

Introdução à Bioestatística

Testes Diagnósticos

Enrico A. Colosimo

Departamento de Estatística
Universidade Federal de Minas Gerais
<http://www.est.ufmg.br/~enricoc>

Testes Diagnósticos

- Uma das experiências mais rotineiras da prática clínica é a solicitação de um teste diagnóstico.
- Os objetivos incluem a triagem de pacientes, o diagnóstico de doenças e o acompanhamento ou prognóstico da evolução do paciente.
- Para chegar ao diagnóstico, existem várias possibilidades, com níveis de *certeza* que variam de acordo com as informações disponíveis.
- Como medir o nível de certeza de presença de uma doença após a observação de um teste positivo?
- Existe algum teste perfeito, que sempre acerta no diagnóstico?

Dados genéricos de um teste clínico

- Na etapa de pesquisa para a determinação do **grau de confiabilidade de um teste diagnóstico**, o pesquisador utiliza-o primeiramente em dois grupos muito específicos de pessoas: *doentes* e *não doentes*.
- Nesta etapa o diagnóstico (determinação do verdadeira *status* do paciente) é feito através de um teste *padrão ouro* (o melhor teste disponível sob certas condições).

Tabela : Esquema padrão de síntese dos dados para verificação da qualidade de um teste clínico.

Doença	Teste		Total
	Positivo ($T = +$)	Negativo ($T = -$)	
Presente ($D = 1$)	a	b	$n_1 = a + b$
Ausente ($D = 0$)	c	d	$n_2 = c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	$n = n_1 + n_2$

Dados genéricos de um teste clínico

- Os eventos que estamos interessados são:
 - $\{T = +\}$ corresponde a teste positivo
 - $\{T = -\}$ corresponde a teste negativo
 - $\{D = 1\}$ corresponde a indivíduo portador da doença
 - $\{D = 0\}$ corresponde a indivíduo não portador da doença

Sensibilidade e especificidade

Na análise da qualidade de testes diagnósticos, interessa conhecer duas probabilidades condicionais que, pela sua importância, recebem nomes especiais:

- a **Sensibilidade (s)**: é a probabilidade de o teste ser positivo, dado que o indivíduo testado realmente tem a doença

$$s = P(T = + | D = 1)$$

- a **Especificidade (e)**: é a probabilidade de o teste ser negativo, dado que o indivíduo testado realmente não tem a doença

$$e = P(T = - | D = 0)$$

Calculando sensibilidade e especificidade

Recapitulando ...

Tabela : Esquema padrão de síntese dos dados para verificação da qualidade de um teste clínico.

Doença	Teste		Total
	Positivo ($T = +$)	Negativo ($T = -$)	
Presente ($D = 1$)	a	b	$n_1 = a + b$
Ausente ($D = 0$)	c	d	$n_2 = c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	$n = n_1 + n_2$

Sensibilidade e especificidade, n_1 e n_2 fixos.

$$s = \frac{a}{n_1} = \frac{a}{a + b} ; e = \frac{d}{n_2} = \frac{d}{c + d}$$

Calculando sensibilidade e especificidade

Exemplo: Metástase de carcinoma hepático

Lind & Singer (1986) ¹ estudaram a qualidade da tomografia computadorizada para o diagnóstico de metástase de carcinoma de fígado, obtendo os resultados sintetizados na Tabela a seguir. Um total de 150 pacientes foram submetidos a dois exames: a tomografia computadorizada e a laparotomia. A laparotomia é o *padrão ouro* (classifica o paciente sem erro) para este caso.

¹LIND, S. E., SINGER, D. E. Diagnosing liver metastases: a Bayesian analysis. **Journal of Clinical Oncology**, v.3, p. 379-88, 1986.

Calculando sensibilidade e especificidade

Exemplo: Metástase de carcinoma hepático

Tabela : Resultados da tomografia computadorizada em 67 pacientes com metástase e 83 sem metástase do carcinoma hepático.

Metástase de carcinoma hepático	Tomografia		Total
	Positivo ($T = +$)	Negativo ($T = -$)	
Presente ($D = 1$)	52	15	67
Ausente ($D = 0$)	9	74	83
Total	61	89	150

$$s = \frac{52}{67} = 0,776$$

$$e = \frac{74}{83} = 0,892$$

- A especificidade (89,2%) da tomografia computadorizada é maior que sua sensibilidade (77,6%).

Valor preditivo positivo e negativo

- A sensibilidade e especificidade têm uma limitação séria: não ajudam a decisão da equipe médica que, recebendo um paciente com resultado positivo do teste, precisa avaliar se o paciente está ou não doente.
- Não se pode depender apenas da sensibilidade e da especificidade, pois estes índices são provenientes de uma situação em que há certeza total sobre o diagnóstico, o que não acontece no consultório médico.
- Dois outros índices refletem melhor a realidade prática:
 - **Valor Preditivo Positivo (VPP):** é a probabilidade do paciente estar realmente com a doença quando o resultado do teste é positivo

$$VPP = P(D = 1 | T = +)$$

- **Valor Preditivo Negativo:** é a probabilidade do paciente não estar doente quando o resultado do teste é negativo

$$VPN = P(D = 0 | T = -)$$

Exercício 1: História do Sr. Leonard Mlodnaw

Em 1989 o Sr. Leonard teve o Elisa + para HIV e o médico dele fez a seguinte afirmação:

"Você tem uma probabilidade de 999/1000 de morrer em uma década. Sinto muito."

Como o médico obteve este número?

- O valor de especificidade informado pelo laboratório:

$$e = P(T - |D = 0) = 999/1000.$$

e, portanto

$$P(T + |D = 0) = 1/1000!!$$

Ou seja, se com T+, a probabilidade de não ser HIV+, implica que ser HIV+ é 999/1000 !!!!!

- Ele confundiu com a verdadeira afirmação que deveria ser:

$$VPN = P(D = 1 | T+) = ?$$

Vamos entender a situação

- Caso: homem, heterossexual e não usuário de droga



$$\Omega = \{(D = 1, T+), (D = 0, T+), (D = 1, T-), (D = 0, T-)\}$$

- Suponha que p (prevalência) = $1/10000$.
- Para cada 10 000 pessoas do tipo caso espera-se que o teste detecte 11 testes + (um realmente doente e 10 não doentes)
- Conclusão: Para cada 11 Elisa + somente um seria realmente doente. Ou seja,

$$VPP = P(D = 1 | T = +) = 1/11$$

- O médico deveria ter dito:

"Não se preocupe, existe uma probabilidade de 10/11 de que você não está infectado pelo HIV."

Calculando VPP e VPN

- Para calcular o VPP e o VPN recorreremos ao **Teorema de Bayes**.
- Suponha que os eventos C_1 e C_2 formem uma partição de Ω e que suas probabilidades sejam conhecidas. Suponha ainda que para um evento A , se conheçam as probabilidades $P(A|C_i)$ para $i = 1, 2$. Então, para qualquer i :

Teorema de Bayes

$$P(C_i|A) = \frac{P(A|C_i) \times P(C_i)}{P(A|C_1) \times P(C_1) + P(A|C_2) \times P(C_2)}, i = 1, 2.$$

Exercício 2

Teorema de Bayes

Das pacientes de uma clínica de ginecologia, com idade acima de 40 anos, 60% são ou foram casadas e 40% são solteiras. Sendo solteira, a probabilidade de ter tido um distúrbio hormonal no último ano é de 10%, enquanto que para as demais essa probabilidade aumenta para 30%.

- Partição do espaço amostral: “casadas”, “solteiras”
- 1 Qual a probabilidade de uma paciente escolhida ao acaso ter tido um distúrbio hormonal?
- 2 Se a paciente sorteada tiver distúrbio hormonal, qual a probabilidade de ser solteira?

Calculando VPP e VPN

- $VPP = P(D = 1|T = +)$. Pelo Teorema de Bayes, temos:

$$\begin{aligned} P(D = 1|T = +) &= \frac{\overbrace{P(T = +|D = 1)}^{\text{sensibilidade}} \overbrace{P(D = 1)}^{\text{prevalência}}}{\underbrace{P(T = +|D = 1)}_{\text{sensibilidade}} \underbrace{P(D = 1)}_{\text{prevalência}} + \underbrace{P(T = +|D = 0)}_{1-\text{especificidade}} \underbrace{P(D = 0)}_{1-\text{prevalência}}} \\ &= \frac{ps}{ps + (1 - p)(1 - e)}, \end{aligned}$$

em que $p = P(D = 1)$ é a prevalência da doença na população de interesse (proporção de doentes, ou probabilidade de doença pré-teste).

Calculando VPP e VPN

- $VPN = P(D = 0 | T = -)$, e da mesma forma (via Teorema de Bayes), temos:

$$\begin{aligned} P(D = 0 | T = -) &= \frac{\overbrace{P(T = - | D = 0)}^{\text{especificidade}} \overbrace{P(D = 0)}^{1-\text{prevalência}}}{\underbrace{P(T = - | D = 0)}_{\text{especificidade}} \underbrace{P(D = 0)}_{1-\text{prevalência}} + \underbrace{P(T = - | D = 1)}_{1-\text{sensibilidade}} \underbrace{P(D = 1)}_{\text{prevalência}}} \\ &= \frac{(1-p)e}{p(1-s) + (1-p)e} \end{aligned}$$

Calculando VPP e VPN

Exemplo: Metástase de carcinoma hepático (continuação)

Para uma população cuja **prevalência de metástase de carcinoma de fígado é de 2%**, o VPP da tomografia computadorizada é

$$VPP = \frac{0,02 \times 0,78}{0,02 \times 0,78 + (1 - 0,02) \times (1 - 0,89)} = 0,13$$

e o VPN é

$$VPN = \frac{(1 - 0,02) \times 0,89}{(1 - 0,02) \times 0,89 + 0,02 \times (1 - 0,78)} = 0,99.$$

Calculando VPP e VPN

Exemplo: Metástase de carcinoma hepático (continuação)

Observações:

- O VPP é baixo enquanto o VPN é bastante alto.
- Se o resultado da tomografia computadorizada é negativo, a probabilidade de não haver metástase é de 99%.
- Os valores de VPP e VPN são diretamente ligados ao de prevalência.

Decisões incorretas

- **Probabilidade de Falso-Positivo (PFP):**
 $PFP = P(D = 0 | T = +) = 1 - P(D = 1 | T = +) = 1 - VPP$
- **Probabilidade de Falso-Negativo (PFN):**
 $PFN = P(D = 1 | T = -) = 1 - P(D = 0 | T = -) = 1 - VPN$
- **Atenção:** não há na literatura padronização relativa a nomes dos índices de um teste diagnóstico. PFP e PFN são frequentemente usadas para as quantidades $1 - s$ e $1 - e$.

Decisões incorretas

Exemplo: Teste ELISA para detecção do HIV

- Entre as várias técnicas para detectar a presença do HIV, a primeira a se difundir no Brasil foi o teste de ELISA (*Enzymelinked immunosorbent assay*).
- Em 1985 esta técnica foi comercializada por vários laboratórios americanos.
- O Laboratório ABBOTT relatou, em seus testes preliminares, sensibilidade de 95% e especificidade de 99,8%.
- Com estes valores (sensibilidade e especificidade) mais a prevalência podemos calcular VPP, VPN e conseqüentemente PFP e PFN.

Decisões incorretas

Exemplo: Teste ELISA para detecção do HIV

Relembrando

$$VPP = \frac{ps}{ps + (1 - p)(1 - e)} \text{ e } PFP = 1 - VPP$$

- Para uma prevalência de 2% ($p = 1/50 = 0,02$) temos:

$$VPP = \frac{0,02 \times 0,95}{0,02 \times 0,95 + (1 - 0,02) \times (1 - 0,998)} = 0,9065$$
$$PFP = 1 - 0,9065 = 0,0935$$

- Valor preditivo positivo de 90,65% e probabilidade de falso positivo de 9,35%.
- Da mesma forma (sabendo e , s e p) obtemos $VPN = 99,89\%$ e $PFN = 0,11\%$.

Decisões incorretas

Exemplo: Teste ELISA para detecção do HIV

- Variando os valores da prevalência temos os seguintes resultados para VPP, VPN, PFP e PFN:

Tabela : Valores de predição (VPP e VPN) e proporção de falsos resultados (PFP e PFN) do teste ELISA para detecção do HIV, versão ABBOTT.

Prevalência	VPP (%)	VPN (%)	PFP (%)	PFN (%)
1/100.000	0,47	100,00	99,53	0,00
1/10.000	4,54	100,00	95,46	0,00
1/1.000	32,21	99,99	67,79	0,01
1/500	48,77	99,99	51,23	0,01
1/200	70,47	99,99	29,53	0,01
1/100	82,75	99,99	17,25	0,01
1/100	90,65	99,89	9,35	0,11

Decisões incorretas

Exemplo: Teste ELISA para detecção do HIV

- Considerando-se a população total de um país, a AIDS é uma doença de prevalência baixa.
- Os resultados da tabela mostram que em um programa de uso do teste em larga escala, grande parte dos pacientes com **resultado positivo** consiste na realidade de **falsos-positivo** (VPP baixo e PFP alto).
- Por outro lado VPN é alto e PFN é baixo para prevalência menores que 1/100. Ou seja há pouquíssimos falsos-negativos.
- Um resultado positivo deve ser reconfirmado através de teste baseado em tecnologia diferente do ELISA.

Escolha entre testes diagnósticos

- Idealmente, os testes utilizados devem ter alta sensibilidade e especificidade.
- Na prática nem sempre existem testes disponíveis com características ótimas.
- É comum a situação em que há mais de um teste ou os valores da sensibilidade e especificidade podem ser calibrados. Desta forma, surge a necessidade da comparação entre eles para uma escolha mais adequada de acordo com o seu objetivo. O objetivo muitas vezes pode ser visto como triagem (prevalência baixa) ou consultório médico (prevalência alta).

Escolha entre testes diagnósticos

Tabela : VPP e VPN para alguns valores de sensibilidade e especificidade para prevalências de 1% e 90%.

<i>s</i>	<i>e</i>	Pravalência de 1%		Pravalência de 90%	
		<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
0,99	0,99	0,5000	0,9999	0,9989	0,9167
0,99	0,90	0,0909	0,9999	0,9889	0,9091
0,99	0,80	0,0476	0,9999	0,9780	0,8989
0,90	0,99	0,4762	0,9990	0,9988	0,5238
0,90	0,90	0,0833	0,9989	0,9878	0,5000
0,90	0,80	0,0435	0,9987	0,9759	0,4706
0,80	0,99	0,4469	0,9980	0,9986	0,3548
0,80	0,90	0,0748	0,9978	0,9863	0,3333
0,80	0,80	0,0388	0,9975	0,9730	0,3077

Escolha entre testes diagnósticos

- Quando **prevalência é baixa**, VPP é mais influenciado pela especificidade.
 - VPN é pouco influenciado tanto pela sensibilidade quanto pela especificidade.
- Para **prevalência alta**, o VPP é próximo de 1, independente dos valores da sensibilidade e da especificidade.
 - VPN é influenciado mais pela sensibilidade do que pela especificidade.

Escolha entre testes diagnósticos

Conclusões

- 1 Um teste com alta especificidade deve ser usado quando a prevalência da doença é relativamente baixa (*doença rara*), mesmo que o teste tenha relativamente baixa sensibilidade.
- 2 Um teste com alta sensibilidade deve ser usado quando a prevalência da doença é alta (*doença comum*), mesmo que o teste tenha relativamente baixa especificidade.

Combinação de testes diagnósticos

- Muitas vezes, para o diagnóstico de certa doença, dispomos apenas de testes com VPP e VPN baixo.
- Se existe um bom teste, este pode ser muito caro ou oferece grande risco ao paciente.
- Nestas circunstâncias, uma opção frequentemente usada é o uso de uma **combinação de testes** mais simples.
- A associação entre os testes eleva a qualidade do diagnóstico.

Combinação de testes diagnósticos

- Quando dois testes são usados para se chegar a um diagnóstico é preciso saber como são obtidos os índices de qualidade do teste múltiplo.
- As maneiras mais simples de se formar um teste múltiplo a partir de resultados de dois testes são os esquemas **em paralelo** e **em série**.

Combinação de testes diagnósticos

Combinação em paralelo (sensibilidade)

- O resultado do teste será considerado positivo **se pelo menos um dos testes apresentar resultado positivo**. É de maior utilidade em casos de urgência.

Teste A	Teste B	Teste em paralelo
-	-	-
-	+	+
+	-	+
+	+	+

Sensibilidade

$$\begin{aligned}P(T = + | D = 1) &= P(T_{A+} \cup T_{B+} | D = 1) \\ &= P(T_{A+} | D = 1) + P(T_{B+} | D = 1) - P(T_{A+} \cap T_{B+} | D = 1) \\ s &= s_A + s_B - s_A \times s_B\end{aligned}$$

Combinação de testes diagnósticos

Combinação em paralelo (especificidade)

- Pode-se calcular a especificidade de um teste em paralelo admitindo-se que os resultados dos dois testes **são independentes**.

Teste A	Teste B	Teste em paralelo
-	-	-
-	+	+
+	-	+
+	+	+

Especificidade

$$\begin{aligned}P(T = - | D = 0) &= P(T_{A-} \cap T_{B-} | D = 0) \\ &= P(T_{A-} | D = 0) \times P(T_{B-} | D = 0) \\ e &= e_A \times e_B\end{aligned}$$

Combinação de testes diagnósticos

Combinação em série

- Os testes são aplicados consecutivamente, sendo o segundo aplicado apenas se o primeiro apresentar resultado positivo. Esse procedimento é indicado em situações onde não há necessidade de rápido atendimento e quando o paciente poder ser acompanhado ao longo do tempo.

Teste A	Teste B	Teste em série
-	desnecessário	-
+	-	-
+	+	+

Combinação de testes diagnósticos

Combinação em série (sensibilidade)

Teste A	Teste B	Teste em série
-	desnecessário	-
+	-	-
+	+	+

Sensibilidade

$$\begin{aligned}P(T = +|D = 1) &= P(T_{A+} \cap T_{B+}|D = 1) \\ &= P(T_{A+}|D = 1) \times P(T_{B+}|D = 1) \\ s &= s_A \times s_B\end{aligned}$$

Combinação de testes diagnósticos

Combinação em série (especificidade)

Teste A	Teste B	Teste em série
-	desnecessário	-
+	-	-
+	+	+

Especificidade

$$\begin{aligned}P(T = - | D = 0) &= P(T_{A-} \cup T_{B-} | D = 0) \\ &= P(T_{A-} | D = 0) + P(T_{B-} | D = 0) \\ &\quad - P(T_{A-} | D = 0) \times P(T_{B-} | D = 0) \\ e &= e_A + e_B - e_A \times e_B\end{aligned}$$

Combinação de testes diagnósticos

Exemplo: Diagnóstico de câncer pancreático

Imagine um paciente idoso com dores persistentes nas costas e no abdômen e perda de peso. Na ausência de uma explicação para estes sintomas, a possibilidade de câncer do pâncreas é frequentemente levantada. É comum para se verificar esta possibilidade diagnóstica, que ambos os testes de **ultra-som** e **tomografia computadorizada** do pâncreas sejam solicitados.

Tabela : Sensibilidade e especificidade dos testes de ultra-som e tomografia computadorizada no diagnóstico do câncer de pâncreas, individualmente e em conjunto (dados hipotéticos).

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
A: Ultrason	80	60
B: Tomografia	90	90
Paralelo: A ou B +	98	54
Série: A e B +	72	96

Necessidade da combinação de testes

Há pelo menos duas situações em que a necessidade de combinação de testes surge naturalmente

- **Triagem:** é um tipo de procedimento que visa classificar pessoas assintomáticas quanto à probabilidade de terem ou não a doença.
 - É aplicado em grande número de pessoas de uma população.
 - A triagem não faz um diagnóstico, mas aponta as pessoas com maior probabilidade de estarem doentes. Essas são submetidas a um teste diagnóstico para comprovar ou não a presença da doença.
 - É indicada em caso de doença séria, se o tratamento na fase assintomática é mais benéfico do que na fase sintomática e em casos de alta prevalência.
 - O teste de triagem é considerado o primeiro dos testes de uma combinação em série

Necessidade da combinação de testes

- **Diagnóstico individual:** aparecem os dois tipos de combinação: em série e paralelo.
 - A combinação em paralelo é usada em casos de urgência ou para pacientes residentes em lugares distantes.
 - A combinação em série é usada em consultórios e clínicas hospitalares e em casos de testes caros e arriscados.