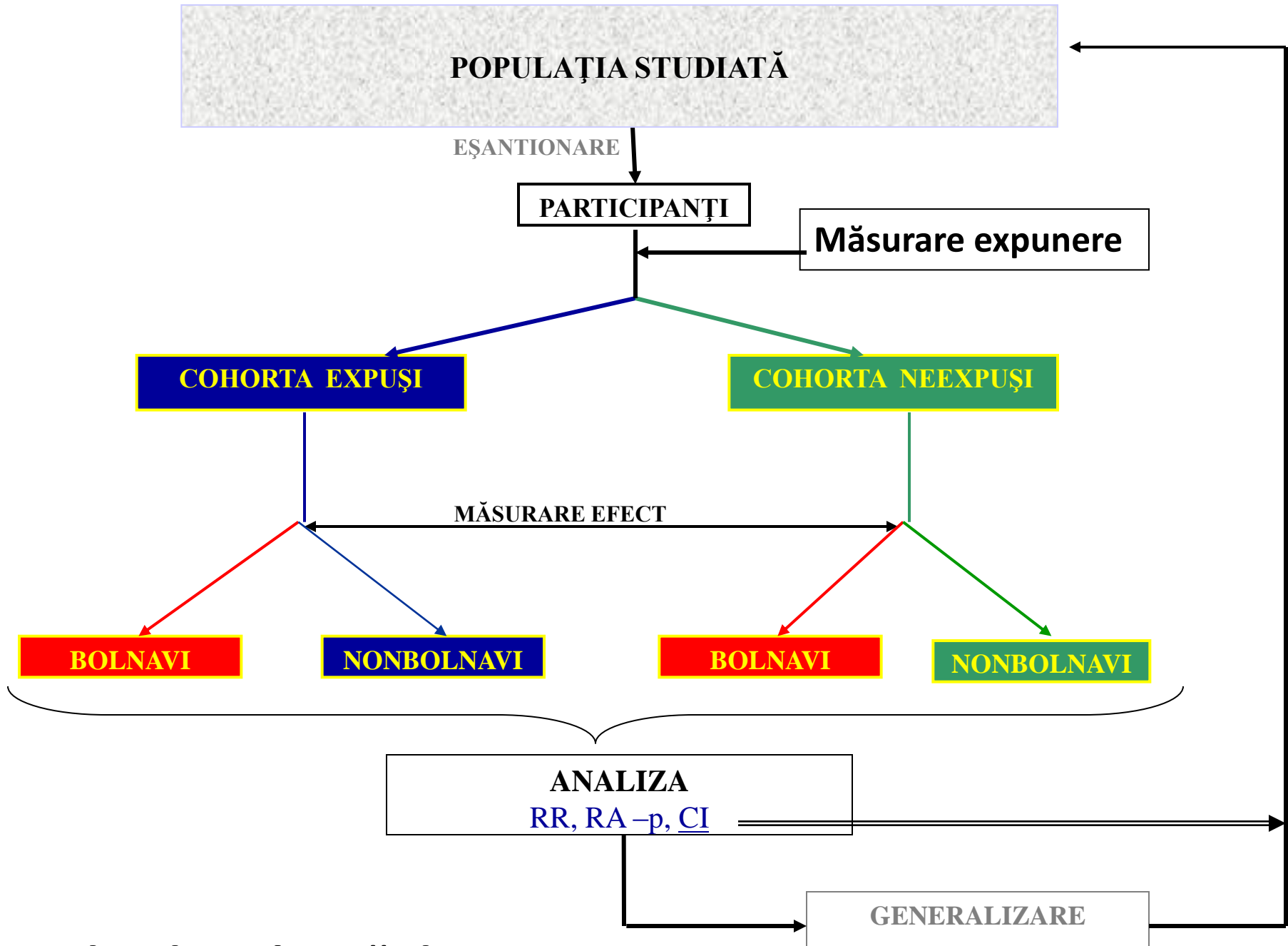
V. Studii transversale / ecologice

VI. Studii de caz, serii de cazuri

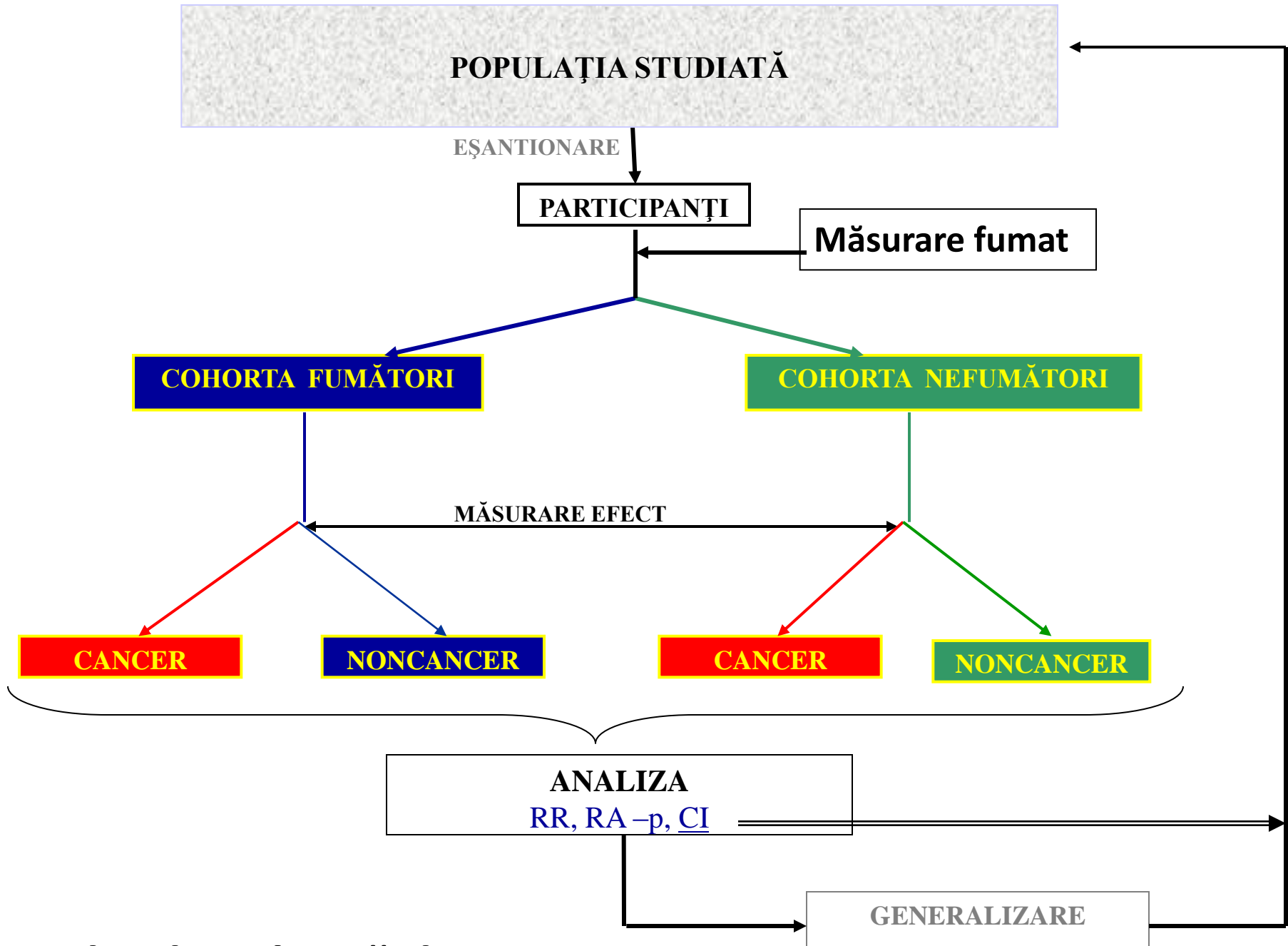
# Asamblarea unei cohorte

Cohortele - alese pentru că reprezintă:

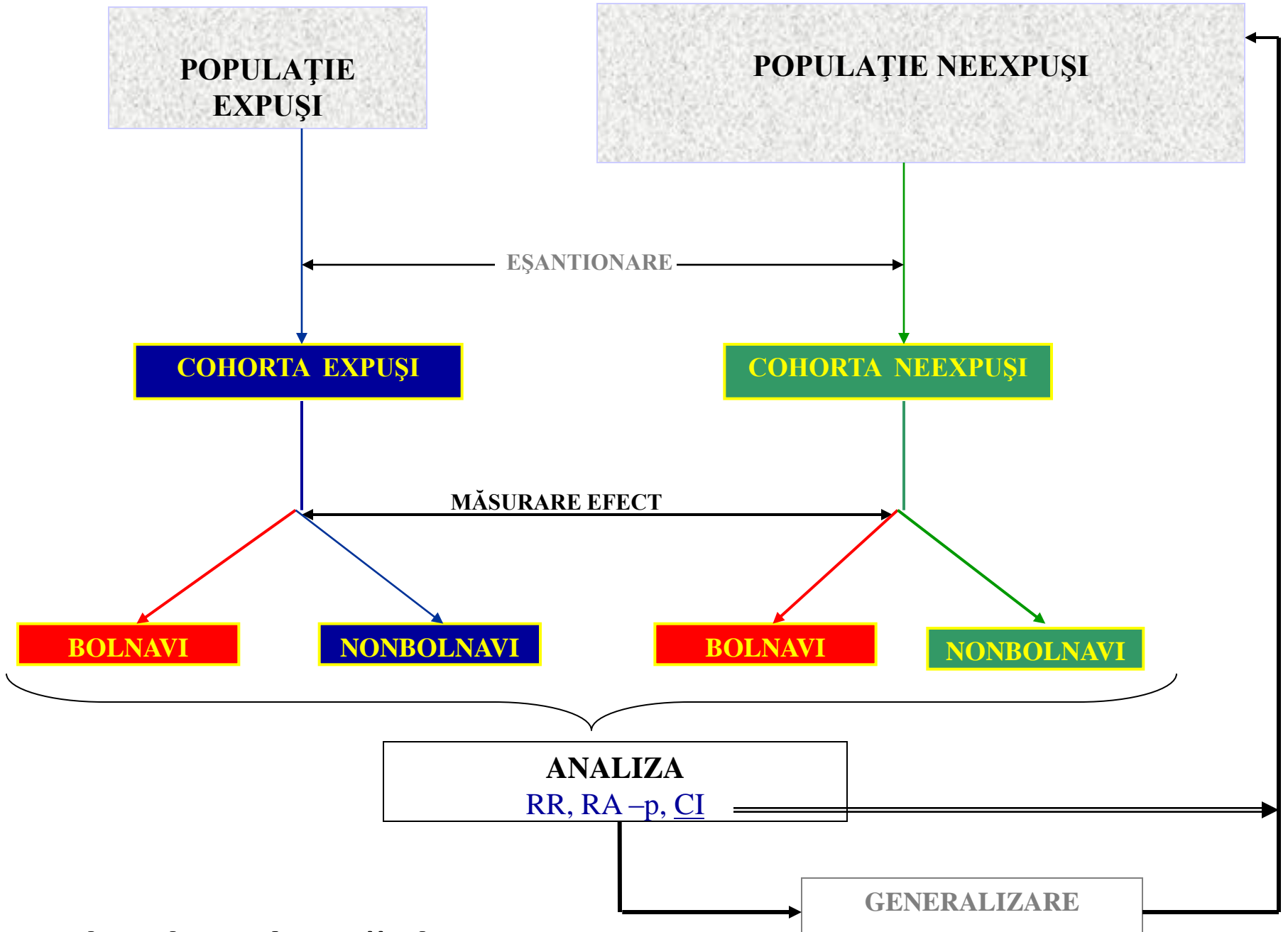
- populația generală (efectul de interes are o incidență crescută)(*anchetă de cohortă tip I*)
- grupuri speciale de expunere (ex: fumători, mineri uraniu, muncitori cu azbest, locuitori Cernobîl etc.)(*anchetă de cohortă tip II*)
- grupuri mai ușor de urmărit (medici, asistente etc.)
- populații captive (definite geografic sau prin arondarea la anumite instituții)



**Studiu de cohortă de tip I**

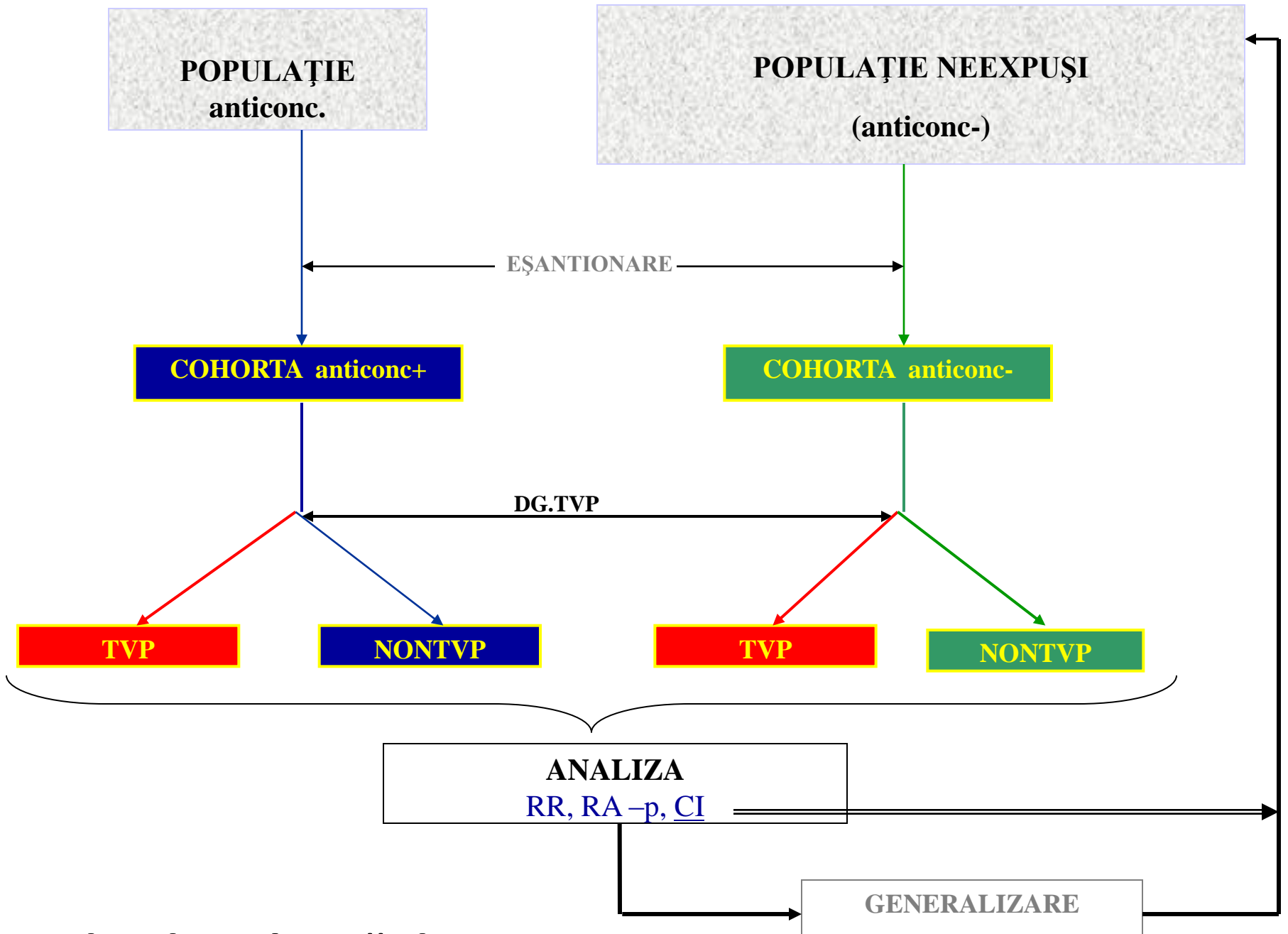


**Studiu de cohortă de tip I**



**Studiu de cohortă de tip II**





**Studiu de cohortă de tip II**

# STUDIILE DE COHORTĂ

- La începerea studiului, subiecții NU TREBUIE SĂ AIBĂ BOALA
- înainte de începerea studiului, trebuie excluși cei care NU POT FACE BOALA
  - prin anamneză, ex.clinic, teste dg.

# Studiul Framingham

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

# Studiul Framingham

## 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

# Studiul Framingham

Expunerile studiate:

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

# Grupurile de comparat (control)

Într-un studiu de cohortă de tip I, expunerea este necunoscută până la includerea în studiu

Exemplu:

- se selecționează cohorta (toți rezidenții din Framingham)
- tuturor membrilor cohortei li se aplică chestionare, ex. fizic și/sau teste pentru determinarea expunerii
- cohorta este apoi împărțită în categorii de expunere în funcție de aceste rezultate
- cei neexpuși devin martori (control) intern
- pentru variabilele continue (aportul caloric, nivelul de activitate fizică etc.) sunt construite nivele multiple de expunere
- se folosește împărțirea pe quartile și se utilizează extremele ca grup de referință

# Măsurarea expunerii

- Metode:
  - chestionare
  - teste de laborator
  - măsurători fizice
  - foi de observație și registre medicale



# Măsurarea efectului (bolii)

- Se efectuează identic la expuși ca și la neexpuși (procedurile de identificare a bolii trebuie să fie aceleași la expuși și neexpuși)
  - ideal: “orbire”
- se definesc detaliat efectele de interes (criteriile diagnostice), înainte de începerea studiului
  - dacă se studiază efecte multiple, trebuie definit fiecare
  - efect (end point) primar, secundare

# Măsurarea efectului (bolii)

- Mortalitatea poate fi stabilită din foi de observație, rapoarte de necropsie, certificate de deces, rude
  - registrele de mortalitate nu dau informații decât despre cauza decesului
- Foile de observație pot fi parcurse căutând anumite diagnostice de internare
  - fișele medicale ale angajaților
  - registrele județene pt. bolile transmisibile
- absenteismul poate fi monitorizat din concediile medicale, cataloagele școlare, anchete la domiciliu
- pentru afecțiunile uzuale, ce nu necesită îngrijire medicală: anchete telefonice, auto-raportare, ex periodică a cohortelor

# Măsurarea și analiza datelor

**Riscul absolut = probabilitatea = incidența**

**Incidența cumulată =  $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{populația la risc}}$**

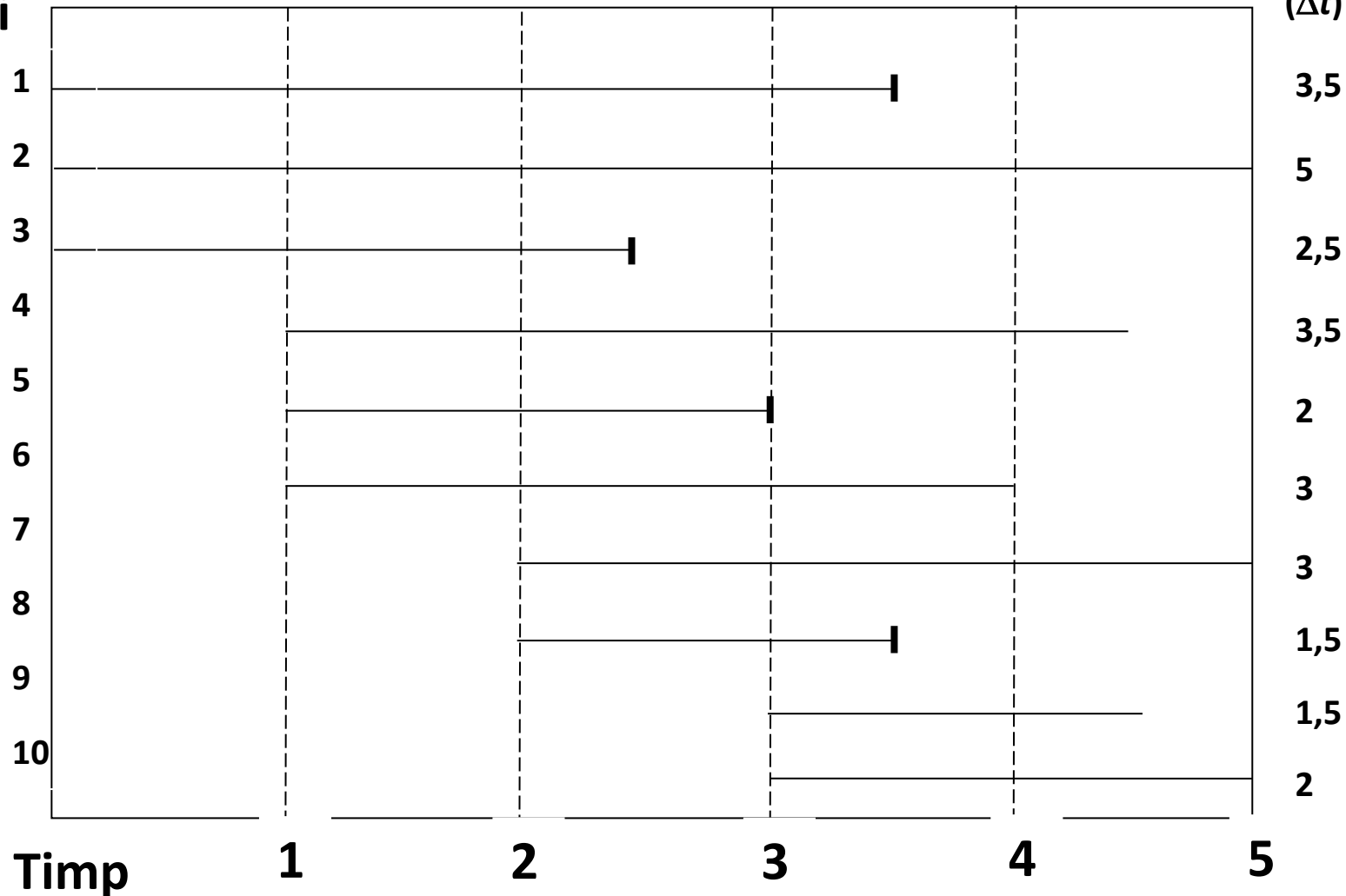
**Densitatea incidenței =  $\frac{\text{numărul de cazuri noi într-o perioadă de timp}}{\text{numărul de persoane-timp observate}}$**

# Densitatea incidenței

Pacienți

Ani la risc

( $\Delta t$ )



Timp

1

2

3

4

5

(ani)

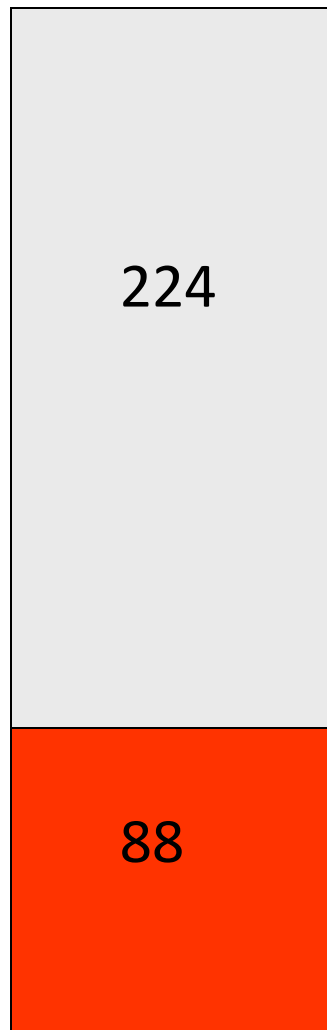
4/27,5 pacienți-ani, sau 14,5 % de pacienți-ani

# Studiul de cohortă

## Cohorta

- fixă (închisă)
- dinamică (ani-persoane de observație)

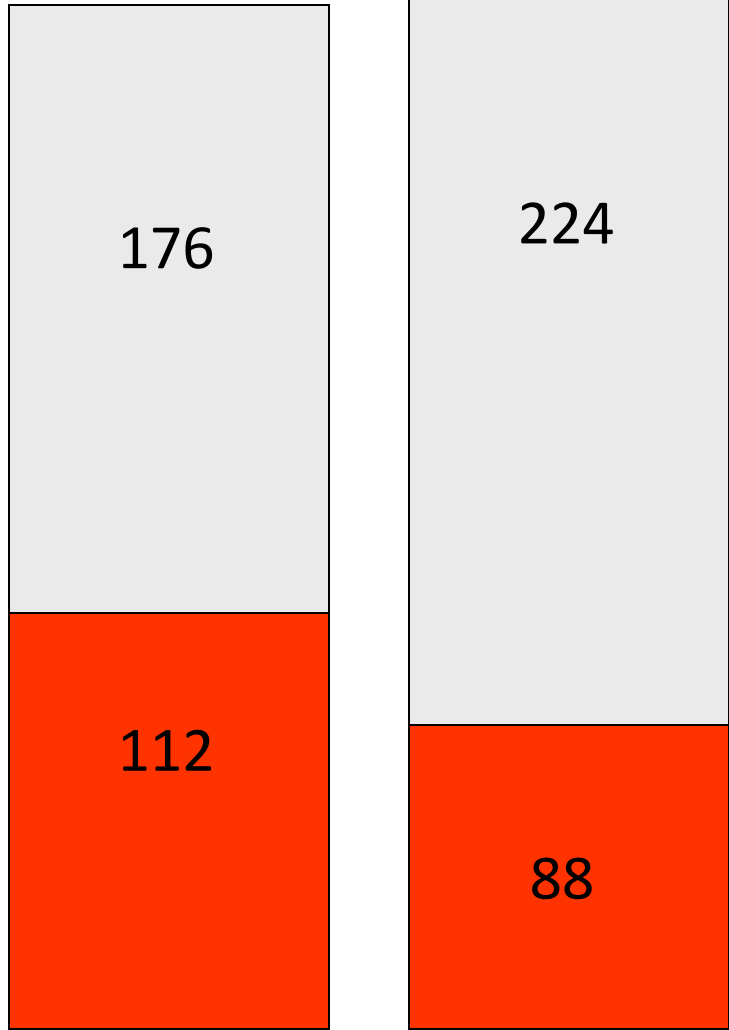
Nr. participanți



$$\text{Incidența} = \frac{88}{88+224} = 0,28$$

$$\text{Riscul} = \frac{88}{88+224} = 0,28$$

$$\text{Cota (odds)} = \frac{88}{224} = 0,39$$



Exp

Nexp

$$\text{Riscul(Exp)} = \frac{112}{112+176} = 112/288 = 0,38$$

$$\text{Riscul(Nexp)} = \frac{88}{88+224} = 88/312 = 0,28$$

$$\text{RR} = R_{\text{Exp}}/R_{\text{Nexp}} = 0,38/0,28 = 1,36$$

$$\text{Odds(Exp)} = \frac{112}{176} = 0,63$$

$$\text{Odds(Nexp)} = \frac{88}{224} = 0,39$$

$$\text{OR} = 0,63 / 0,39 = 1,61$$

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA FR	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d

Direcția studiului



$$R_{\text{Exp}} = a/(a+b)$$

$$\text{odds}_{\text{Exp}} = a/b$$

$$R_{\text{Nexp}} = c/(c+d)$$

$$\text{odds}_{\text{Nexp}} = c/d$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$



		CORONAROPATIE		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA FUMAT	+	112	176	288
	-	88	224	312

Direcția studiului



$$R_{\text{Exp}} = 112/288 = 0,38$$

$$R_{\text{Nexp}} = 88/312 = 0,28$$

$$RR = \frac{R_{\text{Exp}}}{R_{\text{Nexp}}} = \frac{0,38}{0,28} = 1,36$$

# Interpretarea riscului relativ

Riscul relativ = 1,36

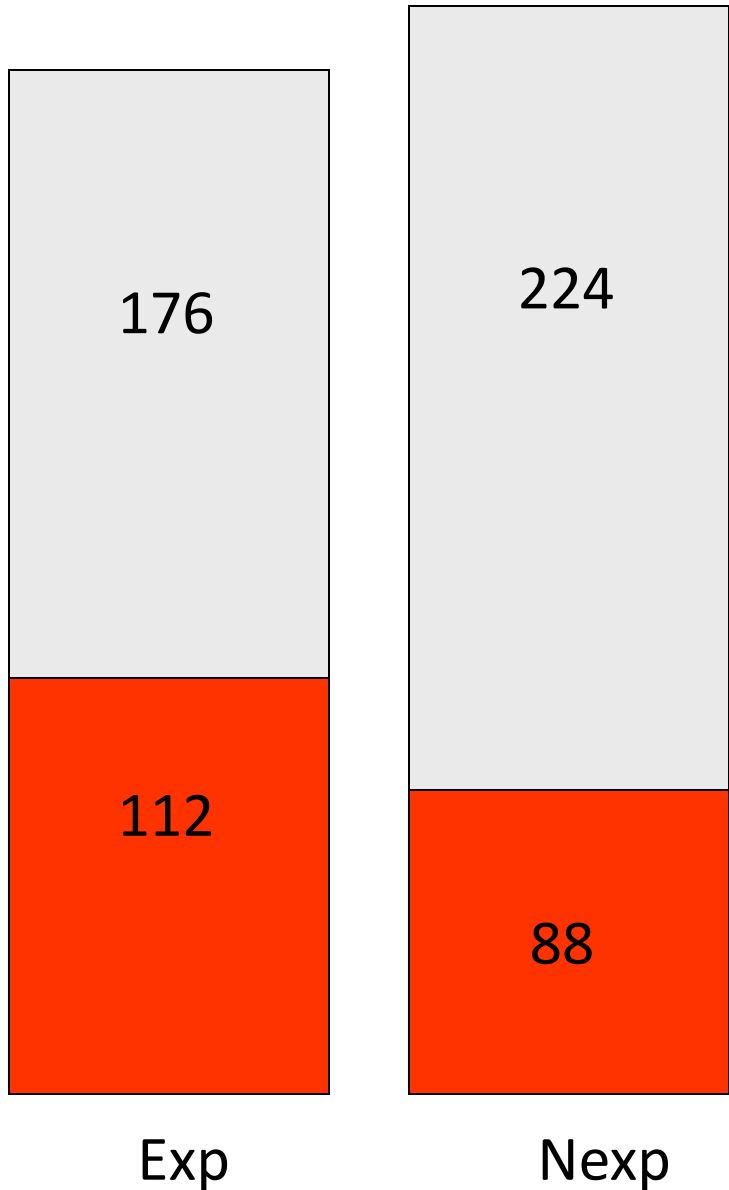
Riscul de a face boală coronariană este **de 1,36 ori** mai mare la fumători față de nefumători

Riscul de a face boală coronariană este **cu 36% mai mare** la fumători față de nefumători  
(**fracțiunea de risc atribuibilă fumatului = RR-1**)

# Riscul atribuibil

$$RA = R_{Exp} - R_{Nexp}$$

- arată cu cât este mai mare riscul la expuși față de neexpuși
- exces de risc, diferența riscului



$$\text{Riscul(Exp)} = \frac{112}{112+176} = 112/288 = 38\%$$

$$\text{Riscul(Nexp)} = \frac{88}{88+224} = 88/312 = 28\%$$

$$\text{RR} = R_{\text{Exp}} / R_{\text{Nexp}} = 38/28 = 1,36$$

$$\text{RA} = R_{\text{Exp}} - R_{\text{Nexp}} = 38\% - 28\% = 10\%$$

# Semnificația riscului

<b>RR</b>	<b>RA</b>	<b>Concluzia</b>
<b>RR&gt;1</b>	<b>RA&gt;0</b>	<b>Factor de risc</b>
<b>RR=1</b>	<b>RA=0</b>	<b>Factor indiferent</b>
<b>RR&lt;1</b>	<b>RA&lt;0</b>	<b>Factor de protecție</b>

# Studiul de cohortă

## Avantaje

- Deosebit de utilă când expunerea este rară (Tip II)
- Poate evalua efecte multiple ale unei singure expuneri
- Poate elucidă temporal relația dintre expunere și boală
- Atunci când este prospectivă, minimizează erorile sistematice de măsurare a expunerii
- Permite măsurarea directă a incidenței bolii la expuși și neexpuși

## Dezavantaje

- Ineficientă pentru studiul bolilor rare
- Atunci când sunt prospective: foarte scumpe și durează mult timp
- Atunci când sunt retrospective: necesită documente medicale de bună calitate
- Validitatea rezultatelor poate fi afectată serios de pierderile din vedere

## **Erori sistematice potentiale:**

- *Erori sistematice de evaluare a efectului (detectie) – orbire.*
- *Eroare sistematica de informare: calitatea informatiei sa fie comparabila la expusi/neexpusi (retrospective)*
- *Erori sistematice de nonraspuns si pierdere din vedere*
- *Eroare sistematica analitica*

# Studiile de cohorta - nepractice

- Nu exista dovezi privind rolul unui FR specific, care sa justifice un astfel de studiu (mare, costisitor)
- Nu exista registre cu date pentru a efectua un studiu retrospectiv, fiind nevoie de unul prospectiv, de lunga durata
- Multe dintre bolile de interes au o incidenta scazuta, necesitand cohorte f mari



# Dr.Cristian Băicuș

Home

Metodologia cercetării  
științifice  
Epidemiologie  
clinică  
Medicină bazată pe  
dovezi  
Medicină internă /  
Urgențe



## Cristian Băicuș

Medic primar medicină internă - Spitalul Colentina , Clinica de Medicină Internă, București , România.

Conferențiar universitar - UMF Carol Davila - București.

Șeful Unității de Epidemiologie Clinică



## Cristian Băicuș

Specialist in Internal Medicine - Colentina Hospital - Department of Internal Medicine, Bucharest, Romania.

Associate Professor, Carol Davila University of Medicine and Pharmacy Bucharest.

## NOUTĂȚI

Cursurile și seminariile de MCS se vor desfășura în Amfiteatrul din Medicală A ( Spitalul Colentina ), astfel :

- seria IX : luni, de la 14.00 - în Amfiteatrul din Dermatologie, Et.2
- seria VIII : marți, de la 16.00
- seria I : miercuri, de la 14.30

Tema pentru săptămâna 16-20 martie :

| [PE PAGINA MCS](#)

2 ([http://www.revistaromanadecardiologie.ro/pdf/rrc2\\_2006.pdf](http://www.revistaromanadecardiologie.ro/pdf/rrc2_2006.pdf))

- Curba ROC și rapoarte de probabilitate (Revista Română de Medicină Internă) (<http://www.srmi.ro/doc/R6-2007.pdf>)
- Criteriile CONSORT de raportare a studiilor clinice randomizate
- Criteriile STARD de raportare a studiilor diagnostice:
  1. Patrick M. Bossuyt, Johannes B. Reitsma, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Paul P. G. Moher, David Moher, Drummond Rennie, and Henrica C.W. de Vet, for the STARD Group\*. Towards Complete and Accurate Reporting: The STARD Initiative.
  2. Patrick M. Bossuyt, Johannes B. Reitsma, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Paul P. Moher, Drummond Rennie, Henrica C.W. de Vet, and Jeroen G. Lijmer. The STARD Statement for Reporting of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration
- Criteriile STROBE de raportare a studiilor observationale
  1. Erik von Elm, MD; Douglas G. Altman, DSc; Matthias Egger, MD; Stuart J. Pocock, PhD; Peter Gøtzsche, MD; for the STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies
  2. Jan P. Vandenbroucke, MD; Erik von Elm, MD; Douglas G. Altman, DSc; Peter C. Gøtzsche, MD; Peter Vandenbroucke, ScD; James J. Schlesselman, PhD; and Matthias Egger, MD, for the STROBE initiative. Strengthening of Reporting of Observational Studies (STROBE): Explanation and Elaboration

## Surse secundare de informație medicală:

### Gratuite:

- Evidence-based Medicine (Sinopsisuri)

# STUDIILE CAZ-MARTOR

Cristian Băicuș, 2005

# Anchetele caz-martor

**Studiile de cohortă:**

**DIRECȚIA STUDIULUI:**

**EXPUNERE** → **EFFECT**

**Studiile caz-martor:**

**DIRECȚIA STUDIULUI:**

**EXPUNERE** ← **EFFECT**

**Studiile transversale:**

**EFFECT**  
**EXPUNERE** }

# STUDIILE CAZ-MARTOR

- Anchete de tip analitic
- anchete observaționale
- unitatea de observație: individul (nu grupul, populația)
- alte denumiri: studii caz-control, retrospective, anamnestic

# STUDIILE CAZ-MARTOR

Scopul:

- dovedesc existența sau inexistența unei asociații epidemiologice
- ~~duc la inferențe (generalizări) de tip cauzal~~
- verifică validitatea unei ipoteze epidemiologice formulate în urma unor tipuri de studii inferioare în piramida EBM

# Nivelul dovezii (EBM)

- I. Recenzii sistematice și metaanalize
- II. Studii clinice randomizate (anchete experimentale)
- III. Studii de cohortă
- IV. Studii caz-martor
- V. Studii transversale
- VI. Studii de caz & serii de cazuri

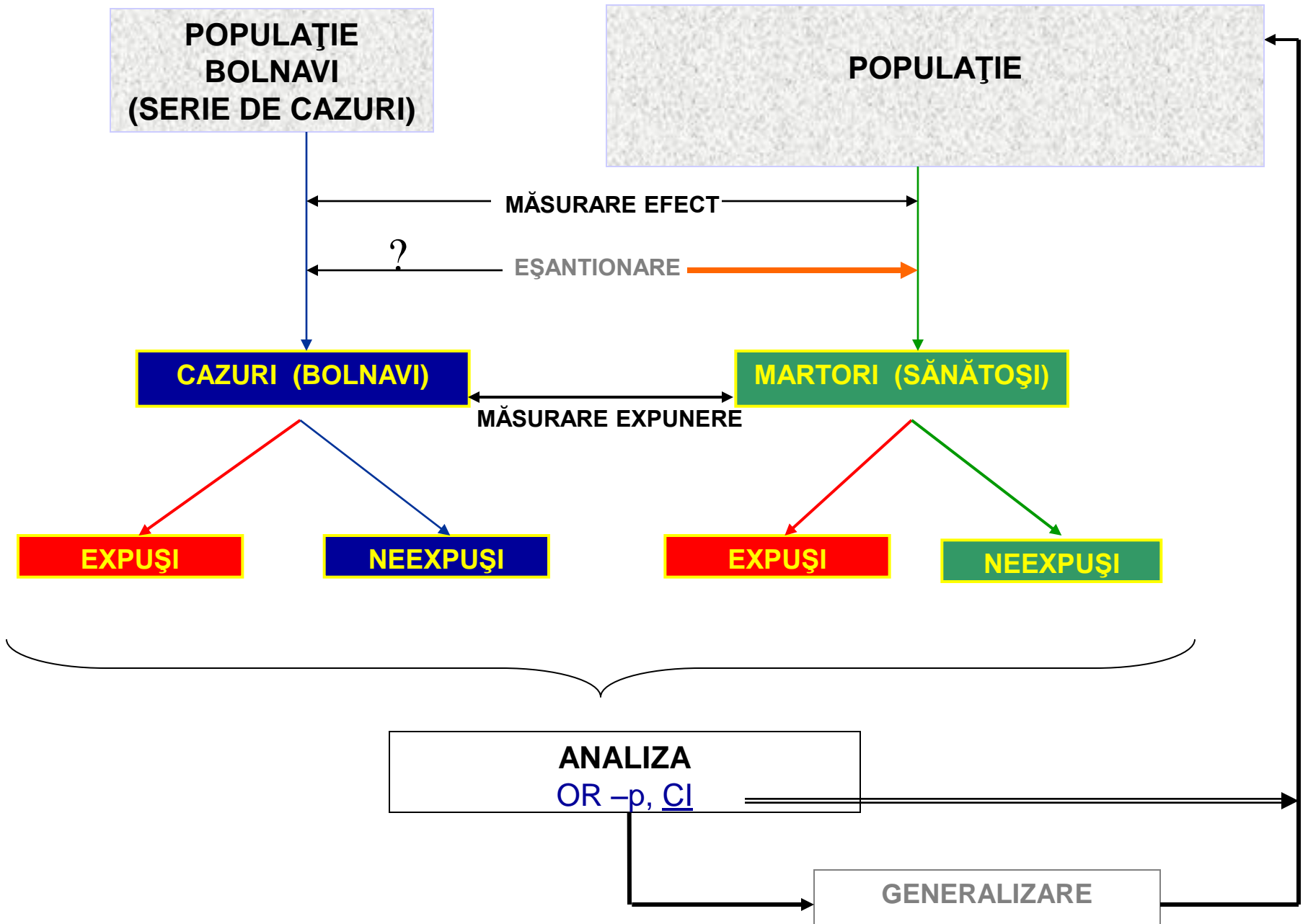
# Studiile caz-martor

- Sunt cele mai frecvente studii epidemiologice analitice
- sunt singura modalitate practică de a identifica factorii de risc pentru bolile rare
- se potrivesc cel mai bine bolilor care necesită îngrijiri medicale (ex. cancer, fractură de șold etc.)

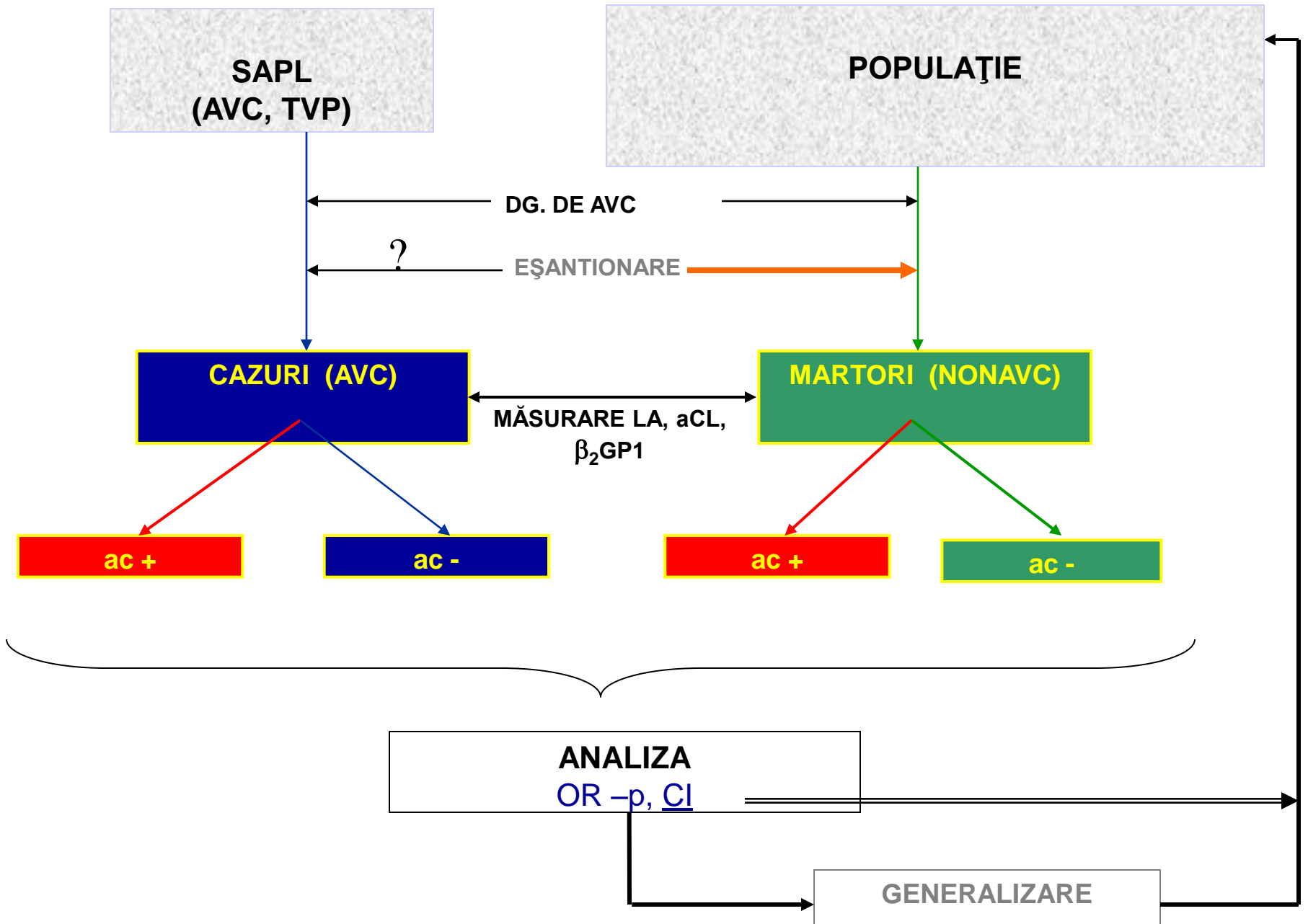


# Design

- La pornire:
  - selecția cazurilor (boala) și a martorilor (fără boală) pe baza bolii (efectului)
  - expunerea nu este cunoscută
- retrospective - lipsește *temporalitatea!*



# Studiu caz-martor



# Studiu caz-martor

# Selectarea cazurilor

- Cazurile se selectează după ce au fost clar stabilite *criteriile și definiția bolii*
- Cazurile selecționate trebuie să fie reprezentative pentru toate cazurile

# Selectarea cazurilor

- Nu este necesar ca în studiu să fie incluse toate cazurile din populație
- Cazurile pot fi recrutate din spitale, cabinete, registre, în urma unor operațiuni de screening etc.

# Selectarea cazurilor

- Sunt de preferat cazurile incidente, cazurilor prevalente pentru a reduce (1) erorile sistematice de memorie și (2) supra-reprezentarea cazurilor cu boală de lungă durată
- Ideal: includerea tuturor cazurilor nou apărute într-o populație într-un anumit interval de timp

# Selectarea martorilor

- Martorii trebuie să provină din aceeași populație la risc pentru boală ca și cazurile (să fie similari cazurilor, cu excepția bolii)
- Martorii trebuie să fie reprezentativi pentru populația țintă

# Selectarea martorilor

- Martorii estimează care ar fi rata expunerii la cazuri dacă nu ar fi nici o asociere între expunere și boală



# Selectarea martorilor

- Pot fi folosiți mai mulți martori pentru a crește puterea statistică atunci când cazurile sunt greu de obținut (4:1)
- Folosirea mai multor grupuri control crește credibilitatea rezultatelor (ex: bolnavi internați în spital cu altă boală ce are *alți factori de risc* + un eșantion din populația generală)

# Surse de cazuri și martori

## CAZURI

## MARTORI

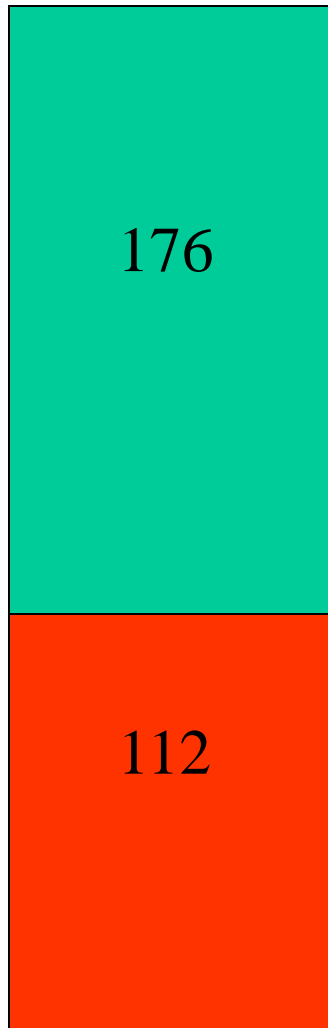
- 
- |  |  |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• toate cazurile dg. în comunitate</li><li>• toate cazurile dg. într-un eșantion din populație</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• eșantion din populația generală</li><li>• non-cazuri dintr-un eșantion din populație</li></ul>   |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• toate cazurile dg. în toate spitalele</li><li>• toate cazurile dg. într-un singur spital</li></ul>     | <ul style="list-style-type: none"><li>• eșantion de pacienți din toate spitalele, care nu au boala</li><li>• eșantion de pacienți din același spital, care nu au boala</li></ul> |
| <ul style="list-style-type: none"><li>• oricare dintre metodele de mai sus</li></ul>   | <ul style="list-style-type: none"><li>• soții, rudele sau perechi ale cazurilor</li></ul>  |
-

# Măsurarea expunerii

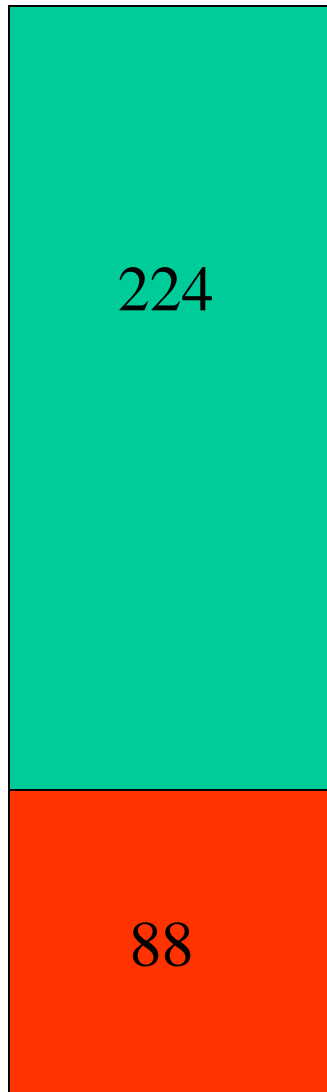
- Expunerea este de obicei o estimare, cu excepția cazurilor în care există măsurători anterioare

# Măsurarea expunerii

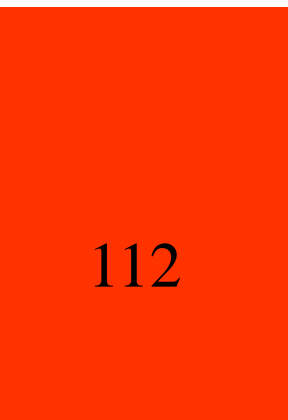
- Estimările expunerii sunt supuse *erorilor sistematice de memorie* și de *detecție*
  - protecție: orbirea celui care ia interviul + chestionare tip
- Factorii de confuzie - evaluați, pentru a se ține cont de ei în analiză



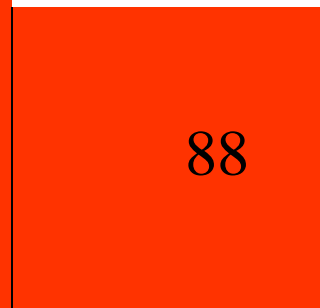
Exp



Nexp



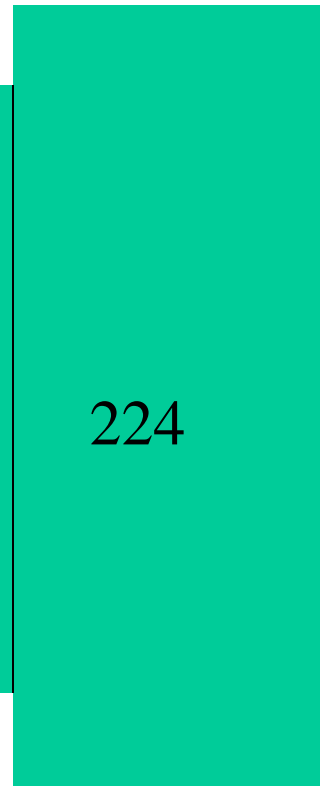
112



88



176



224

Martori  
400

Cazuri  
200

		BOALA	
		+	-
Expunere la FR	DA	a	b
	NU	c	d
		a+c	b+d

Direcția  
studiului



$$\text{Odds}_{\text{Cazuri}} = a/c$$

$$\text{Odds}_{\text{Martori}} = b/d$$

$$\text{OR} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{ad}{bc}$$

		Boală coronariană	
		+	-
		(cazuri)	(martori)
Expunere la FR	Fumător	112	176
	Nefumător	88	224
Total		200	400

Direcția  
studiului



$$OR = \frac{112 \times 224}{88 \times 176} = 1,62$$

	OR<1	OR=1	OR>1
Raportul cotelor cazuri/martori	Cota expunerii la cazuri mai mică decât cota expunerii la martori	Cotele expunerilor egale la cazuri și martori	Cota expunerii la cazuri mai mare decât cota expunerii la martori
Expunerea ca factor de risc	Expunerea reduce riscul de boală (factor protector)	Expunerea respectivă nu este un factor de risc	Expunerea crește riscul de boală (factor de risc)



# Interpretarea Odds Ratio

Cota expunerii la cazuri este de 1,62 ori mai mare decât cota expunerii la martori.

sau

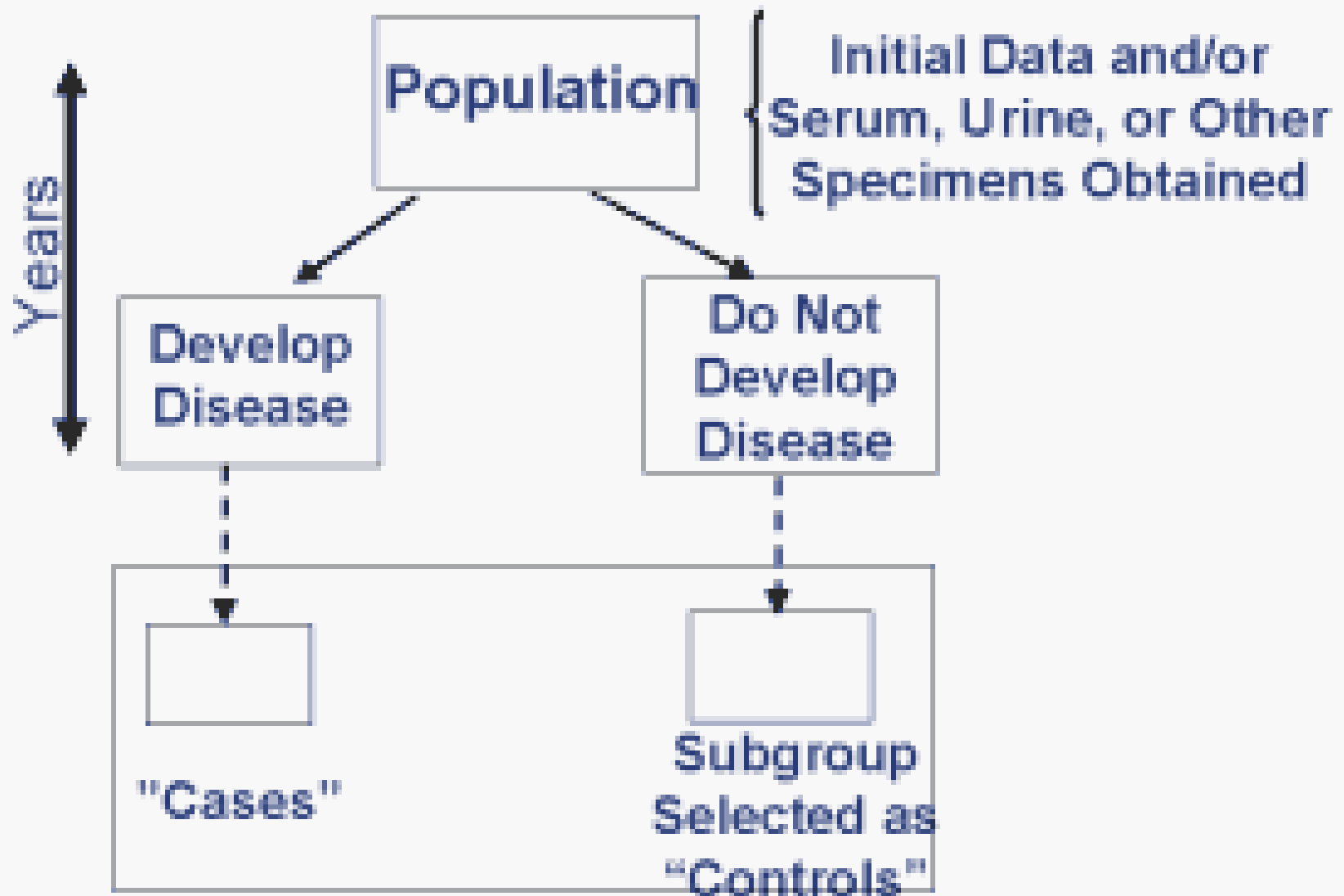
# Interpretarea Odds Ratio

- Cei cu boală coronariană au o probabilitate de 1,62 de ori mai mare de a fi fumători decât cei fără boală coronariană

sau

- Cei cu boală coronariană au o probabilitate cu 62% mai mare de a fi fumători decât cei fără boală coronariană.

# Nested Case-Control Study



CASE-CONTROL STUDY

# Studiile terapeutice

“Toti cei care beau acest medicament isi vor reveni in scurt timp,

Cu exceptia celor la care nu are efect, si care vor muri cu totii.

Este evident, asadar, ca tratamentul da gres numai in cazurile incurabile.”

-Galen (129- 199)

Un investigator dorește să efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou beta blocant în tratamentul HTA. Pentru a fi eligibili în studiu, subiecții trebuie să aibă o TA diastolică în repaus de cel puțin 90 mmHg. 100 pacienți găsiți la vizita screening cu acest nivel al TA sunt recrutați și programați pentru întâlnirea cu investigatorul. Când acesta le măsoară din nou TA după 2 săptămâni, doar 65% dintre ei au TA diastolică  $\geq 90$  mmHg. Explicația cea mai plauzibilă este:

- a. vindecare spontană
- b. regresia către medie
- c. eroare de măsurare
- d. efect Hawthorne

Reclamă la un sirop de amoxicilină cu gust de căpșuni, dintr-o revistă medicală: “Din 1000 de copii atinși de infecție a căilor respiratorii superioare și tratați cu amoxicilina noastră, 970 au devenit asimptomatici în 72 de ore. Aceste observații permit concluzia că siropul de amoxicilină cu aromă de căpșuni este tratamentul de alegere în infecțiile căilor aeriene superioare ale copilului”.

Ce credeți despre această afirmație?

- a. concluzia este incorectă pentru că eșantionul este foarte mic
- b. concluzia este corectă
- c. concluzia este incorectă deoarece rezultatul nu a fost prezentat sub formă de incidențe
- d. concluzia este incorectă deoarece nu există grup martor
- e. concluzia este incorectă deoarece numărul de vindecări este insuficient.

# Studii fără grup martor

- Serii de cazuri
- Comparație înainte/după
- Multe dintre terapiile populare înainte și dezavuate astăzi se bazau pe serii de cazuri
- Studii inițiale cu medicamente noi (+studii faza II)



# CERCETAREA EFECTELOR UNUI NOU MEDICAMENT:

- **Faza I:** testarea inițială pe cativa oameni, de obicei voluntari sănătoși, pentru evaluarea acțiunii, metabolismului, efectelor secundare și pentru designul unui studiu de faza II valid.
- **Faza II:** experimente controlate pe câteva sute de pacienți, pentru evaluarea eficacității medicamentului și determinarea efectelor secundare frecvente.
- **Faza III:** studii mai mari implicând sute sau mii de pacienți pentru a afla mai mult despre eficacitatea și siguranța medicamentului și pentru a-l compara cu alte medicamente. **RCT!**
- **Faza IV:** studii care monitorizează în continuare eficacitatea și siguranța unui medicament care a fost înregistrat pentru uzul general; pot fi elaborate de asemenea pentru evaluarea unor noi utilizări ale medicamentului, sau în scop de **marketing**.

# Studii controlate

## De ce este necesar un grup martor ?

- ameliorare previzibilă
- severitate ondulatorie a bolii
- regresia către medie
- voluntari (efect Hawthorne)
- efect placebo

Un investigator dorește să efectueze un studiu clinic randomizat pentru a evalua un nou beta blocant în tratamentul HTA. Pentru a fi eligibili în studiu, subiecții trebuie să aibă o TA diastolică în repaus de cel puțin 90 mmHg. 100 pacienți găsiți la vizita screening cu acest nivel al TA sunt recrutați și programați pentru întâlnirea cu investigatorul. Când acesta le măsoară din nou TA după 2 săptămâni, doar 65% dintre ei au TA diastolică  $\geq 90$  mmHg. Explicația cea mai plauzibilă este:

- a. rezoluție spontană
- b. regresia către medie
- c. eroare de măsurare
- d. efect Hawthorne

# Studii controlate

- studii de cohortă
  - studii cu grup martor extern
  - studii cu grup martor istoric
- studii terapeutice randomizate
- studii terapeutice ~~controlate,~~ randomizate

# Studii cu grup martor extern


- controlul:
  - populația generală
  - cohortă anterioară
- utile pentru emiterea ipotezelor
- “toți sau niciunul”: grad de recomandare A (nivel al dovezii 1c)

# Studii cu grup martor extern - surse de eroare

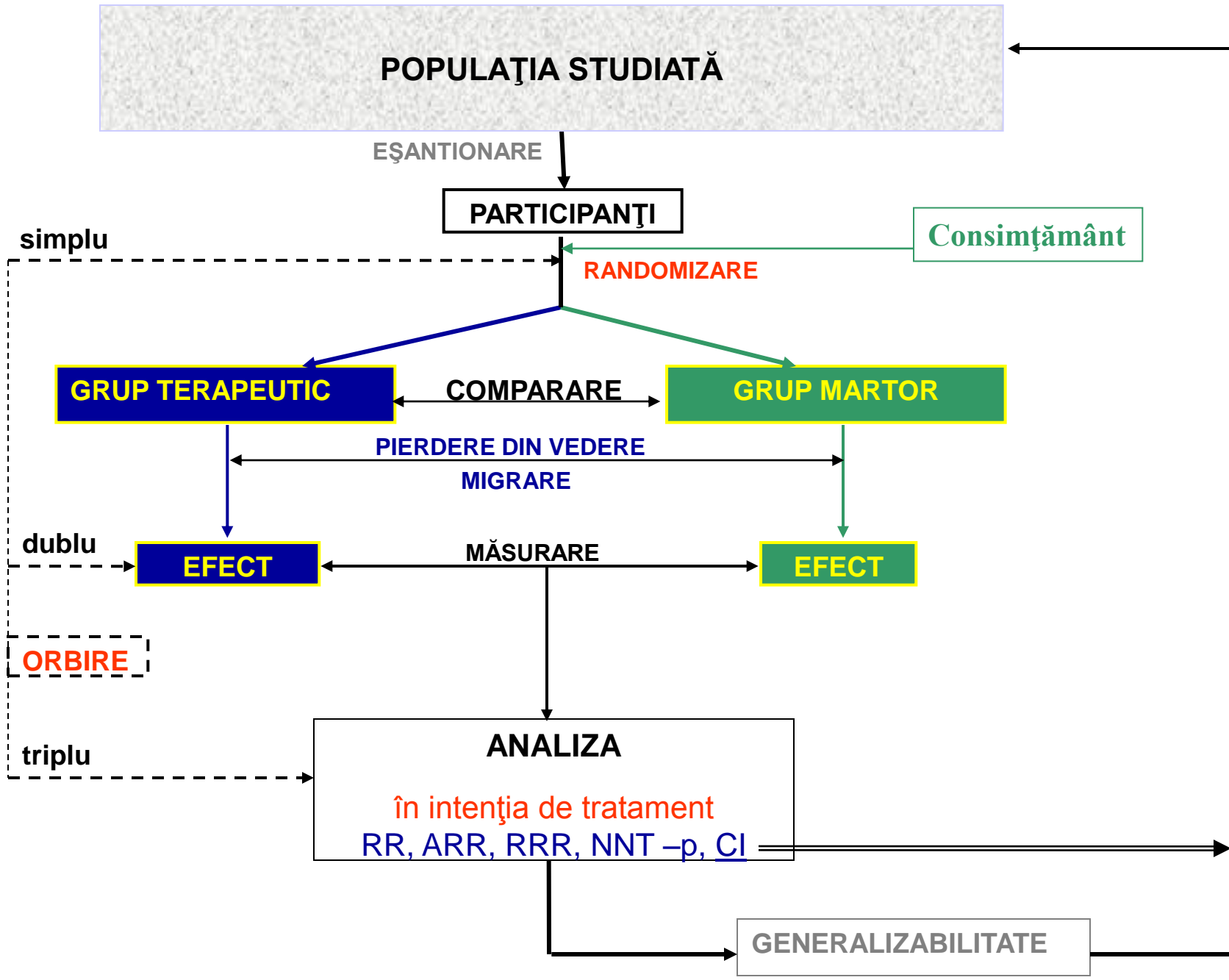
Grupurile comparate (tratament + martor)  
trebuie să fie **identice**, cu excepția  
factorului de studiat=tratamentul

# **Studiile terapeutice randomizate**

# Studiile clinice randomizate

- studii de cohortă
- studii experimentale  
( studii observaționale)





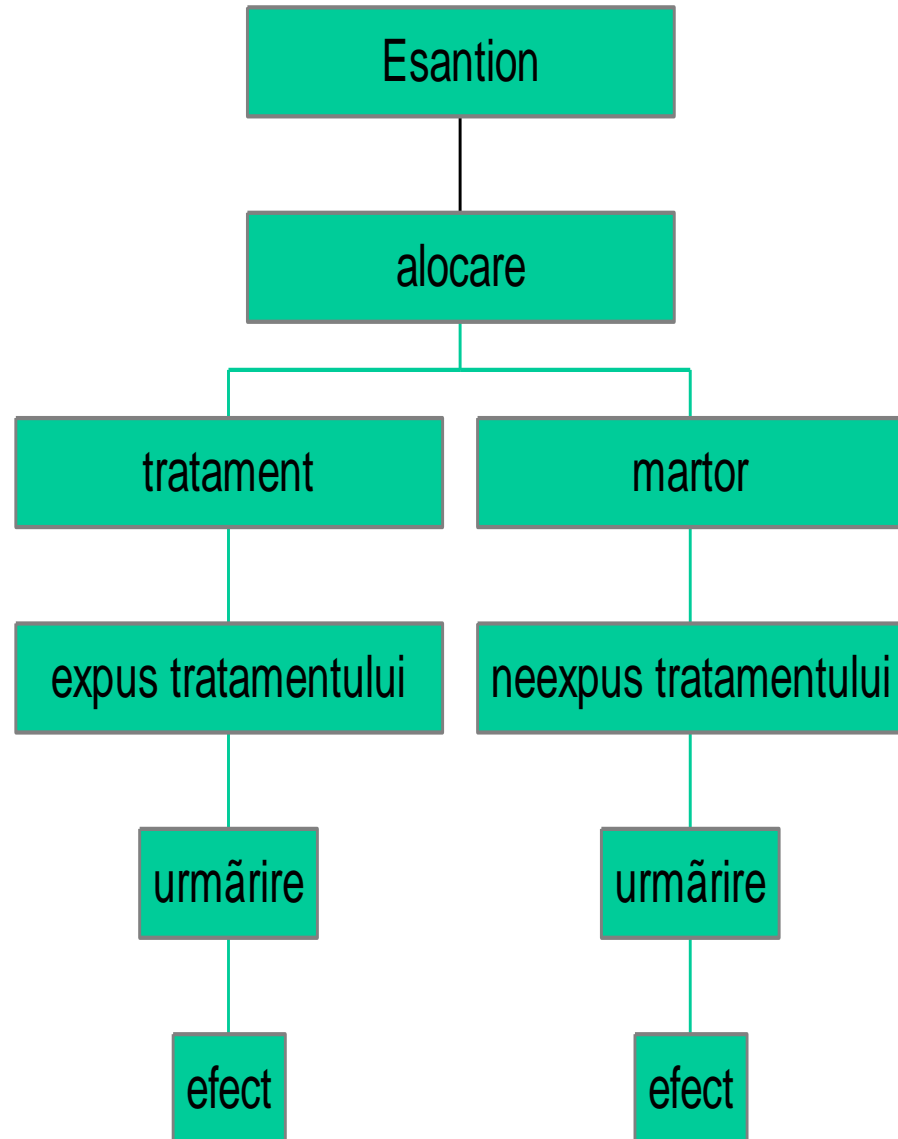
# Erori sistematice în RCT

e.s. de selecție  
(**randomizare**)

e.s. de execuție (**orbire**)

e.s. de uzură, de migrare  
(**analiza ITT**)

e.s. de detecție (**orbire**)





# A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

- efectele sunt rezultatul a multiple cauze, iar tratamentul este doar una dintre ele
- randomizarea asigură (dacă eșantionul este suficient de mare) distribuția egală în cele două grupuri atât a determinanților cunoscuți, cât și a celor necunoscuți
- grupurile trebuie să fie identice, cu excepția tratamentului

# A fost alocarea pacienților pentru tratament aleatorie?

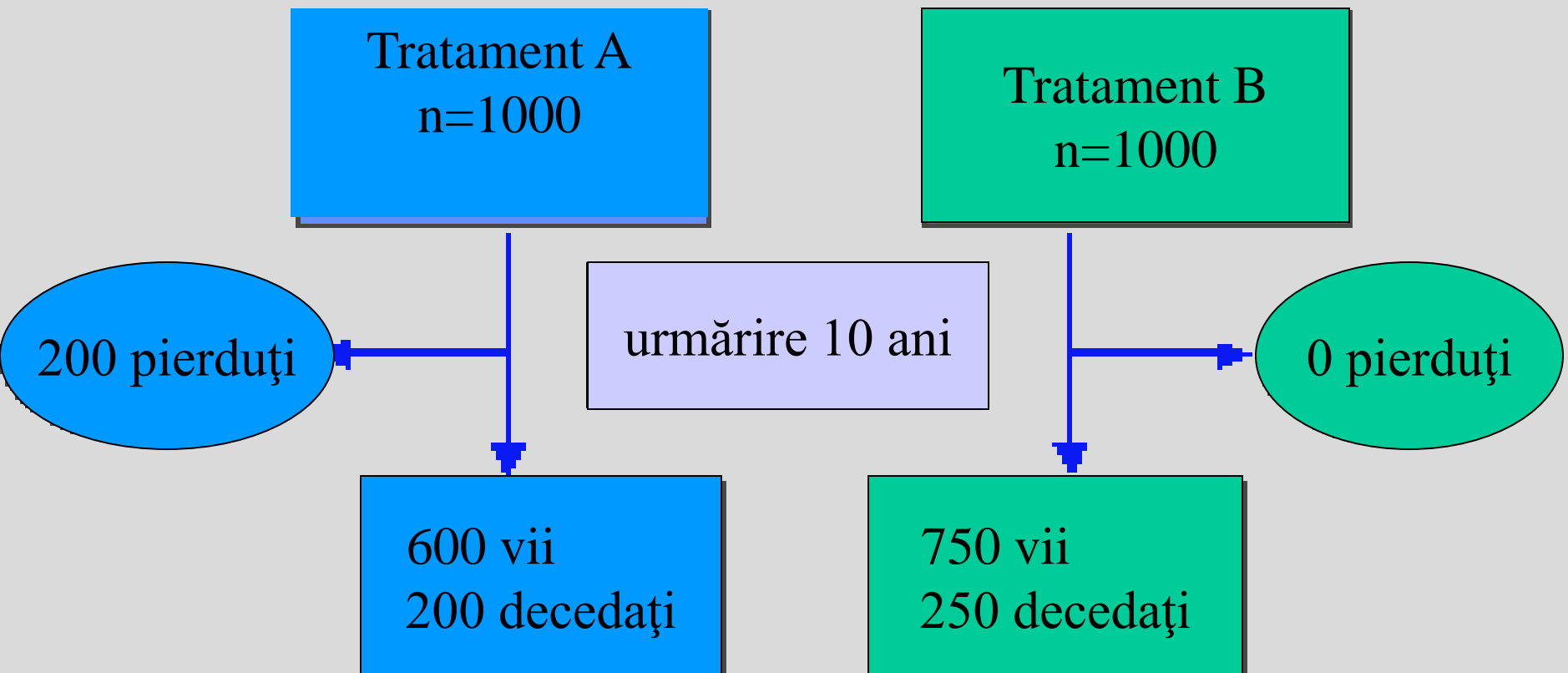
- alocarea aleatorie (întâmplătoare)
- alocarea ascunsă (în momentul includerii pacientului, nu trebuie să știi cărui grup îi va aparține)
- eroare sistematică de selecție (selection bias)

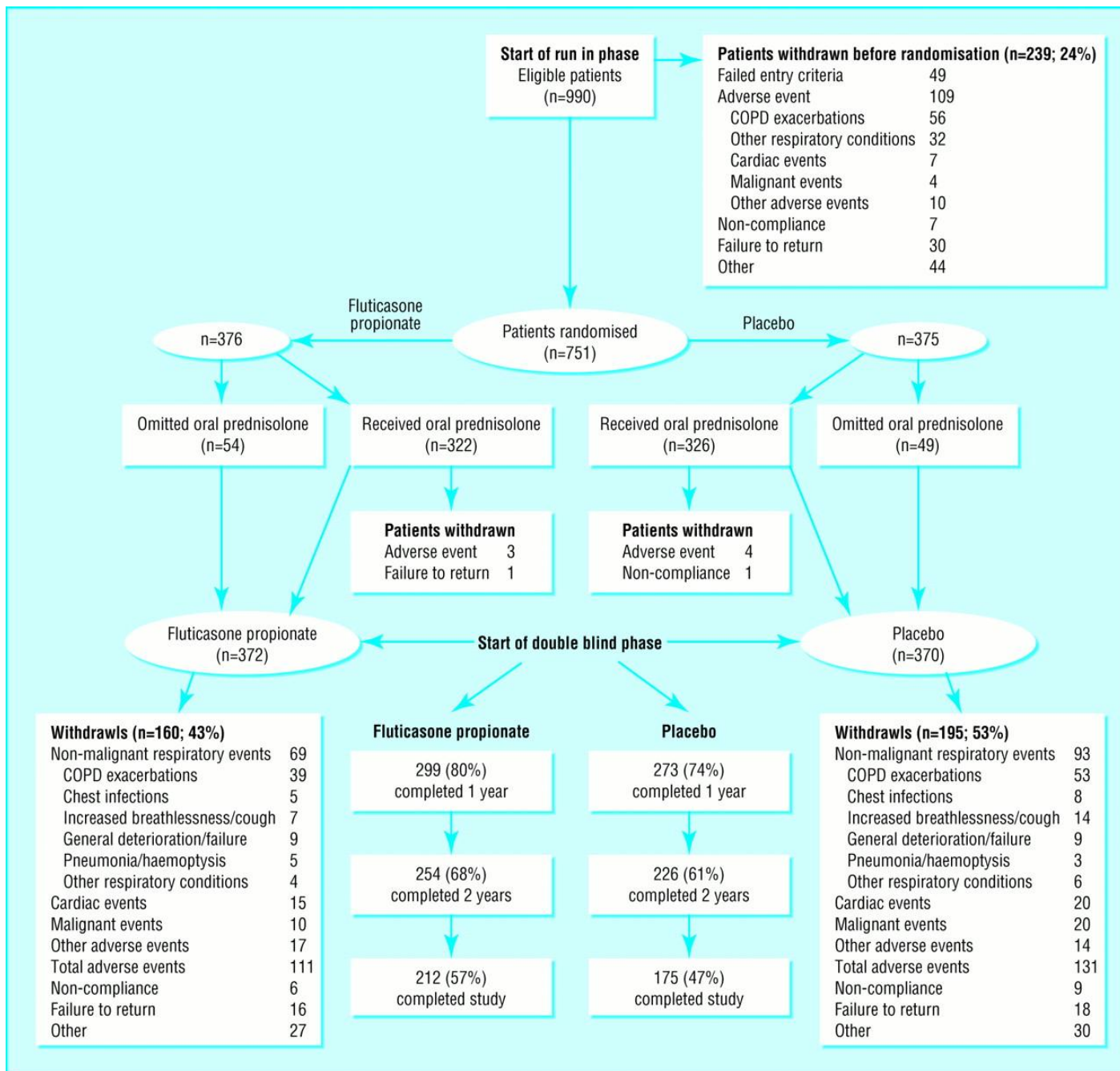
## A fost urmărirea completă?

- fiecare pacient inclus trebuie să participe la statistica finală
- pierduți: cel mult 20%
- pierduții: prognostic diferit de cei rămași
- analiza “în cel mai rău caz”

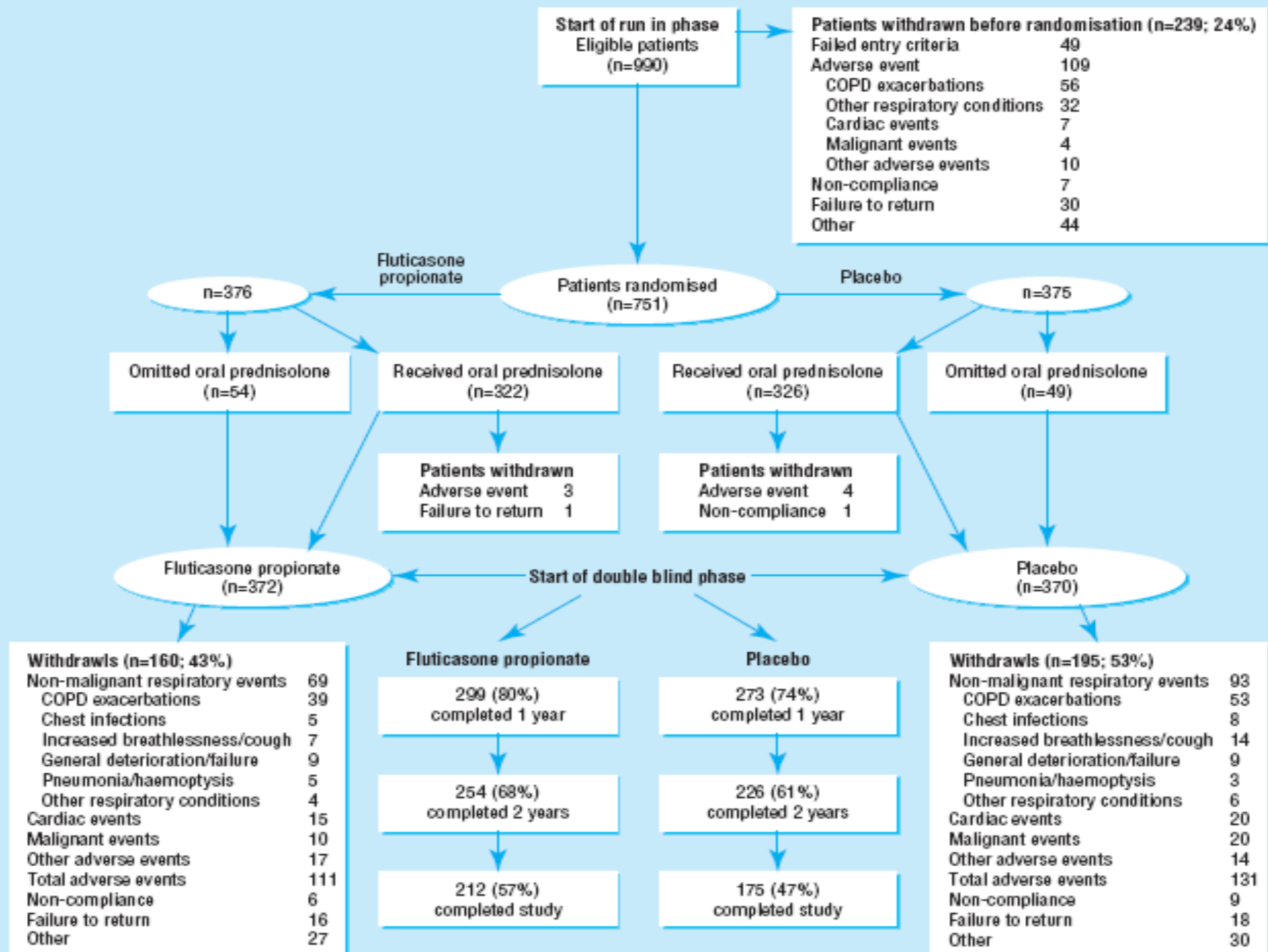
# A fost urmărirea completă?

Pierduți din vedere









Au fost pacienții, clinicienii și personalul implicat în studiu “orbi” ?

## Combined treatment with indapamide and perindopril but not perindopril alone reduced the risk of stroke

*PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001 Sep 29;358:1033-41.*

**QUESTION:** In patients with a history of stroke or transient ischaemic attack, is treatment with perindopril alone or combined with indapamide more effective than placebo in reducing the risk of fatal or non-fatal stroke?

### Design

Two\* randomised (allocation concealed†), blinded (patients, clinicians, data collectors, outcome assessors, data analysts, and manuscript writers)‡,† placebo controlled trials with a mean follow up of 3.9 years (Perindopril Protection against Recurrent Stroke Study [PROGRESS]).

### Setting

172 centres from 10 countries

### Patients

6105 patients (mean age 67 years) with a history of stroke or TIA in the previous 5 years and a definite indication for treatment

# Au fost grupurile similare la începutul tratamentului?

**Table 1** Baseline characteristics of randomised population. Figures are means (SD) unless stated otherwise

	Placebo	Fluticasone propionate
No of patients randomised	375	376
Age (years)	63.8 (7.1)	63.7 (7.1)
Women	97	94
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24.9 (4.7)	24.5 (4.8)
Evidence of atopy*	91	103
Smoked throughout trial	147	137
Former smoker throughout trial	172	176
Smoking pack years at randomisation†	44 (34)	44 (30)
Previous use of regular inhaled corticosteroids	214	192
Lung function at visit 0‡:		
After salbutamol (400 µg) FEV <sub>1</sub>	1.40 (0.48)	1.42 (0.47)
As % predicted normal	50.0% (14.9%)	50.3% (14.9%)
Change in FEV <sub>1</sub> after salbutamol (400 µg)	0.13 (0.10)	0.13 (0.10)
As % predicted normal	4.4% (3.4%)	4.4% (3.5%)
After salbutamol (400 µg) FVC	3.29 (0.80)	3.37 (0.82)
After salbutamol (400 µg) FEV <sub>1</sub> :FVC	43.0% (11.0%)	43.0% (12.0%)
Baseline (average of visit 1 and 2)§:		
FEV <sub>1</sub> before bronchodilator	1.23 (0.47)	1.25 (0.44)
FEV <sub>1</sub> after bronchodilator (salbutamol 400 µg and ipratropium bromide 80 µg)	1.40 (0.49)	1.42 (0.47)
Respiratory questionnaire total score¶	49.9 (17.4)	47.7 (17.6)

# Au fost grupurile similare la începutul tratamentului?

**TABLE 2. BASE-LINE CHARACTERISTICS OF THE PATIENTS. \***

CHARACTERISTIC	ROFECOXIB GROUP (N= 4047)	NAPROXEN GROUP (N= 4029)
Age — yr	58±9	58±10
Female sex — no. (%)	3223 (79.6)	3215 (79.8)
Race or ethnic group — no. (%)		
White	2761 (68.2)	2750 (68.3)
Black	207 (5.1)	202 (5.0)
Asian	101 (2.5)	85 (2.1)
Hispanic	501 (12.4)	516 (12.8)
Other	477 (11.8)	476 (11.8)
Duration of disease — no. (%)		
Unknown	3 (0.1)	6 (0.1)
<2 yr	430 (10.6)	455 (11.3)
2–10 yr	1991 (49.2)	1996 (49.5)
>10 yr	1623 (40.1)	1572 (39.0)
Positive test for rheumatoid factor — no. (%)	2946 (72.8)	2967 (73.6)
Prior use of NSAIDs — no. (%)	3321 (82.1)	3331 (82.7)
Treatment for rheumatoid arthritis — no. (%)		
Glucocorticoids	2260 (55.8)	2263 (56.2)
Methotrexate	2263 (55.9)	2269 (56.3)
Other disease-modifying drugs	1847 (45.6)	1826 (45.3)
Low-dose H <sub>2</sub> -receptor antagonists — no. (%)†	365 (9.0)	335 (8.3)
History of clinical gastrointestinal events	314 (7.7)	316 (7.8)
Global Disease Activity score‡		
Patient's assessment	2.0±0.9	2.0±0.9
Investigator's assessment	1.9±0.8	1.9±0.8
American College of Rheumatology functional class — no. (%)§		
I	881 (21.8)	830 (20.6)
II	2160 (53.4)	2199 (54.6)
III	928 (22.9)	932 (23.1)
IV	78 (1.9)	68 (1.7)

# Sunt rezultatele studiului importante?

Cât de mare a fost efectul tratamentului (**RR, RRR - ARR, NNT**)?

Cât de precisă a fost estimarea efectului tratamentului (**intervale de încredere**)?

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA TRATAMENT	+	a	b	a+b
	-	c	d	c+d

Direcția studiului



$$R_{T+} = a/(a+b)$$

$$\text{odds}_{T+} = a/b$$

$$R_{T-} = c/(c+d)$$

$$\text{odds}_{T-} = c/d$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

$$OR = \frac{a/b}{c/d} = \frac{ad}{bc}$$

		BOALA		
		PREZENTA	ABSENTA	
EXPUNERE LA TRATAMENT	+	10	50	60
	-	12	48	60

Direcția studiului



$$R_{T+} = 10/60$$

$$\text{odds}_{T+} = a/b$$

$$R_{T-} = 12/60$$

$$\text{odds}_{T-} = c/d$$

$$RR = \frac{a/(a+b)}{c/(c+d)} = \frac{a(c+d)}{c(a+b)}$$

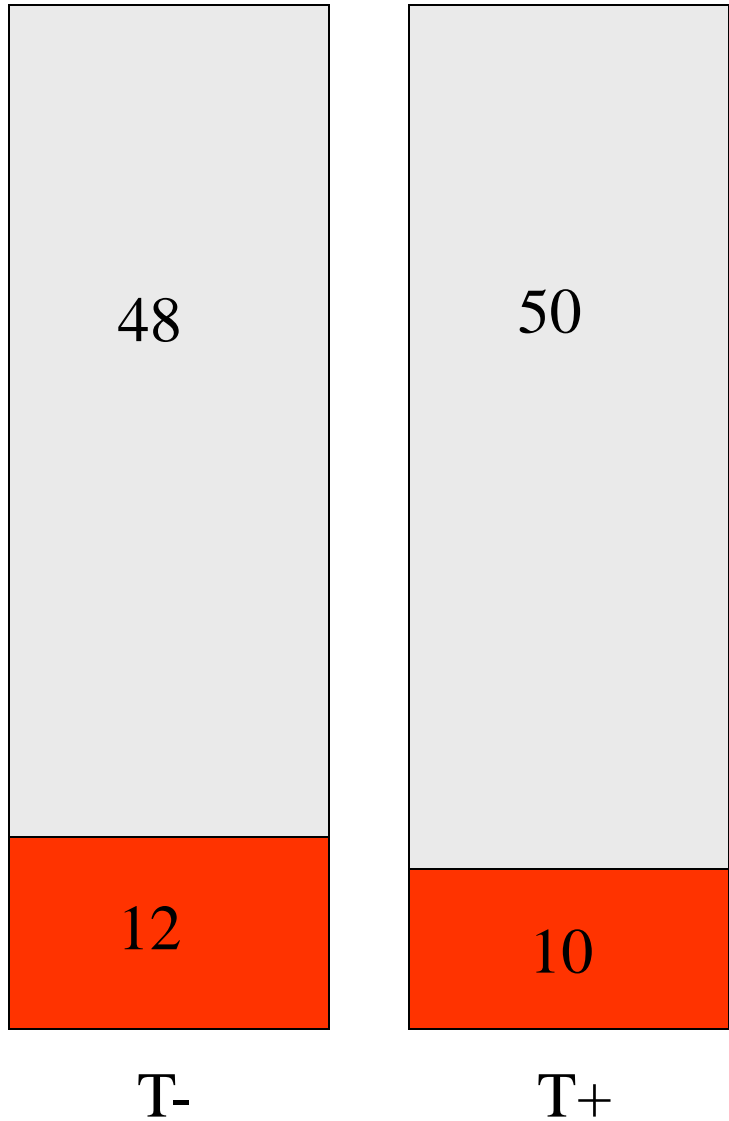
$$OR = \frac{10 \times 48}{12 \times 50}$$

# Cât de mare a fost efectul tratamentului?

## **REDUCEREA RISCULUI RELATIV**

- ◆ măsură de estimare a efectului în studiile clinice randomizate (**RCT**)
- ◆ complementul **RR** (**1-RR**) sau  $(\text{CER}-\text{EER})/\text{CER}$
- ◆ eficiența tratamentului~**RRR**
- ◆ **important clinic:  $\geq 25\%$**





$$\text{Riscul}(T-) = \frac{12}{12+48} = 12/60 = 0,2$$

$$\text{Riscul}(T+) = \frac{10}{10+50} = 10/60 = 0,166$$

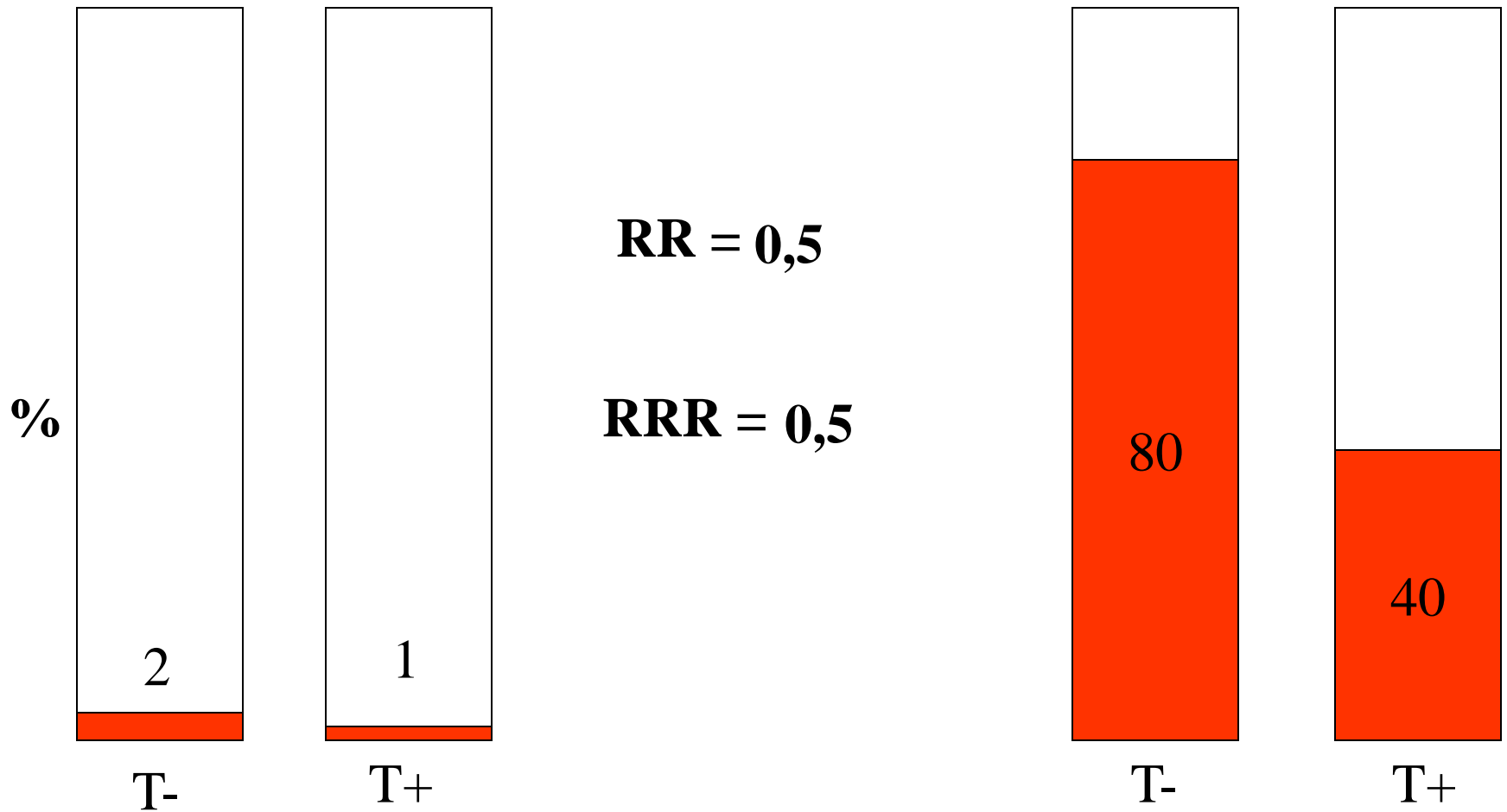
$$\text{RR} = 0,166 / 0,20 = 0,83$$

$$\text{RRR} = 1 - \text{RR} = 1 - 0,83 = 0,17$$

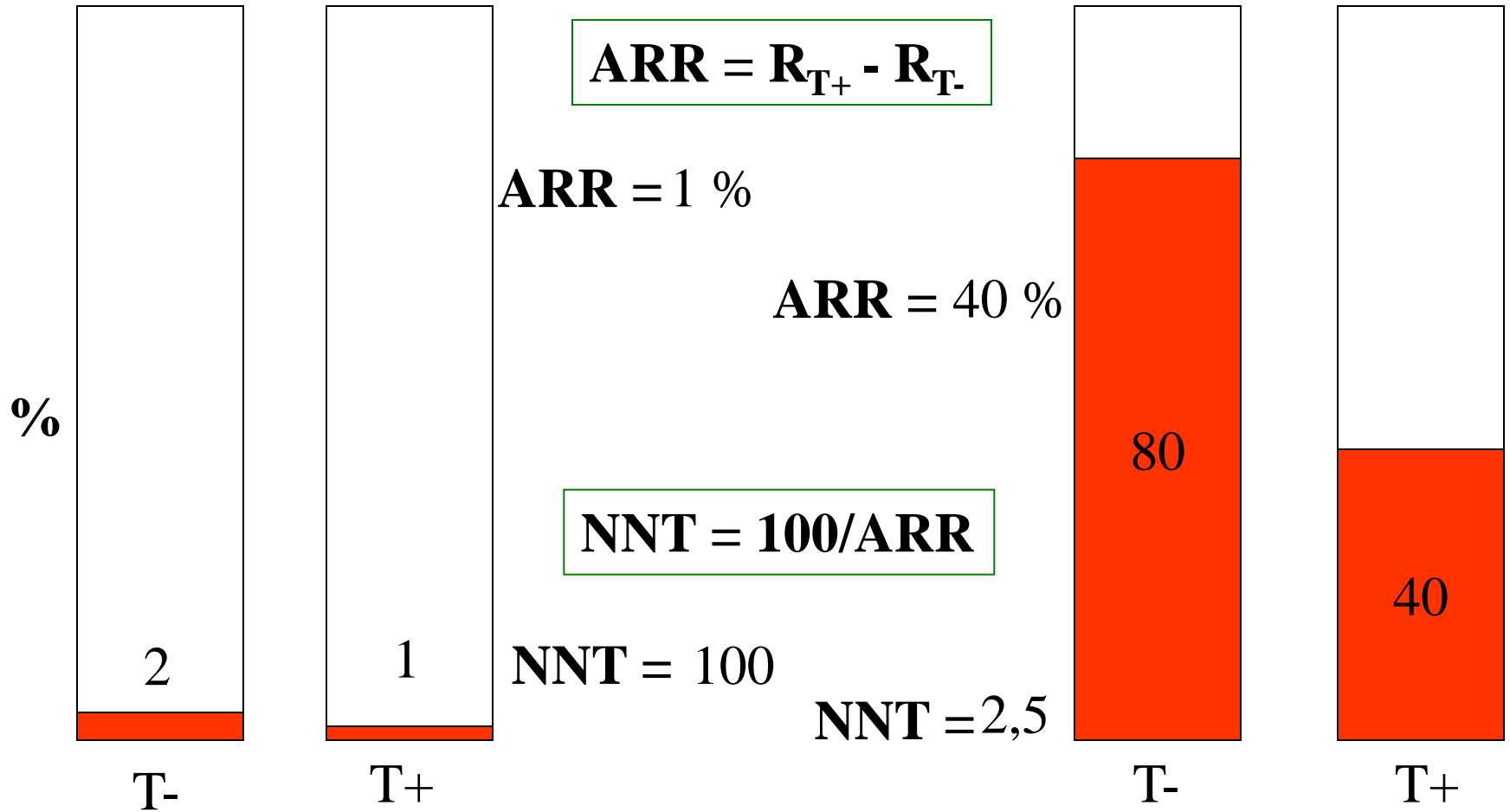
$$\text{RRR} = (\text{R}_{T-} - \text{R}_{T+}) / \text{R}_{T-}$$

$$\text{RRR} = (0,2 - 0,166) / 0,2 = 0,17$$

# Cât de mare a fost efectul tratamentului?



# Cât de mare a fost efectul tratamentului?



# Cât de mare a fost efectul tratamentului?

## REDUCEREA ABSOLUTA A RISCULUI

(diferența riscului, excesul de risc, riscul atribuibil)

- ◆ diferența dintre două **riscuri absolute**
- ◆ un individ expus la **FR** are o probabilitate cu **RA** mai mare de a face boala decât unul neexpus la **FR**
- ◆ poate fi calculat din **studii de cohortă**
  - **studii etiologice: riscul atribuibil =  $R_{Exp} - R_{Nexp}$**
  - **RCT: reducerea riscului absolut**  
( $ARR = R_{Martor} - R_{Tratament}$ )
- ◆ **≠ 0**

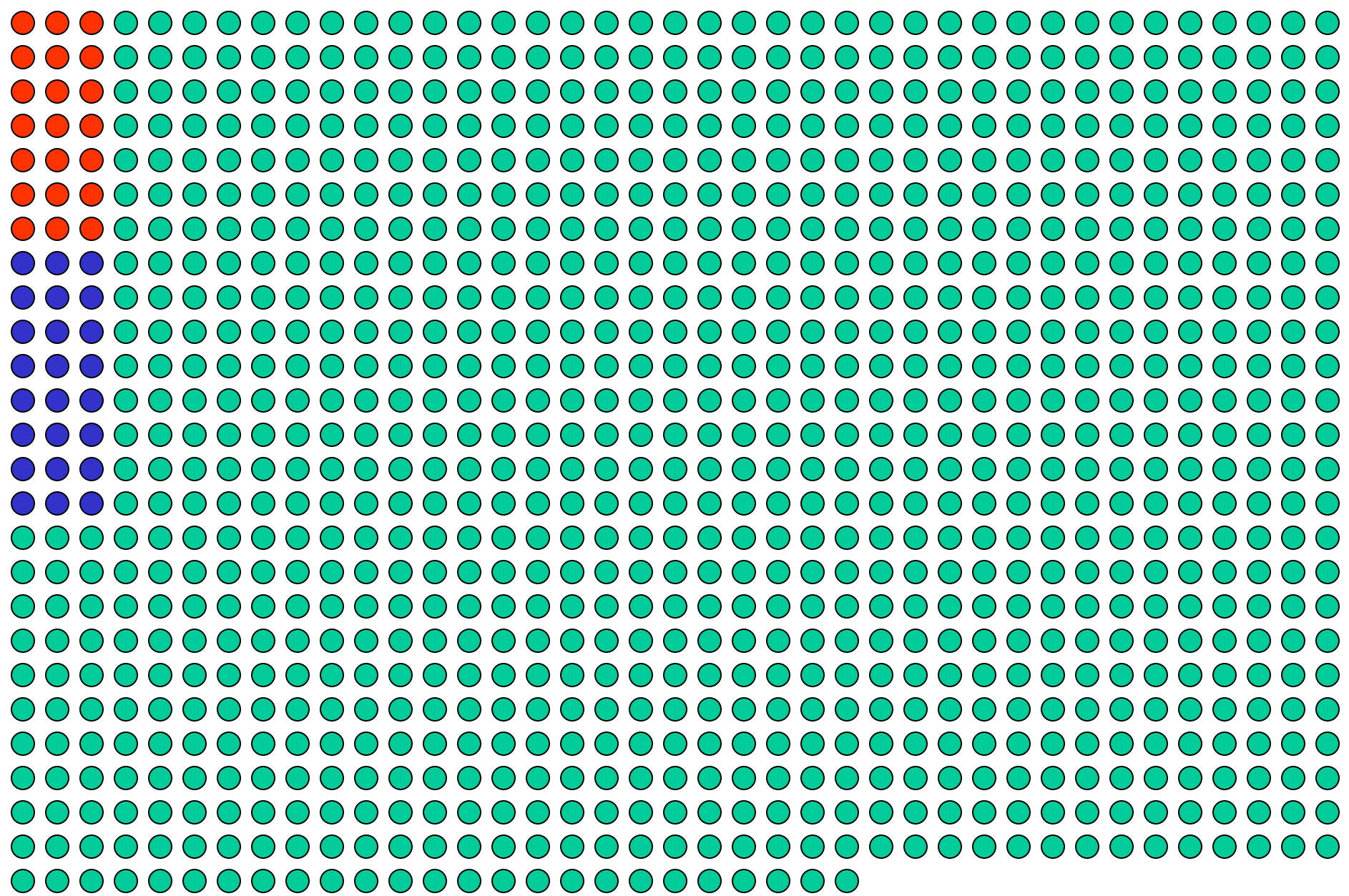
# Cât de mare a fost efectul tratamentului?

## NNT (number needed to treat)

- ◆ Numărul de pacienți care trebuie tratat o anumită perioadă de timp pentru a preveni 1 (un) efect negativ
- ◆  **$NNT = 1/ARR = 1/(R_{T-} - R_{T+})$**
- ◆ efectul tratamentului  $\sim 1/NNT$
- ◆  $\neq \infty$
- ◆  **$NNT < 0 \implies NNH$**

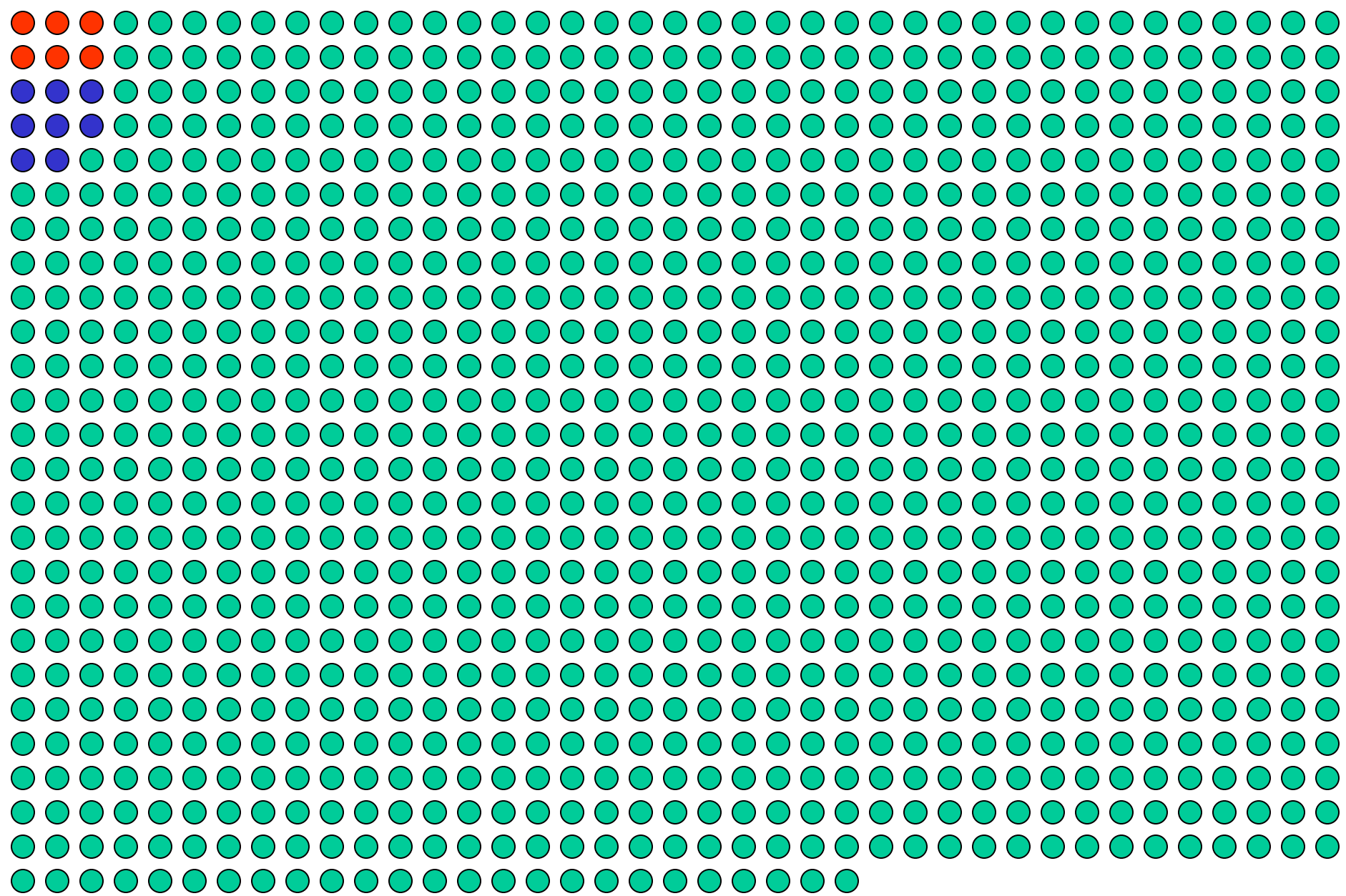
COMPARISON OF UPPER GASTROINTESTINAL TOXICITY OF ROFECOXIB  
AND NAPROXEN IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

CLAIRE BOMBARDIER, M.D., LOREN LAINE, M.D., ALISE REICIN, M.D., DEBORAH SHAPIRO, DR.P.H.,  
RUBEN BURGOS-VARGAS, M.D., BARRY DAVIS, M.D., PH.D., RICHARD DAY, M.D., MARCOS BOSI FERRAZ, M.D., PH.D.,  
CHRISTOPHER J. HAWKEY, M.D., MARC C. HOCHBERG, M.D., TORE K. KVIEN, M.D.,  
AND THOMAS J. SCHNITZER, M.D., PH.D., FOR THE VIGOR STUDY GROUP



**VIGOR: toxicitate GI naproxen/rofecoxib**

ARR = 4,5-2,1 %



**Studiul VIGOR: complicatii GI Naproxen/rofecoxib**

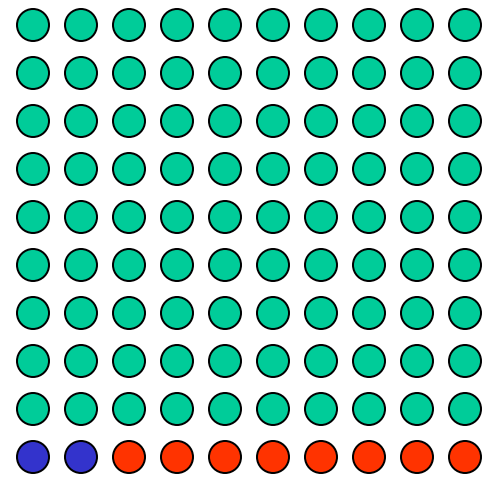
ARR=1,4-0,6



# EUROPA: perindopril in BIC

ARR=10-8%

**4 ani!**



# ARR, NNT depend de riscul bazal

Table 2. Coronary heart disease (CHD) event prevention for statins v placebo\*

Individual trials (combined trials)†	Patient group	Mean or median follow up	RRR (95% CI)	NNT (CI)	NNT/year (CI)
a) AFCAPS/TexCAPS	No CHD, normal cholesterol	5.4 years	37% (21 to 50)	49 (33 to 99)	256 (170 to 514)
b) WOSCOPS	No CHD, high cholesterol	4.9 years	31% (17 to 43)	44 (29 to 95)	217 (141 to 463)
c) CARE	CHD, normal cholesterol	5.0 years	24% (9 to 36)	33 (20 to 99)	167 (100 to 496)
d) LIPID	CHD, normal cholesterol	6.1 years	24% (12 to 35)	28 (20 to 48)	172 (122 to 294)
e) 4S	CHD, high cholesterol	5.2 years	34% (25 to 41)	12 (9 to 17)	63 (49 to 89)
(a + b)	No CHD	5.2 years	33% (22 to 42)	47 (34 to 74)	237 (177 to 382)
(c + d + e)	CHD	5.4 years	26% (20 to 31)	23 (19 to 31)	129 (103 to 172)
(a + c + d)	Normal cholesterol	5.5 years	25% (18 to 31)	39 (30 to 55)	209 (163 to 398)
(b + e)	High cholesterol	5.2 years	30% (23 to 37)	29 (22 to 43)	151 (114 to 221)

\*AFCAPS/TexCAPS = AirForce/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study; WOSCOPS = West of Scotland Coronary Prevention Study; CARE = Cholesterol and Recurrent Events; LIPID = Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease trial; 4S = Scandinavian Simvastatin Survival Study. Abbreviations defined in glossary. Data adapted from Kumana *et al.*,<sup>1</sup> which contains references for these trials. The combined NNT/year for secondary prevention trials was lower than that for primary prevention and for individual trials only that for 4S was lower than the others ( $p < 0.05$ ).

†Results are weighted for combined trials.

# SEMNIȚIȚIE CLINICĂ

# SEMNIȚIȚIE STATISTICĂ

2 ([http://www.revistaromanadecardiologie.ro/pdf/rrc2\\_2006.pdf](http://www.revistaromanadecardiologie.ro/pdf/rrc2_2006.pdf))

- Curba ROC și rapoarte de probabilitate (Revista Română de Medicină Internă) (<http://www.srmi.ro/doc/R6-2007.pdf>)
- Criteriile CONSORT de raportare a studiilor clinice randomizate
- Criteriile STARD de raportare a studiilor diagnostice:
  1. Patrick M. Bossuyt, Johannes B. Reitsma, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Paul P. G. Moher, David Moher, Drummond Rennie, and Henrica C.W. de Vet, for the STARD Group\*. Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative.
  2. Patrick M. Bossuyt, Johannes B. Reitsma, David E. Bruns, Constantine A. Gatsonis, Paul P. Moher, Drummond Rennie, Henrica C.W. de Vet, and Jeroen G. Lijmer. The STARD Statement for Reporting of Diagnostic Accuracy: Explanation and Elaboration
- Criteriile STROBE de raportare a studiilor observationale
  1. Erik von Elm, MD; Douglas G. Altman, DSc; Matthias Egger, MD; Stuart J. Pocock, PhD; Peter G. Vandenbroucke, MD, ScD; and the STROBE Initiative. The Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies
  2. Jan P. Vandenbroucke, MD; Erik von Elm, MD; Douglas G. Altman, DSc; Peter C. Gøtzsche, MD, DSc; James J. Schlesselman, PhD; and Matthias Egger, MD, for the STROBE initiative. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE): Explanation and Elaboration

## Surse secundare de informație medicală:

### Gratuite:

- Evidence-based Medicine (Sinopsisuri)