

Dinâmica de Doenças Infecciosas – Aulas Práticas

Módulo 6 – Testes de Diagnóstico

1. O diagnóstico de infecções por *Streptococcus* em doentes que se queixam de dores na garganta é difícil sem recurso a testes laboratoriais. São por vezes usados como critério de diagnóstico a febre, combinada com eritema das amígdalas e dores nos nódulos linfáticos cervicais. Foi efectuado um estudo (Nakar *et al* 1994 *Lancet* **343**:729-30) em que se pediu a quatro médicos que cheirassem o hálito de 105 doentes que tinham febre e dores de garganta. Se achassem que o hálito tinha um cheiro pútrido, isso seria indicação do doente estar infectado pelo estreptococo. Tomaram-se amostras da expectoração dos 105 doentes para cultura microbiológica; 40 tinham cultura positiva, e destes 24 tinham hálito pútrido. Um total de 65 doentes tinham cultura negativa, mas 9 destes foram julgados como tendo hálito pútrido.

- Qual a sensibilidade e especificidade do teste do cheiro ?
- Como é que sugere que o teste seja utilizado na prática ?

Abra o OpenEpi (www.openepi.com) e resolva a alínea a) usando este programa. No Menu principal seleccione Diagnostic/Screening. Na caixa de diálogo seleccione “2 possible outcomes the diagnostic can report”.

2. Pretende-se determinar a prevalência do HIV numa população de 10 mil indivíduos, usando um teste com 99,9% de sensibilidade e 99,5% de especificidade. Suponha que a verdadeira prevalência (desconhecida para nós) é de 10% e que o teste é aplicado a todos os 10 mil indivíduos.

- Quantos indivíduos irá o teste correctamente diagnosticar como seropositivos ?
- Quantos indivíduos irão ser correctamente identificados como seronegativos ?
- Quantos indivíduos serão falsamente identificados como positivos ?
- Qual é o valor predictivo de um diagnóstico positivo ?
- Qual seria o valor predictivo se, em vez de 10% de prevalência, a prevalência fosse de apenas 0.1% (= 1/1000) ? comente os resultados

3. Com o objectivo de investigar se existe associação entre ser portador do vírus da hepatite B e os hábitos de alcoolismo, tomou-se uma amostra aleatória de 190 adultos que deram sangue para análise por outras razões, pediu-se que respondessem a um inquérito sobre hábitos de bebida e, simultaneamente, que cedessem uma aliquota para pesquisa de marcadores da hepatite B. Os resultados foram os seguintes,

		<i>Hábitos regulares de bebidas alcoólicas</i>	
		Sim	Não
<i>Hepatite B</i>	Positivo	7	8
	Negativo	33	142
		40	150

- Recorrendo ao OpenEpi efectue uma análise de risco da hepatite B entre bebedores regulares.
- A sensibilidade do teste de marcadores de hepatite é de aproximadamente 88%. Assumindo que o erro provocado por falsos negativos afecta os respondentes aleatoriamente, investigue como é que isso afecta os resultados da análise de risco.

4. Suponha que um teste com sensibilidade máxima (100%) é usado para detectar uma doença com prevalência relativamente baixa, diga-se 10%, numa amostra de 10 mil indivíduos.

- Se a especificidade do teste for de 70%, qual é o valor preditivo de um positivo ?
- E se a especificidade for de 95% ? Que conclusão lhe parece poder retirar ?
- Seria o impacto de alterar a especificidade sobre o valor preditivo o mesmo se a doença tivesse elevada prevalência ? Para responder, experimente repetir o exercício com os mesmos dados, mas usando uma prevalência de 70% (em vez de 10%).

5. Aplicou-se um teste padrão (designado “golden standard”) a 8895 indivíduos, para determinar se eram imunes a uma determinada infecção. Concluiu-se que 5621 eram imunes e 3274 não eram. Aplicou-se aos mesmos indivíduos um segundo teste, mais rápido e barato, para medir a concentração de anticorpos contra o agente da doença no sangue. As distribuições de imunes e não imunes pelas classes de concentração de anticorpos são apresentadas na tabela abaixo. Pretende-se decidir qual a classe de concentração que deve ser o *cut-off* a usar no teste rápido para decidir se um indivíduo é imune ou não.

Classe de concentração	Imunes	Não Imunes
0 a 4	161	817
5 a 9	129	586
10 a 14	131	511
15 a 19	143	446
20 a 29	125	336
30 a 39	114	276
40 a 49	1319	294
50 a 59	1515	7
60 a 69	1110	0
70 a 79	874	1
80 a 89	0	0
	5621	3274

- Se o *cut-off* for 0 (zero), qual a sensibilidade (s) e a especificidade (p) do teste ?
- Suponha que o *cut off* é colocado em 5 (i.e., entre a classe 1 e 2). Calcule a sensibilidade e a especificidade do teste. Repita para um *cut-off* entre as classes 2 e 3.
- Se já não tem dúvidas sobre como calcular s e p para cada *cut-off*, abra o OpenEPI e seleccione “Diagnostic/Screening”. Construa uma tabela com 11 linhas para entrar os dados deste problema. Compare os primeiros resultados do OpenEPI com os que obteve na alínea b).
- Abra o Excel e construa uma tabela com 4 colunas:
 - 1ª coluna – coloque o valor dos vários *cut-offs* usados (0, 5, 10, ..., 80).
 - 2ª e 3ª colunas – Coloque as sensibilidades (s) e especificidades (p) para cada *cut-off*, dadas pelo OpenEPI.
 - 4ª coluna – Coloque os sucessivos resultados da expressão $ws+(1-w)p$, usando $w=0.5$.

Faça um gráfico que tenha a 1ª coluna em abcissas e as outras colunas em ordenadas usando a opção XY-Scatter dos gráficos do Excel.

(se não tem prática com o Excel não hesite em chamar o professor).

- Qual o nível de *cut-off* sugerido como melhor pelo critério $ws+(1-w)p$ com $w=0.5$?

f) Suponha que está a lidar com uma infecção que pode causar doença muito grave, contra a qual recomendará a vacinação de todos os não imunes. Como é que modificaria o valor de w para ter isto em atenção ? (responda primeiro qualitativamente e depois quantitativamente, experimentando corrigir o seu gráfico de acordo com o novo w).

NOTA – Um gráfico muito frequente neste contexto é o gráfico da sensibilidade contra (1-especificidade); recordar que (1-especificidade) é a probabilidade de gerar um falso positivo. Este gráfico é conhecido por “receiver operating characteristic” (ROC) e é apresentado pelo OpenEPI.

Para compreender o ROC, imagine-se que este era uma linha diagonal a partir da origem. Nesse caso, cada ganho na sensibilidade é compensado por uma perda de especificidade. Quer dizer, a probabilidade de diagnosticar um positivo quando este é positivo, é igual à probabilidade de classificar um indivíduo como positivo quando este na realidade é negativo. Um teste destes é inútil.

Num teste perfeito, a sensibilidade seria máxima ($s=1$) e a especificidade também ($1-p=0$). A curva ROC deste teste subiria de imediato na vertical até à sensibilidade máxima e depois viraria a 90° para a direita, ficando paralela às abcissas. Na comparação entre testes, aquele cujo ROC mais se aproximar deste ideal é o melhor.

g) Utilize o Excel para investigar qual o *cut-off* do teste que maximiza o número de resultados correctos quando o teste é usado numa população em que se estima que a prevalência da doença é de 90%. E se a prevalência for de 1% ? Como é que a prevalência do teste afectou a especificidade desejável para o teste ?

sugestão – acrescente uma coluna às anteriores, na qual coloca os sucessivos resultados da expressão $ws+(1-w)p$, usando o valor de w adequado em cada situação, e faça novo gráfico.