

4

Probabilidade e Avaliação de Testes Diagnósticos

ESQUEMA DO CAPÍTULO

4.1 INTRODUÇÃO

4.2 PROBABILIDADE: CONCEITOS FUNDAMENTAIS

4.3 PROBABILIDADE CONDICIONAL

4.4 EVENTOS INDEPENDENTES

4.5 QUALIDADE DE TESTES DIAGNÓSTICOS

4.6 COMBINAÇÃO DE TESTES DIAGNÓSTICOS

4.7 TESTES DIAGNÓSTICOS BASEADO EM VARIÁVEIS CONTÍNUAS

4.8 ESCOLHA DE TESTES DIAGNÓSTICOS

4.1 Introdução

- Testes diagnósticos:
 - São solicitados **rotineiramente** na área da saúde;
 - Objetivos:
 - **Triagem** de pacientes;
 - **Diagnóstico** de doenças, para acompanhamento ou prognóstico da evolução de um paciente.
- Objetivo do capítulo:
 - Usar a linguagem da probabilidade para mostrar o nível de **certeza** da ocorrência de um evento, *p.e.*, a presença de uma doença após a observação de um resultado positivo.

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais



- Definições:
 - **Fenômenos aleatórios**: situações que envolvem resultados possíveis conhecidos, mas que não se pode saber a priori qual deles ocorrerá;
 - **Espaço amostral**: conjunto (E) de todos os resultados possíveis de um experimento aleatório;
 - **Eventos**: subconjuntos de E ;

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

Exemplo 4.1: Lançamento de um dado

Consideremos o experimento “lançamento de um dado”. Trata-se de um experimento aleatório, cujo **espaço amostral** é

$$E = \{1, 2, 3, 4, 5, 6\}.$$

São eventos simples

$$\{1\}, \{2\}, \{3\}, \{4\}, \{5\}, \{6\}.$$

Outros eventos:

$$A = \{1, 3\}, B = \{2, 4, 6\} = \{\text{números pares}\}, C = \{3, 5, 6\}.$$

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

Exemplo 4.2: Lançamento de dois dados

O lançamento de dois dados é uma situação menos simples. O espaço amostral tem $6 \times 6 = 36$ elementos,

$$E = \{(1,1), (1,2), \dots, (6,5), (6,6)\}.$$

Eventos de interesse podem ser:

- $F =$ “soma dos dois valores é 10”,
- $G =$ “os dois valores são iguais”,
- $H =$ “uma das faces é maior que 3”.

É fácil ver que F tem três elementos, $F = \{(4,6), (5,5), (6,4)\}$, G tem seis e H tem vinte e sete elementos.

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

Exemplo 4.3: 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:

- um de portadores da doença perfeitamente caracterizada e
- outro de pacientes sem a doença em questão.

O diagnóstico acima é feito por um meio diferente de teste, denominado **padrão ouro**. Os resultados da pesquisa estão resumidos na Tabela 4.1.

Tabela 4.1: Esquema padrão de síntese de dados para verificação da qualidade de um teste clínico.

Doença	Teste		Total
	Positivo	Negativo	
Presente	a	b	$a + b$
Ausente	c	d	$c + d$
Total	$a + c$	$b + d$	n

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

Exemplo 4.3: Dados genéricos de um teste clínico (cont.)

Para definir os **índices** que descrevem o grau de **confiabilidade** deste teste clínico, utilizam-se os seguintes eventos:

- T_+ , corresponde ao resultado positivo do teste;
- T_- , corresponde ao resultado negativo do teste;
- D_+ , corresponde a indivíduo portador da doença;
- D_- , corresponde a indivíduo não portador da doença.

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

- Nos exemplos 4.1 e 4.2, os eventos são **equiprováveis**; Em eventos equiprováveis, suas probabilidades são calculadas pela **expressão**:

$$Pr(D) = \frac{\text{número de formas pelas quais o evento } D \text{ ocorre}}{\text{número total de possibilidades}}$$

- **Exemplo 4.4: Lançamento de dados**

No Exemplo 4.1, as probabilidades dos eventos podem ser calculadas pelas expressões:

$$Pr(A) = 2/6, Pr(B) = 3/6 \text{ e } Pr(C) = 3/6.$$

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

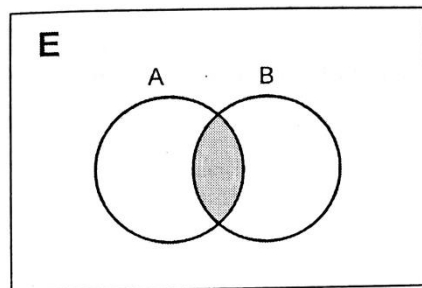
- Em eventos **não equiprováveis**, a probabilidade de um evento pode ser calculada pela **frequência relativa** desse evento:

$$Pr(F) = \frac{\text{número de vezes que o evento } F \text{ ocorre}}{\text{número total de experimentos}}$$

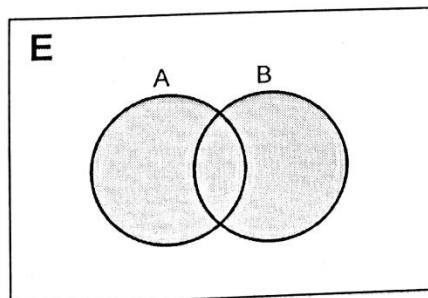
- Por exemplo, a **probabilidade de infecção** nos leitos de uma ala cirúrgica de um hospital pode ser calculada através da **razão** entre o **número de infectados** e o **número total de internados** nessa ala.

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

- Evento **interseção**: é ocorrência simultânea dos eventos A e B , representado por $A \cap B$, ou graficamente:

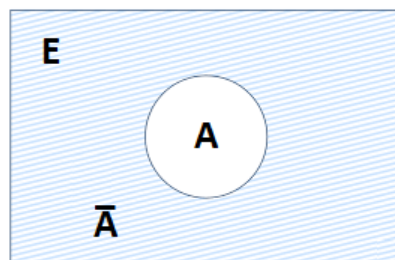


- Evento **união**: é a ocorrência de um dos eventos A ou B , ou de ambos, representado por $A \cup B$, ou graficamente:



4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

- Evento **complementar**: é a não ocorrência do evento A , ou seja, é a ocorrência de qualquer um dos eventos do espaço amostral que não estejam em A , representando por \bar{A} .



- Eventos **mutuamente excludentes**: dois eventos A e B são mutuamente excludentes se a ocorrência de um deles impossibilita a ocorrência do outro; em outras palavras, os eventos A e B não têm nenhum elemento em comum, isto é, $A \cap B = \emptyset$.

4.2 Probabilidade: conceitos fundamentais (cont.)

- Propriedades da probabilidade:

1. $0 \leq Pr(A) \leq 1$, para **qualquer** evento A ;
2. $Pr(E) = 1$, em que E é o **espaço amostral**;
3. Se A e B forem **mutuamente excludentes**, então

$$Pr(A \cup B) = Pr(A) + Pr(B)$$

- A partir dessas propriedades, pode-se mostrar que valem:

1. Se A e B são **eventos quaisquer**, então:

$$Pr(A \cup B) = Pr(A) + Pr(B) - Pr(A \cap B)$$

2. Para o **evento complementar**, vale a seguinte relação:

$$Pr(\bar{A}) = 1 - Pr(A)$$

4.3 Probabilidade condicional

- Em muitas situações o objetivo é calcular a probabilidade de um evento **restrito** a uma determinada condição;
- Por exemplo, em avaliação de testes diagnósticos, interessa conhecer as **seguintes probabilidades condicionais:**

$$Pr(T_+|D_+) \text{ e } Pr(T_-|D_-)$$

4.3 Probabilidade condicional (cont.)

Exemplo 4.2: Lançamento de **dois dados**

Suponha que sabemos que o resultado do primeiro dado é 3, qual será a probabilidade de a soma dos dois dados ser 8?

Solução: Como o primeiro saiu 3, os resultados possíveis são:

(3,1) (3,2) (3,3) (3,4) (3,5) e (3,6)

O espaço amostral ficou reduzido a esses 6 resultados possíveis, portanto:

$$Pr(\text{soma } 8) = \frac{\text{número de formas pelas quais o evento "soma 8" ocorre}}{\text{número total de possibilidades}} = \frac{1}{6}$$

Note que se não soubéssemos o resultado do primeiro dado, a probabilidade de sair uma soma 8 envolve os resultados (1,7), (2,6), (3,5), (4,4), (7,1), (6,2) e (5,3), entre $6 \times 6 = 36$ resultados possíveis:

$$Pr(\text{soma } 8) = \frac{\text{número de formas pelas quais o evento "soma 8" ocorre}}{\text{número total de possibilidades}} = \frac{7}{36} \neq \frac{1}{6}$$

4.3 Probabilidade condicional (cont.)

Definição:

$$Pr(A | B) = \frac{Pr(A \cap B)}{Pr(B)}, \text{ para } Pr(B) \neq 0$$

Regra do produto:

$$Pr(A \cap B) = Pr(A | B) \times Pr(B)$$

4.3 Probabilidade condicional (cont.)

Exemplo 4.5: Distribuição do peso e pressão arterial

Um grupo foi classificado quanto a peso e pressão arterial de acordo com as proporções apresentadas na Tabela 4.2.

Tabela 4.2: Distribuição de um conjunto de pacientes segundo peso e pressão arterial

Pressão arterial	Peso			Total
	Excesso	Normal	Deficiente	
Elevada	0,10	0,08	0,02	0,20
Normal	0,15	0,45	0,20	0,80
Total	0,25	0,53	0,22	1,00

- Qual a probabilidade de uma pessoa escolhida ao acaso naquele grupo **ter pressão alta**?
- Considerando que a pessoa escolhida **tem excesso de peso**, qual a probabilidade de **ter também pressão alta**?

4.3 Probabilidade condicional (cont.)

Exemplo 4.5: Distribuição do peso e pressão arterial (cont.)

Solução:

a) Chamando A o evento ter pressão alta e lembrando que a pessoa é escolhida ao acaso em um grupo com 20% de hipertensos, temos que:

$$Pr(A) = 0,20$$

b) Chamaremos B o evento ter excesso de peso. Portanto:

$$Pr(A | B) = \frac{Pr(A \cap B)}{Pr(B)} = \frac{0,10}{0,25} = 0,40$$

Assim, a população geral tem uma proporção de 20% de hipertensos, mas se olharmos entre as pessoas com excesso de peso, essa proporção dobra, subindo para 40%.

4.4 Eventos independentes

Independência:

- Dois eventos A e B são **independentes** se o fato de um deles ter ocorrido **não** alterar a probabilidade de ocorrência do outro;
- Essa definição pode ser representada pelas seguintes expressões:
 - $Pr(A|B) = Pr(A)$ ou
 - $Pr(B|A) = Pr(B)$

4.4 Eventos independentes (cont.)

Exemplo 4.6: Extrações de cartas de baralho:

Para a extração sucessiva **sem reposição** de duas cartas de um baralho comum, vamos calcular a probabilidade de ambas serem “ás”.

Solução:

Antes da primeira extração, há 4 ases em 52 cartas. Portanto, a probabilidade do evento A : “ser um ás na primeira extração” é:

$$Pr(A)=4/52=1/13$$

Já na segunda extração, o espaço amostral se reduziu, porque um ás já saiu na primeira extração e não foi repostado. Logo, restam 51 cartas e apenas 3 ases.

Assim, a probabilidade do evento B : “ser um ás na segunda extração” é:

$$Pr(B|A)=3/51$$

Logo, a probabilidade de saírem dois ases é:

$$Pr(A \cap B) = Pr(A) \times Pr(B|A) = 1/13 \times 3/51 = 1/221$$

4.4 Eventos independentes (cont.)

Exemplo 4.6: Extrações de cartas de baralho (cont.):

E se **houver reposição** da primeira carta?

Solução:

Se houver reposição, os eventos A e B serão independentes. Logo, na primeira extração, haverá 4 ases em 52 cartas e :

$$Pr(A)=4/52=1/13$$

Na segunda extração, o espaço amostral ficou o mesmo. Assim, a probabilidade do evento B é:

$$Pr(B)=1/13$$

Logo, a probabilidade de saírem dois ases é:

$$Pr(A \cap B) = Pr(A) \times Pr(B) = 1/13 \times 1/13 = 1/169$$

4.4 Eventos independentes (cont.)

Exemplo 4.8: Sexo dos filhos

Um casal possui 2 filhos. Qual a probabilidade de ambos serem do sexo masculino?

Solução:

Os eventos M : “nascer uma criança do sexo masculino” e F : “nascer uma criança do sexo feminino” são equiprováveis. Os nascimentos são independentes, portanto a ocorrência do evento A : “o primeiro filho é do sexo masculino” não influencia a ocorrência do evento B : “o segundo filho é do sexo masculino”. Assim:

$$Pr(A \cap B) = Pr(A) \times Pr(B) = 1/2 \times 1/2 = 1/4$$

4.5 Qualidade de testes diagnósticos

Importantes medidas de qualidade dos testes diagnósticos são:

- Sua **sensibilidade**, definida como:

$$s = Pr(T_+|D_+)$$

- E sua **especificidade**, definida como:

$$e = Pr(T_-|D_-)$$

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Usando a **notação** da Tabela 4.1

Tabela 4.1: Esquema padrão de síntese de dados para verificação da qualidade de um teste clínico.

Doença	Teste		Total
	Positivo	Negativo	
Presente	a	b	$a+b$
Ausente	c	d	$c+d$
Total	$a+c$	$b+d$	n

e a definição de probabilidade condicional, os **índices s e e** são estimados por:

$$s = \frac{a}{a+b} \quad \text{e} \quad e = \frac{d}{c+d}$$

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.9: Diagnóstico de doença coronariana

O conhecido teste ergométrico de tolerância a exercícios foi utilizado para prever doença coronariana. O diagnóstico definitivo foi feito através de angiografia. A Tabela 4.3 sintetiza os resultados encontrados.

Tabela 4.2: Resultados da aplicação do teste ergométrico de tolerância a exercícios em 1.465 pessoas

Doença coronariana	Teste ergométrico		Total
	Positivo (T ₊)	Negativo (T ₋)	
Presente (D ₊)	815	208	1023
Ausente (D ₋)	115	327	442
Total	930	535	1465

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.9: Diagnóstico de doença coronariana (cont.)

Sensibilidade e **especificidade** do teste ergométrico de tolerância a exercícios são **estimadas** por:

$$s = \frac{a}{a+b} = \frac{815}{1023} \cong 0,797 \quad e$$

$$e = \frac{d}{c+d} = \frac{327}{442} \cong 0,740$$

O teste tem sensibilidade de 79,7%, um pouco superior à sua especificidade, 74%.

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.10: Metástase de carcinoma hepático

Foi estudada a qualidade da **tomografia computadorizada** para o diagnóstico de metástase de carcinoma no fígado, obtendo-se os resultados da Tabela 4.4.

Metástase de carcinoma hepático	Tomografia computadorizada		Total
	Positiva (T ₊)	Negativa (T ₋)	
Presente (D ₊)	52	15	67
Ausente (D ₋)	9	74	83
Total	61	89	150

Tabela 4.4: Resultados de tomografia computadorizada em 67 pacientes com metástase e 83 sem metástase do carcinoma hepático

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.10: Metástase de carcinoma hepático (cont.)

Sensibilidade e **especificidade** da tomografia computadorizada são **estimadas** por:

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

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

Ao contrário do teste ergométrico, a especificidade, 89,2%, é maior que a sensibilidade, 77,6%.

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

As seguintes medidas são **mais importantes** que a sensibilidade e a especificidades:

- **Valor da predição positiva (VPP):**
 - Definição:
$$VPP = Pr(D_+|T_+)$$
- **Valor da predição negativa (VPN):**
 - Definição:
$$VPN = Pr(D_-|T_-)$$

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

A maneira mais fácil de calcular o VPP e o VPN é através da Tabela 4.5. Seja $p = Pr(D_+)$, denominada **prevalência** p da doença na população de interesse.

Tabela 4.5: Probabilidades necessárias para o cálculo dos índices VPP e VPN

População	Proporção	Proporção com resultado	
		Positivo	Negativo
Doente	p	ps	$p(1-s)$
Sadia	$1-p$	$(1-p)(1-e)$	$(1-p)e$
Total	$p+(1-p)$	$ps+(1-p)(1-e)$	$p(1-s)+(1-p)e$

Obtêm-se as expressões:

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

$$VPN = \frac{(1-p)e}{p(1-s) + (1-p)e}$$

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.11: Metástase de carcinoma hepático (cont.)

Para uma população cuja **prevalência** de metástase de carcinoma de fígado é de 2%, os valores de **predição** da tomografia computadorizada são:

$$VPP = \frac{0,2 \times 0,78}{0,02 \times 0,78 + (1 - 0,02) \times (1 - 0,89)} \cong 0,13 \quad e$$

$$VPN = \frac{(1 - 0,2) \times 0,89}{(1 - 0,2) \times 0,89 + 0,02 \times (1 - 0,78)} \cong 0,99$$

O VPP é baixo e o VPN é bastante alto.

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

As **probabilidades**

$$PFP = Pr(D_-|T_+) = 1 - Pr(D_+|T_+) = 1 - VPP$$

e

$$PFN = Pr(D_+|T_-) = 1 - Pr(D_-|T_-) = 1 - VPN$$

referem-se, respectivamente, ao **falso-positivo** e **falso-negativo**, isto é, decisões incorretas baseadas no teste diagnóstico.

4.5 Qualidade de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.12: Teste ELISA para detecção de HIV

O laboratório ABBOT reportou sensibilidade de 95% e especificidade de 99,8% para o seu teste de ELISA (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*). A Tabela 4.6 apresenta os valores dos índices **VPP** e **VPN** para a implementação ABBOT do teste ELISA, para vários valores de prevalência.

Tabela 4.6: Valores de predição (*VPP* e *VPN*) e proporção de falsos resultados (*PFPP* e *PFN*)

Prevalência	<i>VPP</i> (%)	<i>VPN</i> (%)	<i>PFPP</i> (%)	<i>PFN</i> (%)
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
1/50	90,65	99,89	9,35	0,11

4.6 Combinação de testes diagnósticos

Formas de **combinação** de testes

- Em **paralelo**:

$$- Tp_+ = A_+ \cup B_+$$

- Em **série**:

$$- Tp_+ = A_+ \cap B_+$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **paralelo**:

Nesse caso, o resultado final do teste será considerado positivo, se pelo menos um dos testes apresentar resultado positivo. A Tabela 4.7 apresenta o procedimento.

Tabela 4.7: Resultado do teste em **paralelo** dependendo da classificação dos testes individuais A e B

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

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **paralelo (cont.)**:

Pela propriedade da probabilidade da união de eventos, a **sensibilidade** do teste em paralelo é calculada como:

$$\begin{aligned} Pr(T_{P+}|D_+) &= Pr(A_+ \cup B_+|D_+) \\ &= Pr(A_+|D_+) + Pr(B_+|D_+) - Pr(A_+ \cap B_+|D_+) \end{aligned}$$

ou seja,

$$S_P = S_A + S_B - S_A \times S_B$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **paralelo (cont.)**:

Pela definição de **especificidade** e admitindo-se que os resultados são independentes, pode-se escrever:

$$\begin{aligned}Pr(T_{P-}|D_-) &= Pr(A_- \cap B_-|D_-) \\ &= Pr(A_-|D_-) \times Pr(B_-|D_-)\end{aligned}$$

ou seja,

$$e_P = e_A \times e_B$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **paralelo (cont.)**:

Os parâmetros VPP e VPN são calculados através das suas definições para testes isolados, utilizando agora a sensibilidade s_P e a especificidade e_P , da combinação em paralelo:

$$VPP = \frac{ps_P}{ps_P + (1-p)(1-e_P)}$$

$$VPN = \frac{(1-p)e_P}{p(1-s_P) + (1-p)e_P}$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **série**:

Nesse caso, os testes são aplicados consecutivamente, sendo o segundo teste aplicado apenas se o primeiro for positivo. O teste só será considerado positivo, se o resultado dos dois testes for positivo. A Tabela 4.7 apresenta o procedimento.

Tabela 4.7: Resultado do teste em **série** dependendo da classificação dos testes individuais A e B

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

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **série (cont.)**:

Se os dois teste são independentes, a **sensibilidade** s_S e a **especificidade** e_S são obtidas pelas regras de cálculo de probabilidade do evento interseção. Assim:

$$\begin{aligned} Pr(T_{S+}|D_+) &= Pr(A_+ \cap B_+|D_+) \\ &= Pr(A_+|D_+) \times Pr(B_+|D_+) \end{aligned}$$

ou seja,

$$s_S = s_A \times s_B$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Combinação em **série (cont.)**:

Por raciocínio análogo, obtemos a expressão para a **especificidade** da combinação em série:

$$e_S = e_A + e_B - e_A \times e_B$$

Os valores **VPP** e **VPN** são também obtidos pelas suas definições, utilizando agora a sensibilidade s_S e a especificidade e_S , da combinação em série:

$$VPP = \frac{ps_S}{ps_S + (1-p)(1-e_S)}$$

$$VPN = \frac{(1-p)e_S}{p(1-s_S) + (1-p)e_S}$$

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.13: Diagnóstico de câncer pancreático

É comum verificar essa possibilidade diagnóstica com testes de ultrassom e tomografia computadorizada do pâncreas. A Tabela 4.9 apresenta dados sobre os índices s e e dos testes, quando **separadamente** e em **conjunto**.

Tabela 4.7: Sensibilidade e especificidade dos testes de ultrassom e tomografia computadorizada no diagnóstico do câncer de pâncreas, individualmente e em conjunto.

Teste	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
A: Ultrassom	80	60
B: Tomografia	90	90
C: A ou B positivo	98	54
D: A e B positivo	72	96

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.14: Sensibilidade e especificidade de testes em paralelo e em série

Consideremos dois testes A e B com **sensibilidade** e **especificidades** apresentadas na Tabela 4.10 e suponhamos uma prevalência de 1%. Utilizando as definições de **VPP** e **VPN**, têm-se os **respectivos valores**, para testes em paralelo e em série.

Tabela 4.10: Sensibilidade, especificidade e valores de predição de testes individuais A e B e dos testes em série e em paralelo, para prevalência de 1%

Teste	<i>s</i>	<i>e</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
A	0,9500	0,9000	0,0876	0,9994
B	0,8000	0,9500	0,1391	0,9979
Paralelo	0,9900	0,8550	0,0645	0,9999
Série	0,7600	0,9950	0,6056	0,9976

4.6 Combinação de testes diagnósticos (cont.)

Necessidade da combinação de testes

Há **duas** situações em que a necessidade de combinação de testes surge:

- **Triagem** – é um tipo de procedimento que visa classificar pessoas assintomáticas quanto à probabilidade de estarem doentes; o teste de triagem é o primeiro de uma **série** de testes;
- **Diagnóstico individual** – combinação em **paralelo** se há urgência ou para pacientes residentes em lugares distantes; a combinação em série é usada em consultórios e clínicas e em casos de testes caros e arriscados.

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas

- Para dados de **variáveis contínuas**, tais como dosagens, surge o problema de como **dicotomizar** os resultados, para forma colocá-los numa tabela 2×2 (do tipo apresentado nos exemplos anteriores);
- Há um limite, chamado *limite de referência* ou *ponto de corte*, que separa os dois grupos (positivo e negativo);
- Tal ponto de corte **determina** a sensibilidade e a especificidade do teste;
- Para cada situação, é preciso escolher o valor que fornece a combinação de sensibilidade e especificidade mais **adequada**.

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitálica

Os digitálicos (digoxina e digitoxina) podem ser benéficos para pacientes com falha congestiva do coração. Entretanto a terapia com essas drogas podem resultar em intoxicação, cujo diagnóstico pode ser difícil. A concentração sérica de digitálicos fornece um diagnóstico útil para a toxidade. Considerando que um nível de digoxina de 1,4 ng/ml e de digitoxina de 25 ng/ml indicam resultado positivo para o teste de toxidade, a Tabela 4.11 mostra como pacientes foram classificados, através de critérios clínicos.

Tabela 4.11: Resultados do teste de toxidade de digitálicos aplicado a 135 pacientes que faziam uso de digoxina e digitoxina

Classificação da toxidade baseada em critérios clínicos	Teste de toxidade		Total
	positivo	negativo	
Intoxicado	25	18	43
Não intoxicado	14	78	92
Total	39	96	135

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitálica (cont.)

A **sensibilidade** e a **especificidade** do teste que usa o nível sérico de digoxina e digitoxina para classificar o indivíduo como intoxicado ou não são:

$$s = \frac{25}{43} \cong 0,58 \quad e$$

$$e = \frac{78}{92} \cong 0,85$$

Verifica-se uma **boa especificidade**, mas uma **sensibilidade** apenas **razoável**.

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitálica (cont.)

Em estudo análogo com outro grupo foram obtidos os resultados da Tabela 4.12, que representa a distribuição de 21 pacientes intoxicados e 62 não intoxicados, sendo que ambos os grupos de pacientes faziam uso de digoxina.

Tabela 4.12: Distribuição da concentração sérica de digoxina (ng/ml) para pacientes intoxicados ou não pelo seu uso

Digoxina (ng/ml)	Pacientes	
	Intoxicados	Não intoxicados
0,0 – 0,5	2	6
0,5 – 1,0	1	18
1,0 – 1,5	4	30
1,5 – 2,0	4	8
2,0 – 2,5	5	0
2,5 – 3,0	1	0
3,0 – 3,5	1	0
3,5 – 4,0	1	0
4,0 – 4,5	1	0
4,5 – 5,0	1	0
Total	21	62

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitálica (cont.)

Suponha que o critério de classificação quanto à toxicidade fosse trocado. Considere os pontos de corte para classificação em relação aos níveis de digoxina para o diagnóstico da intoxicação:

- **Critério 1** – $1,0 \text{ ng/ml}$
- **Critério 2** – $1,5 \text{ ng/ml}$

Os resultados para esses dois critérios estão apresentados nas Tabelas 4.13 e 4.14.

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitalica (cont.)

Tabela 4.13: Teste de toxicidade digitalica usando o **critério 1**

Classificação da toxidade baseada em critérios clínicos	Teste de toxidade		Total
	positivo	negativo	
Intoxicado	18	3	21
Não intoxicado	38	24	62
Total	56	27	83

Tabela 4.14: Teste de toxicidade digitalica usando o **critério 2**

Classificação da toxidade baseada em critérios clínicos	Teste de toxidade		Total
	positivo	negativo	
Intoxicado	14	7	21
Não intoxicado	8	54	62
Total	22	61	83

4.7 Testes diagnósticos baseado em variáveis contínuas (cont.)

Exemplo 4.15: Qualidade do teste de intoxicação digitalica (cont.)

A Tabela 4.15 mostra a sensibilidade e a especificidade de cada critério. Note que o **critério 2 produziu perda de sensibilidade e ganho na especificidade**.

Tabela 4.15: Sensibilidade e especificidade para os critérios 1 e 2

Critério	Sensibilidade (s)	Especificidade (e)
1	$\frac{18}{21} = 0,86$	$\frac{24}{62} = 0,39$
2	$\frac{14}{21} = 0,67$	$\frac{54}{62} = 0,87$

4.8 Escolha entre testes diagnósticos

- Idealmente os testes utilizados devem ter **alta sensibilidade** e **alta especificidade**;
- **Qual** escolher entre dois testes:
 - um com alta sensibilidade, mas baixa especificidade, e
 - outro com alta especificidade e relativamente baixa sensibilidade?
- Um **fator importante** é que os valores de predição (VPP e VPN) dependem **conjuntamente** da **sensibilidade** (s), **especificidade** (e) e **prevalência** (p) da doença.

4.8 Escolha entre testes diagnósticos (cont.)

Exemplo 4.16: Diagnóstico de gonorreia

O teste Gonosticon Dri-Drot tem sensibilidade de 0,80 e especificidade de 0,95. A Tabela 4.16 apresenta os valores preditivos para quatro populações de diferentes prevalências.

Tabela 4.16: Valores de predição do teste Gonosticom Dri-Drot para quatro prevalências (p)

População	p	VPP	VPN
A	0,500	0,940	0,830
B	0,100	0,640	0,980
C	0,020	0,250	0,990
D	0,001	0,020	1,000

4.8 Escolha entre testes diagnósticos (cont.)

A Tabela 4.18 mostra uma **análise numérica** envolvendo a **sensibilidade**, a **especificidade** e a **prevalência** e sua influência nos valores de **predição**.

Tabela 4.18: Valores de predição para alguns valores de sensibilidade e especificidade para prevalências de 1% e 90%

<i>s</i>	<i>e</i>	Prevalência de		Prevalência de	
		<i>VPP</i>	<i>VPN</i>	<i>VPP</i>	<i>VPN</i>
0,99	0,990	0,5000	0,9999	0,9989	0,9167
0,99	0,900	0,0909	0,9999	0,9889	0,9091
0,99	0,800	0,0476	0,9999	0,9780	0,8989
0,90	0,990	0,4762	0,9990	0,9988	0,5238
0,90	0,900	0,0833	0,9989	0,9878	0,5000
0,90	0,800	0,0435	0,9987	0,9759	0,4706
0,80	0,990	0,4469	0,9980	0,9986	0,3548
0,80	0,900	0,0748	0,9978	0,9863	0,3333
0,80	0,800	0,0388	0,9975	0,9730	0,3077

4.8 Escolha entre testes diagnósticos (cont.)

Embora a exposição do assunto não tenha sido exaustiva, as seguintes *conclusões gerais* podem ser tiradas:

1. Quando a **prevalência** (p) da doença é relativamente **baixa** (doença rara), um teste com **alta especificidade** (e) deve ser preferido, mesmo que esse teste tenha relativamente baixa sensibilidade (s);
2. Quando a **prevalência** (p) da doença é **alta** (doença comum), um teste com **alta sensibilidade** (s) deve ser preferido, mesmo que esse teste tenha relativamente baixa especificidade (e).