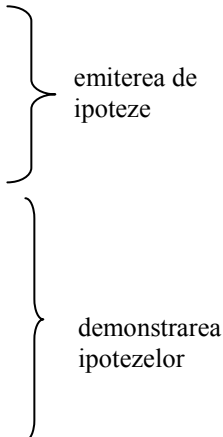


## Tipuri de studii în cercetarea epidemiologică (*study design*)

După cum spuneam mai sus, epidemiologia studiază distribuția frecvenței bolii (**epidemiologia descriptivă**), și determinanții frecvenței bolii (**epidemiologia analitică**) (Tabelul .2).

**Epidemiologia descriptivă** se ocupă, așa cum spune și numele, cu descrierea caracteristicilor unei populații țintă (de exemplu populația României, populația de pacienți cu lupus eritematos sistemic, populația de muncitori în construcții etc.): întotdeauna se începe cu caracteristicile demografice, care includ măcar vârsta și sexul, dacă nu și categoria socială (variabile care influențează orice boală) și se continuă cu caracteristicile care ne interesează în funcție de tema studiului - caracteristici personale (de exemplu TA, colesterolemia, fracția de ejeție etc.), caracteristici temporale (distribuția temporală a bolilor și factorilor de risc), spațiale (distribuția spațială a bolilor și factorilor de risc). **Studiile descriptive** au ca scop, cum am mai spus, simpla descriere a fenomenelor, pentru a ști *ce există*. Studiile descriptive nu încearcă să caute prezența unor asociații epidemiologice, permițând cu atât mai puțin generalizări de tip cauzal. Rezultatele studiilor descriptive pot servi, în schimb, la emiterea de ipoteze privind asociațiile epidemiologice, ipoteze care pot fi testate și demonstrate prin studiile analitice. Fără cunoștințele fundamentale furnizate de studiile descriptive, este imposibil să ne punem întrebări despre etiologii sau efecte ale tratamentelor sau să propunem teorii care să le explice pe acestea - nu ne putem imagina, de pildă, că fumatul ar putea produce cancer pulmonar, dacă nu am vedea mai întâi că aproape toți pacienții care au făcut acest tip de cancer erau fumători (serie de cazuri), iar mai apoi că prevalența bolii este mai mare în populația de fumători decât în cea de nefumători (studiu transversal).

Tabelul .2. Tipurile de studii epidemiologice

<ul style="list-style-type: none"><li>• Studii descriptive<ul style="list-style-type: none"><li>– Efectuate la nivel de populație - studii de corelație (ecologice)</li><li>– Efectuate la nivel de indivizi<ul style="list-style-type: none"><li>• cazuri</li><li>• serii de cazuri</li><li>• studii transversale</li></ul></li></ul></li><li>• Studii analitice<ul style="list-style-type: none"><li>– observaționale<ul style="list-style-type: none"><li>• studii caz-martor</li><li>• studii de cohorta (prospective, retrospective)</li></ul></li><li>– experimentale<ul style="list-style-type: none"><li>• studii clinice randomizate (RCT)</li></ul></li></ul></li><li>• Studii secundare<ul style="list-style-type: none"><li>– Recenzia sistematică și metaanaliza</li></ul></li></ul>	
---	---

**Studiile analitice** sunt proiectate astfel încât să permită evaluarea ipotezelor de asociere dintre un **factor de risc** suspectat și **efectul** (boala) respectivă. În interiorul acestor studii există o comparație explicită a frecvenței bolii între cei expuși la factorul respectiv și cei neexpuși. Studiile analitice sunt de două feluri, observaționale și experimentale. În **studiile observaționale**, investigatorul nu intervine în nici un fel, ci doar observă, de fapt măsoară expunerea și efectul. De exemplu, observă femeile care iau estroprogestative și pe cele care nu iau, și măsoară frecvența apariției trombozelor la unele și la celelalte. În **studiile experimentale**, investigatorul determină cine va fi supus la factorul de risc (de fapt **factor de protecție**, fiind studii terapeutice) și cine nu (cine ia progestative și cine nu), iar dacă **alocarea** factorului este **întâmplătoare**, se numește **studiu clinic randomizat**.

De obicei, o problemă parcurge stadiile succesive de cercetare, de la baza piramidei studiilor (ipoteza/ideea se naște în cadrul studiilor descriptive), pentru a fi testată apoi în studii caz-martor și de cohortă – cel mai bun exemplu în acest sens este fumatul ca factor de risc pentru cancerul pulmonar. În cazul studiilor terapeutice, de obicei se trece peste studiile caz-martor, uneori și peste faza de studiu de cohortă, ajungându-se direct la studii clinice randomizate. Studii caz-martor se fac atunci când sunt evaluate efectele adverse mai rare ale medicamentelor.

Studiile secundare sunt cele care sintetizează informația din studiile analitice primare.

Din punctul de vedere al temporalității, studiile pot fi **prospective** sau **retrospective**, iar această împărțire se face în funcție de momentul de începere a studiului față de apariția efectului (bolii): dacă studiul a început înainte, atunci este prospectiv, iar dacă a început după, este retrospectiv.

Din punctul de vedere ar **validității** (corectitudinii), tipurile de studii pot fi ierarhizate precum în Tabelul .3. Cu cât un studiu este mai valid, cu atât ne putem încrede mai mult în rezultatele lui. Bineînțeles că se poate ca, dincolo de limitele metodologice intrinseci, să avem studii bune și studii proaste în fiecare categorie, așadar atunci când citim un studiu nu este suficient să stabilim din ce categorie face parte, ci trebuie să vedem dacă nu are hibe metodologice importante, evaluându-l critic prin aplicarea criteriilor furnizate de epidemiologia clinică sau medicina bazată pe dovezi. Un lucru clar este acela că nu există studiu perfect.

Studiile secundare sunt, cel puțin teoretic, superioare celor primare. Astfel, mai mult ne bazuim pe rezultatele unei **metaanalize de studii clinice randomizate** decât pe cele ale unui studiu clinic randomizat, și același lucru se poate spune despre metaanalizele de studii de cohortă sau caz-martor.

Tabelul .3. Nivelul dovezii (piramida studiilor)

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

### **Epidemiologia descriptivă**

#### **Raportări de cazuri și serii de cazuri**

Raportările de cazuri (atunci când sunt cel mult 5) și seriile de cazuri descriu observații neobișnuite și pot constitui prima etapă de recunoaștere a unei boli sau a unui factor de risc noi. De exemplu, studiile asupra estroprogestativelor ca factori trombofili au pornit de la raportarea unui tromboembolism pulmonar la o pacientă sub acest tratament. De asemenea, idei terapeutice pot pleca de la presupusul efect benefic al unui medicament asupra unei boli, la un anumit pacient.

Dacă raportăm mai multe cazuri similare, constituim o serie de cazuri, care a fost de multe ori punctul de plecare pentru definirea unei noi entități nosologice. Astfel, în 1832 Thomas Hodgkin a descris 7 pacienți cu febră și adenopatii tumorale, cu 70 de ani înainte de a fi descrisă celula Reed-Sternberg, patognomonică pentru boala Hodgkin. Iar o serie de 5 bărbați tineri care s-au internat într-un spital din Los Angeles cu pneumonie cu *Pneumocystis carinii*, și care, întâmplător sau nu(?), erau homosexuali, a ridicat problema unei boli care determina o imunodepresie severă și poate fi legată de orientarea sexuală (la început, infecția cu virusul HIV era mult mai frecventă la homosexuali).

Majoritatea observațiilor pe cazuri – numite și anecdotice – sau serii mai mici de cazuri nu se confirmă, pentru că sunt simple speculații sau coincidențe. Mai gravă decât neconfirmarea

ipotezelor în studii analitice este neefectuarea acestor studii analitice și bizuirea deciziilor terapeutice pe aceste tipuri de studii care, am văzut, se află pe treapta cea mai de jos a piramidei studiilor în ce privește validitatea.

Tot serii de cazuri sunt și studiile terapeutice fără grup martor, în care se compară starea pacientului după tratament cu starea pacientului înainte de tratament, trăgându-se concluzia că eventuala îmbunătățire a acesteia se datorează tratamentului (comparație înainte/după).

Exemplu: măsurăm colesterolul a 100 de pacienți, le administrăm medicamentul X trei luni, după care le măsurăm din nou colesterolul și descoperim că, în medie, colesterolul a scăzut cu YY mg%, iar rezultatul este semnificativ statistic. De aici, s-ar putea trage concluzia că medicamentul X scade colesterolul.

Multe dintre terapiile populare înainte și dezavuate astăzi se bazează pe serii de cazuri, iar **studiile clinice randomizate** efectuate ulterior au infirmat efectele acelor tratamente.

Prezența unui grup martor crește validitatea unui studiu, pentru că în absența lui nu ne putem da seama dacă ameliorarea constatată se datorează într-adevăr tratamentului, sau uneia dintre situațiile de mai jos:

1. **Ameliorarea previzibilă** are loc în cazul bolilor care se vindecă spontan (de exemplu infecțiile virale). Dacă într-un studiu de evaluare a unui tratament pentru răceală, acesta o vindecă în 5 zile, neavând grup martor nu putem ști în cât timp s-ar vindeca fără tratament.
2. **Severitatea ondulatorie a bolii**. Evoluția multor boli este caracterizată prin alternanța unor perioade de activitate cu perioade de remisiune (artrita reumatoidă, colita ulceroasă, scleroza multiplă etc.). Înafara acestora, practic în orice afecțiune există perioade mai bune și perioade mai rele, chiar și când nu ești bolnav se întâmplă așa. Dacă tratamentul experimental începe într-o perioadă de exacerbare a bolii, așa-zisul efect al tratamentului poate fi de fapt o remisiune spontană.
3. **Regresia către medie** este un fenomen universal în biologie, conform căruia la fiecare individ constantele sunt setate la un anumit nivel, mediu, de la care se pot abate către valori mai mult sau mai puțin extreme, dar tind de fiecare dată să revină către medie.  
Exemplu: pentru a face un studiu terapeutic privind un antihipertensiv, medicul de familie include toți pacienții cărora le-a găsit TA mai mare decât 165/90 mmHg. Numai că la o bună parte dintre acești pacienți, valorile respective erau valori extreme, care vor reveni către media fiecăruia, iar TA la unii dintre indivizi va scădea din această cauză, și nu datorită tratamentului.
4. **Efectul de voluntariat** (Hawthorne). Pacienților care au acceptat să participe la studiu le merge mai bine pentru că sunt anxioși, conștient sau nu, să mulțumească investigatorii. Numele vine de la Uzinele Electrice Hawthorne de lângă Chicago, unde s-a studiat efectul gradului de iluminare al secțiilor asupra productivității muncii. Astfel, într-o secție s-a scăzut luminozitatea, în alta s-a scăzut, iar în a treia a fost lăsat neschimbat. Rezultatul a fost că în toate cele trei secții a crescut productivitatea!
5. **Efectul placebo** este un răspuns la tratament independent de efectul eventual al substanței active, răspuns ce poate fi atribuit așteptării unui astfel de efect, cum ar fi puterea sugestiei. De exemplu, în studiul unui supresor al apetitului, investigatorii au administrat unor pacienți obezi în perioade succesive de câte două săptămâni medicamentul nou, un placebo și nici un tratament. Atât medicamentul, cât și placebo au scăzut aportul caloric zilnic, așadar s-a concluzionat că eficacitatea noului supresor al apetitului poate fi atribuit efectului placebo. Datorită existenței acestui efect, studiile terapeutice trebuie să conțină întotdeauna un grup martor, tratat cu placebo, iar efectul tratamentului este considerat efectul măsurat în grupul terapeutic din care se scade efectul măsurat în grupul placebo.

Seriile de cazuri pot fi considerate studii cu martori externi (istorici): în acest tip de cercetare, nu avem un grup martor în cadrul studiului, dar întotdeauna facem o comparație implicită, cu un grup martor extern/istoric (populația generală, un grup martor dintr-un alt studiu, din alt loc, un grup asemănător, dar studiat mai demult etc.).

Exemplu ipotetic: avem o serie de câteva sute de pacienți cu artrită reumatoidă pe care-i urmărim în medie 20 de ani, și vedem că la aceștia incidența bolii coronariene este mai mare decât în populația generală, pe

care o știm din alte studii. Întrebare: au pacienții cu artrită reumatoidă un risc mai mare de a face boală coronariană decât populația generală?

În mod normal, pentru a evidenția efectul unui presupus factor de risc, ar trebui ca grupul supus acestuia și grupul martor să fie identice, cu excepția factorului de risc respectiv. Dacă indivizii expuși și cei neexpuși (martorii) sunt grupuri diferite, studiate în zone, perioade și cu metodologii diferite, este foarte posibil ca diferențele dintre ele să fie mult mai multe decât prezența sau absența factorului de risc, iar aceste diferențe să acționeze ca factori de confuzie, adică să fie adevăratele cauze ale diferenței dintre riscurile la expuși și la neexpuși (vezi Capitolul .Factorii de confuzie și erorile sistematice în cercetarea științifică).

În exemplul de mai sus, este posibil ca incidența bolii coronariene să pară mai mare la pacienții cu artrită reumatoidă pentru că sunt urmăriți îndeaproape de medic și diagnosticați prompt, pe când în populația generală sunt mulți indivizi cu coronaropatie care nu sunt diagnosticați (**eroare sistematică de detecție**).

### Studiile transversale

În studiile transversale (de prevalență, *cross-sectional*) este examinat un eșantion din populația de referință, într-un anumit moment. Cel mai bun exemplu de studiu transversal, cu care ne întâlnim foarte des după 1989, mai ales în preajma alegerilor, este sondajul politic (chiar dacă nu este un exemplu de studiu medical); astfel, el reprezintă un instantaneu fotografic, dându-ne informații cu privire la prevalențele din momentul respectiv, iar dacă studiul este repetat la anumite intervale de timp, putem avea informații despre tendințe.

Legându-ne din nou de exemplul din politică, putem afla „prevalența” intențiilor de vot la momentul respectiv, iar repetând studiul peste un timp, vedem tendințele; la fel, studiile de piață sunt studii transversale. Programul național de sănătate, prin care toată populația a fost invitată pentru a fi consultată și a-și face niște analize poate fi considerat un studiu transversal, prin care s-a evaluat prevalența unor afecțiuni (HTA, obezitate, diabet zaharat, hipercolesterolemie, boli hepatice etc.).

Deși sunt descriptive, studiile transversale pot avea și componentă analitică, atunci când sunt evaluate, simultan, boala și factorul de risc. Să presupunem că vrem să vedem dacă există vreo legătură între diabet și boala ischemică cardiacă. Pentru aceasta, pe un eșantion reprezentativ pentru populația generală cu vârste cuprinse între 45 și 65 de ani, întrebăm pacienții dacă au diabet și boală coronariană, iar pentru a fi mai siguri le măsurăm glicemiile și le facem ECG. După aceea, rezultatele le introducem într-un tabel de contingență 2x2 (Tabelul .4).

		BOALĂ (coronaropatie)	
		DA	NU
Factor de risc (diabet)	DA	a	b
	NU	c	d

Tabelul .4. Tabel de contingență 2 x 2 reprezentând un studiu transversal

Prevalența bolii coronariene la diabetici este  $a/(a + b)$ , iar printre non-diabetici  $c/(c + d)$ . Vom observa că prevalența coronaropatiei printre diabetici este de câteva ori mai mare decât printre non-diabetici (prevalența relativă, sau raportul prevalențelor), sau putem calcula raportul cotelor (**odds ratio**), ca și la studiul caz martor. De altfel, studiile transversale pot fi considerate studii caz-martor cu eșantioane mari, în care însă includerea nu s-a făcut pe baza prezenței bolii și căutându-se apoi martori fără boală, ci a fost selectată o populație întreagă, indivizii autoselectându-se în cei care au boala și cei care nu o au (vezi studiile caz-martor).

Importanța studiilor transversale rămâne, însă, aceea de a furniza **prevalențe**, informații foarte importante pentru managerii sistemelor de sănătate atunci când planifică alocarea

resurselor, ca și pentru clinician când estimează probabilitatea ca un pacient să aibă o boală, în urma unui test diagnostic (prevalența = **probabilitatea pretest**, vezi Studiile diagnostice).

Fiind un instantaneu fotografic ce evaluează prevalența, în studiile transversale vor fi subreprezentate cazurile cu evoluție rapidă și suprareprezentate cazurile cu evoluție de lungă durată; dacă, de exemplu, vrem să vedem prevalența răcelii, afecțiune care durează numai câteva zile, în sondajul nostru vom pierde o mulțime de cazuri a căror boală s-a sfârșit cu câteva zile/săptămâni înainte sau a căror boală va debuta după studiu, pe când o boală precum artrita reumatoidă este greu de scăpat. Din acest motiv, dacă un factor de risc face ca boala respectivă să aibă o evoluție foarte rapidă, este posibil ca un studiu transversal să nu poată evidenția respectivul factor ca afctor de risc, ba chiar să apară ca un factor de protecție (Exemplu: este hemoragia digestivă superioară prin ruptură de varice esofagiene un factor de risc pentru encefalopatia porto-sistemică? Facem un studiu transversal în mai multe clinici de medicină internă și gastroenterologie din București, evaluând toți pacienții internați cu ciroză hepatică în privința istoricului de hemoragie digestivă superioară și encefalopatie portosistemică. Pentru că după un episod de hemoragie prin ruptură de varice mortalitatea este foarte mare, în studiul nostru vom prinde foarte puțini pacienți care au avut o astfel de hemoragie, predominând cirozicii fără hemoragie și fără encefalopatie, și ceva mai puțini cu encefalopatie precipitată de alte cauze; astfel, ar putea apărea în mod fals că hemoragia digestivă prin ruptură de varice esofagiene nu este factor de risc pentru encefalopatia portosistemică). Acest fenomen se numește eroare sistematică de supraviețuire selectivă.

Avantajele studiilor transversale:

- rapide și relativ ieftine
- nu există pierduți din vedere, nefiind necesară nici o urmărire
- pot deveni primul pas al unui **studiu de cohortă** (de altfel, orice tip studiu începe printr-un studiu transversal, în care se descrie distribuția **variabilelor** care vor fi testate ca **factori de risc** sau **protecție** în cadrul grupurilor expus și martor).
- implică întreaga populație, și numai pe cei care caută îngrijire medicală
- sunt indicate pentru identificarea prevalențelor bolilor sau frecvente (HTA, artroză, alergii etc.)
- există un grup de comparație, deci permit studiul asociației dintre un efect și un factor de risc presupus
- permit studiul simultan al asociațiilor dintre mai multe efecte și factori de risc presupuși, fiind folosite pentru generarea de ipoteze care vor fi verificate prin studii de nivel superior în piramida studiilor

Slăbiciuni ale studiilor transversale:

- expunerea și efectul fiind măsurate concomitent, nu permit stabilirea secvenței temporale a evenimentelor (dacă expunerea a precedat efectul), necesară pentru stabilirea unei relații de cauzalitate; de asemenea, pentru a stabili o relație de cauzalitate este nevoie de incidență, ori studiile transversale furnizează prevalența.
- nu pot evidenția asociații atunci când efectul (boala) sau factorul de risc sunt foarte rare, deoarece ar necesita eșantioane uriașe (de exemplu, dacă vrem să vedem dacă există asociații între diverși factori de risc și sclerodermie, este foarte probabil ca în eșantionul nostru să se nimerească foarte puțini pacienți cu sclerodermie, aceasta fiind o boală rară; la fel, căutând să vedem dacă expunerea la radiații ionizante produce o anumită boală, este posibil ca în eșantionul nostru să nu găsim destui indivizi expuși la radiații ionizante).
- sunt supuse erorii sistematice de supraviețuire selectivă
- sunt supuse erorilor sistematice de memorie (atunci când indivizii chestionați sunt puși să-și amintească expuneri din antecedente)
- prevalența nu permite decât foarte vag estimarea incidenței, și nici raportul prevalențelor nu permite estimarea riscului relativ.



### Studiile ecologice

Studiile ecologice (sau de corelație) sunt niște studii deosebite față de restul celor prezentate în această carte, în sensul că în loc să evalueze expuneri și efecte în mod individual, fac corelații între expuneri și efecte la nivel de populație, fiind astfel vorba despre expuneri medii.

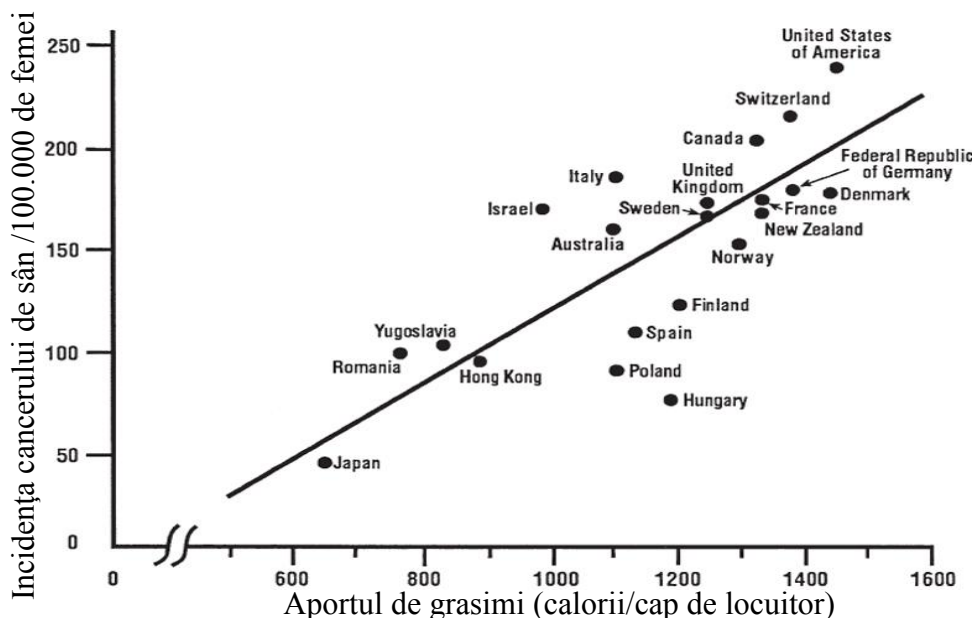


Figura 2. Corelația dintre aportul zilnic de grăsimi și incidența cancerului de sân pe țări (din Prentice RL, Kakar F, Hursting S, et al: Aspects of the rationale for the Women's Health Trial. J Natl Cancer Inst 80:802-814, 1988.)

În Figura 2 este reprezentată relația dintre incidența cancerului de sân la femei și consumul mediu zilnic de grăsimi pe cap de locuitor în diferite țări. Fiecare punct reprezintă o țară.

Se vede cum, cu cât este mai mare consumul de grăsimi într-o țară, cu atât este mai mare incidența cancerului de sân în acea țară. Am fi, așadar, tentați să tragem concluzia că aportul crescut de grăsimi este un factor de risc pentru cancerul de sân, ceea ce ar putea fi adevărat. Totuși, fiind vorba despre consumul mediu de grăsimi în fiecare țară, nu avem cum ști și demonstra că exact acei indivizi (în cazul nostru acele femei) care au consumat multe grăsimi, au făcut și cancerul de sân. Poate că media consumului a fost ridicată în țările din colțul din dreapta sus a graficului tocmai de bărbați!

Această eroare poartă numele de „falsul ecologic” (*ecological fallacy*) – atunci când atribuim membrilor unui grup caracteristicile pe care ei de fapt nu le posedă, ca indivizi. Problema apare în studiile ecologice pentru că avem date numai în ceea ce privește grupurile și nu știm care au fost expunerile și efectele la nivelul fiecărui individ din populație.

Așadar, acest studiu ecologic ridică ipoteza legăturii dintre consumul de grăsimi și cancerul de sân, legătură pe care trebuie să o aprofundăm prin studii de calitate superioară – studiu caz martor sau de cohortă.

Măsurarea factorilor de risc și a efectelor de mai multe ori de-a lungul timpului (înainte și după apariția unui factor de risc) conferă o validitate mai mare studiilor ecologice. De exemplu, într-un studiu care a vrut să evalueze efectul introducerii antigenului specific prostatic (PSA) ca metodă de screening asupra mortalității prin cancer de prostată, s-a măsurat incidența cancerului de prostată (considerată a fi un surogat pentru determinarea PSA, după introducerea acesteia) și mortalitatea prin cancer de prostată în statul British Columbia din Canada (Figura .3).

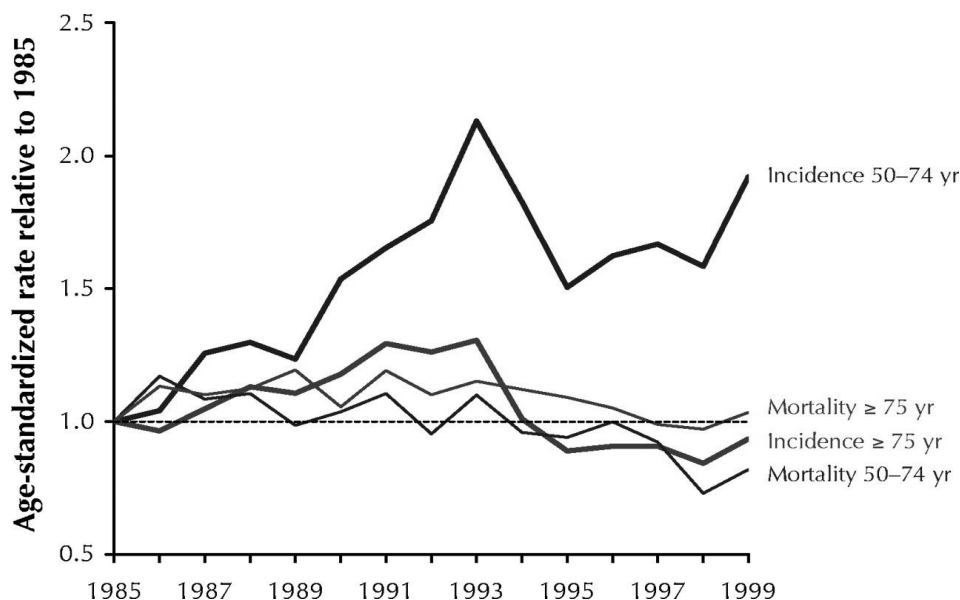


Figura .3. Relația dintre dozarea PSA (incidența cancerului de prostată) și mortalitatea prin cancer de prostată în british Columbia, Canada (AJ Coldman, N Phillips, TA Pickles. Trends in prostate cancer incidence and mortality: an analysis of mortality change by screening intensity. Can. Med. Assoc. J., 2003; 168: 31 – 35)

În acest studiu se vede cum, deși incidența cancerului de prostată a crescut foarte mult după 1989 (pe măsură ce a fost introdusă testarea PSA), mortalitatea prin cancer de prostată nu a scăzut în următorii 10 ani, cum ne-am fi așteptat dacă testul screening ar fi fost într-adevăr folositor.

Avantajul studiilor ecologice este disponibilitatea datelor, motiv pentru care ele sunt ieftine și sunt realizate în timp foarte scurt.

Slăbiciunea studiilor ecologice stă în aceea că prelucrăm date medii valabile pentru populații, și nu putem ști că la nivel individual, chiar cel mexpus suferă și efectul. În plus, nu avem cum evalua și ajusta pentru eventualii **factori de confuzie**. Din acest motiv, rezultatele interesante care apar în urma studiilor ecologice trebuie verificate mai departe în studii care utilizează date provenind de la indivizi.