

# Métodos Quantitativos em Pesquisa Clínica

**Diagnóstico & Teoria Bayesiana**  
**Sensibilidade, Especificidade, Valores**  
**Preditivos e Razão de Verossimilhança**



### Evidências em Medicina



Conjunto de  
Doenças ( $d$ )



Conjunto de  
Evidências  
( $s$ )

*sintomas*  
*sinais*  
*exames*  
*auxiliares*

“Podemos definir o processo diagnóstico tal como Sackett: um conjunto de técnicas que rotula o paciente e classifica sua doença, identifica o prognóstico provável e define o melhor tratamento disponível.

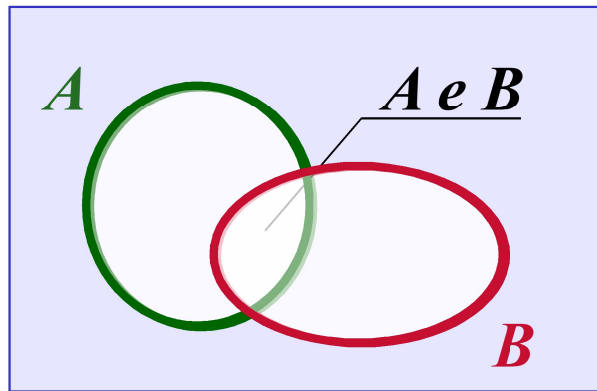
Do ponto de vista da lógica quantitativa, o diagnóstico é um processo de redução de incertezas.”

Massad (2003)

## Probabilidade Condicional

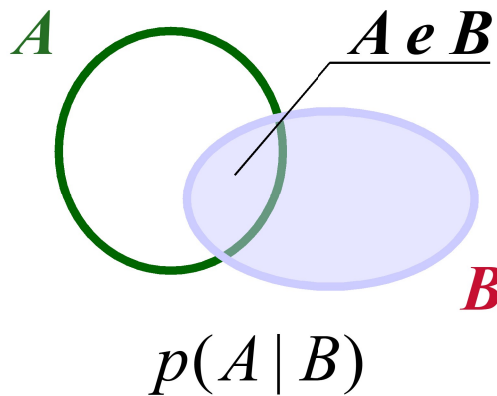
# Probabilidade Condicional

A ocorrência de um evento depende de outro evento



Espaço amostral

Na probabilidade condicional B faz o papel do espaço amostral



$$p(A | B) = \frac{p(A \cap B)}{p(B)}$$

Lê-se: probabilidade de ocorrer o evento A dado que o evento B ocorreu

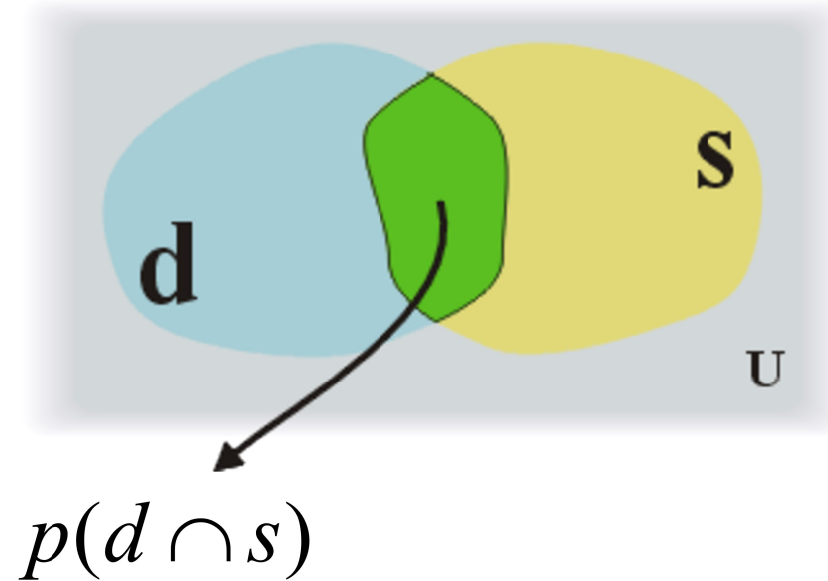
# Teorema de Bayes



Thomas Bayes (1702-1761)

*A crença sobre a chance das coisas é influenciada pelas informações que temos.*

## Probabilidade de Doença dado Sintoma ou Sinal



$$p(d | s) = \frac{p(d \cap s)}{p(s)}$$

*Teorema de Bayes*

$$p(d | s) = \frac{p(d) \times p(s | d)}{p(s)}$$

### Valor Preditivo Positivo (VPP)

*Probabilidade de ser portador da doença dado que o exame deu positivo*

$$VPP = p(d|+) = \frac{p(d \cap +)}{p(+)} = \frac{p(d) \cdot p(+|d)}{p(d)p(+|d) + p(\bar{d}) \cdot p(+|\bar{d})}$$

*Prevalência da doença* (pointing to  $p(d)$ )  
*Sensibilidade do teste* (pointing to  $p(+|d)$ )  
*Prevalência de positivos* (pointing to  $p(+)$ )

### Valor Preditivo Negativo (VPN)

*Probabilidade de não ser portador da doença dado que o exame deu negativo*

$$VPN = p(\bar{d}|-) = \frac{p(\bar{d} \cap -)}{p(-)} = \frac{p(\bar{d}) \cdot p(-|\bar{d})}{p(\bar{d})p(-|\bar{d}) + p(d) \cdot p(-|d)}$$

*Especificidade do teste* (pointing to  $p(-|\bar{d})$ )

onde  $p(\bar{d}) = 1 - p(d)$

## Características de Exame Diagnóstico

### *Gold Standard*

Medidas que caracterizam o teste diagnóstico:  
*Sensibilidade e Especificidade.*

Resultado do Exame	Doente	Não-doente	Total
Positivo	<b><i>a</i></b> <i>exame acertou</i>	<b><i>b</i></b> <i>falso-positivo</i>	<b><i>a + b</i></b>
Negativo	<b><i>c</i></b> <i>falso-negativo</i>	<b><i>d</i></b> <i>exame acertou</i>	<b><i>c + d</i></b>
<b>Total</b>	<b><i>a + c</i></b>	<b><i>b + d</i></b>	<b><i>a + b + c + d</i></b>

$$\text{Sensibilidade} = p(s | d) = \frac{a}{a+c}$$

$$\text{Especificidade} = p(\bar{s} | \bar{d}) = \frac{d}{b+d}$$

*Especificidade* ↑ ⇒ *falso-positivo* ↓

*Sensibilidade* ↑ ⇒ *falso-negativo* ↓

**Sensibilidade** Probabilidade do exame ser positivo (*s*) dado que o indivíduo é verdadeiramente doente (*d*)

**Especificidade** Probabilidade do exame ser negativo ( $\bar{s}$ ) dado que o indivíduo é verdadeiramente não doente ( $\bar{d}$ )

**Exemplo: sorologia IgG anti-SARS-CoV-2**

Prevalência da COVID-19 no município de São Paulo (29/04/2021)

$p(d)=0,335 *$

*Prevalência da doença*  $p(d)$  *Sensibilidade do teste*  $p(+|d)$  *Especificidade do teste*  $p(-|\bar{d})$

$$VPP = p(d|+) = \frac{p(d)p(+|d)}{p(d)p(+|d) + p(\bar{d})p(+|\bar{d})}$$

$$VPN = p(\bar{d}|-) = \frac{p(\bar{d})p(-|\bar{d})}{p(\bar{d})p(-|\bar{d}) + p(d)p(-|d)}$$

Kit Diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VALOR PREDITIVO	
			POSITIVO	NEGATIVO
IgG	p(+/d)	p(-/d)		
ECO	95%	99%	97,95%	97,52%
MAGLUMI	91,21%	97,33%	94,51%	95,65%
BAHIAFARMA	95%	95%	90,54%	97,42%
LATERALFLOW	84,3%	99,4%	98,61%	92,63%
VIRION	58%	98%	93,59%	82,24%

\* [https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/apres\\_secretario\\_2021\\_05\\_13.pdf](https://www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/secretarias/upload/saude/apres_secretario_2021_05_13.pdf)

<https://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2020/June/02/AcuraciaDiagnostico-COVID19-atualizacaoC.pdf>

## RVP Razão de Verossimilhança Positiva

“Positive Likelihood Ratio **LR+**”

Comparação entre a probabilidade de que o resultado do teste seja positivo em um paciente portador da doença, e a probabilidade de que o mesmo resultado fosse observado em um indivíduo sem a doença.

$$LR+ = \frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{Especificidade}} = \frac{\text{Sensibilidade}}{\text{falso-positivo}}$$

Positivo entre os doentes

Positivo entre os não doentes

Quanto melhor o teste, maior a **LR+**

## RVN Razão de Verossimilhança Negativa

“Negative Likelihood Ratio **LR-**”

Comparação entre a probabilidade de que o resultado do teste seja negativo em um paciente portador da doença, e a probabilidade de que o mesmo resultado fosse observado em um indivíduo sem a doença.

$$LR- = \frac{1 - \text{Sensibilidade}}{\text{Especificidade}} = \frac{\text{falso-negativos}}{\text{Especificidade}}$$

Negativo entre os doentes

Negativo entre os não doentes

Quanto melhor o teste, menor a **LR-**

Kit Diagnóstico	Sensibilidade	Especificidade	VALOR PREDITIVO		Razão de Verossimilhança	
			POSITIVO	NEGATIVO	<b>LR+</b>	<b>LR-</b>
IgG	p(+/d)	p(-/d)				
ECO	95%	99%	97,95%	97,52%	95	0,0505
MAGLUMI	91,21%	97,33%	94,51%	95,65%	34	0,0903
BAHIAFARMA	95%	95%	90,54%	97,42%	19	0,0526
LATERALFLOW	84,3%	99,4%	98,61%	92,63%	140	0,1579
VIRION	58%	98%	93,59%	82,24%	29	0,4286



## Probabilidade Pós-teste

### Cálculo da Probabilidade Pós-teste (para o paciente individualmente)

$$Odds_{Pré} = \frac{P_{Pré-teste}}{1 - P_{Pré-teste}}$$

$$Odds_{Pós} = Odds_{Pré} \times LR$$

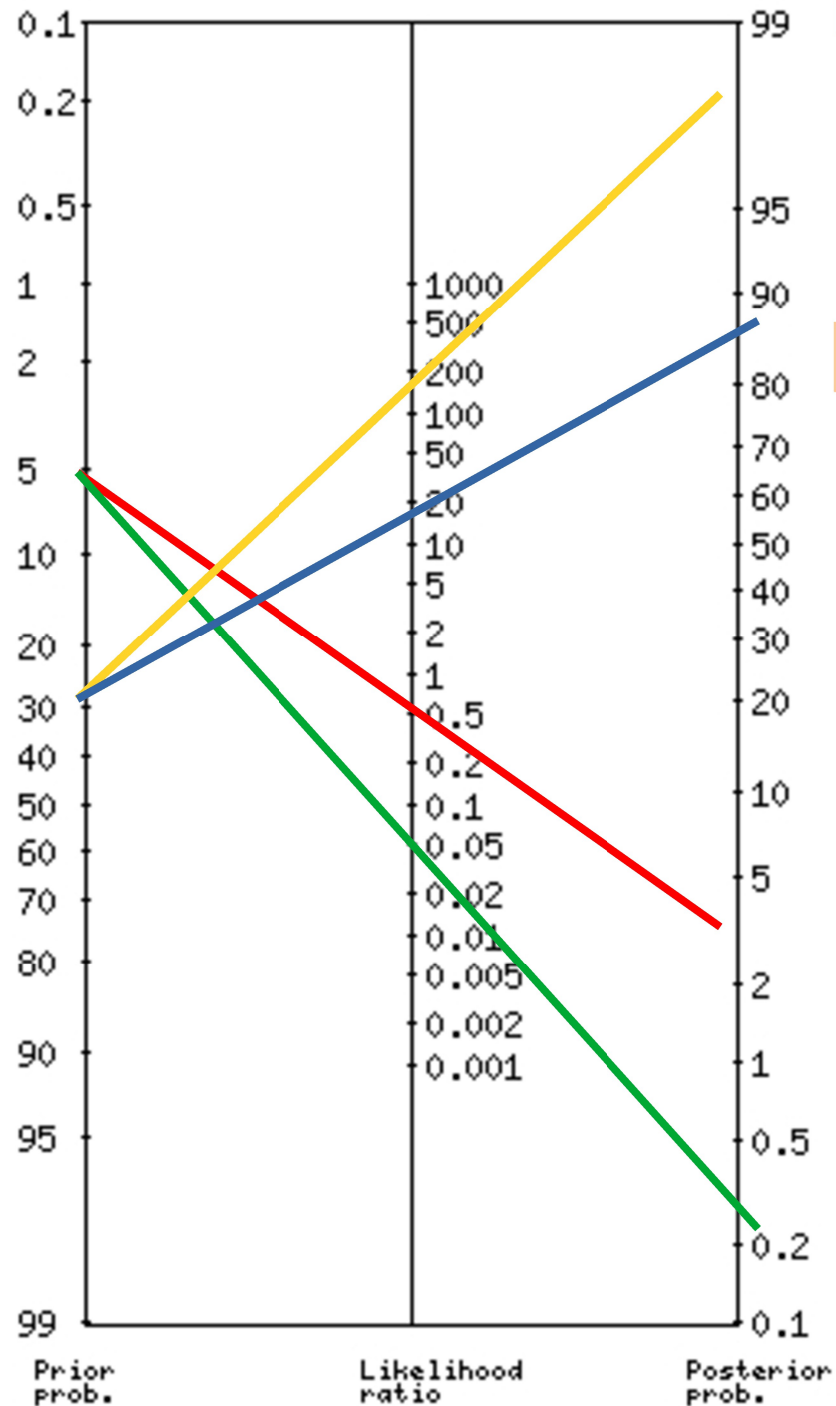
$$P_{Pós-teste} = \frac{Odds_{Pós}}{Odds_{Pós} + 1}$$

*A partir dos dados da consulta de um paciente, o médico “intui” a probabilidade de um ou mais diagnósticos.*

*Pode ser atribuído um valor que passaremos a chamar de Probabilidade **Pré**-teste, fundamentada na experiência do clínico e em suas informações da literatura.*

*Para confirmar ou descartar as hipóteses diagnósticas, são feitos testes/exames de laboratório ou de imagem.*

*Com a Probabilidade Pré-teste, pode-se estimar a Probabilidade **Pós**-teste, utilizando a Razão de Verossimilhança do teste/exame diagnóstico.*



## Nomograma

Quanto melhor o teste, maior a **LR +**

$$LR+ = \frac{\text{Sensibilidade}}{1 - \text{Especificidade}}$$

Quanto melhor o teste, menor a **LR -**

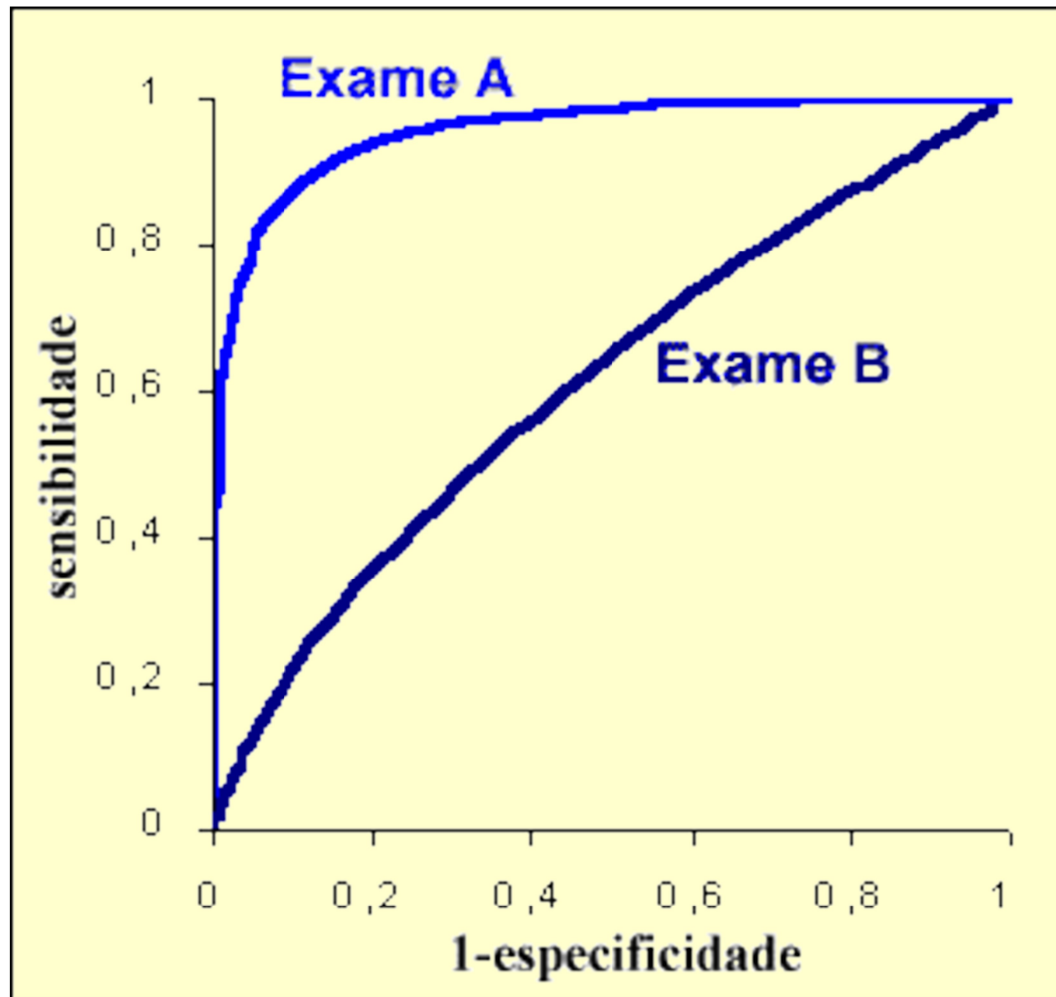
$$LR- = \frac{1 - \text{Sensibilidade}}{\text{Especificidade}}$$

Kit Diagnóstico	Razão de Verossimilhança	
	LR+	LR-
ECO	95	0,0505
MAGLUMI	34	0,0903
BAHIAFARMA	19	0,0526
LATERALFLOW	140	0,1579
VIRION	29	0,4286

<http://araw.mede.uic.edu/cgi-bin/testcalc.pl>

## Receiver Operating Characteristic

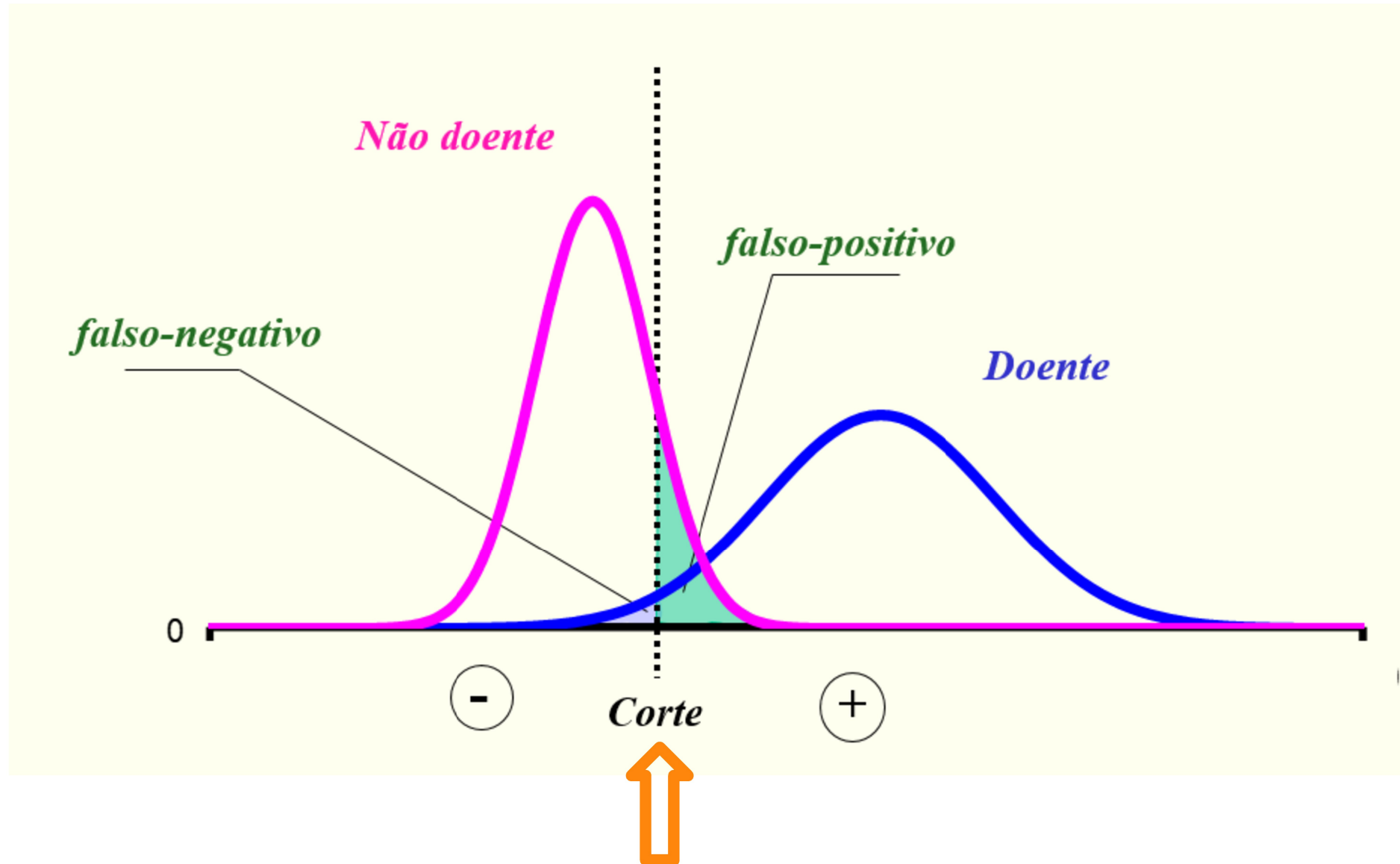
*Compara o desempenho do teste quanto aos seus valores de sensibilidade e especificidade, variando o valor do cutoff.*



**Quanto mais a curva se aproxima do ponto (0,1) melhor é a análise laboratorial.**

**A área abaixo da curva pode ser uma medida de quanto o exame é bom.**

# Como determinar o Cutoff



## Cutoff

# Anticorpos para Rubéola na Saliva

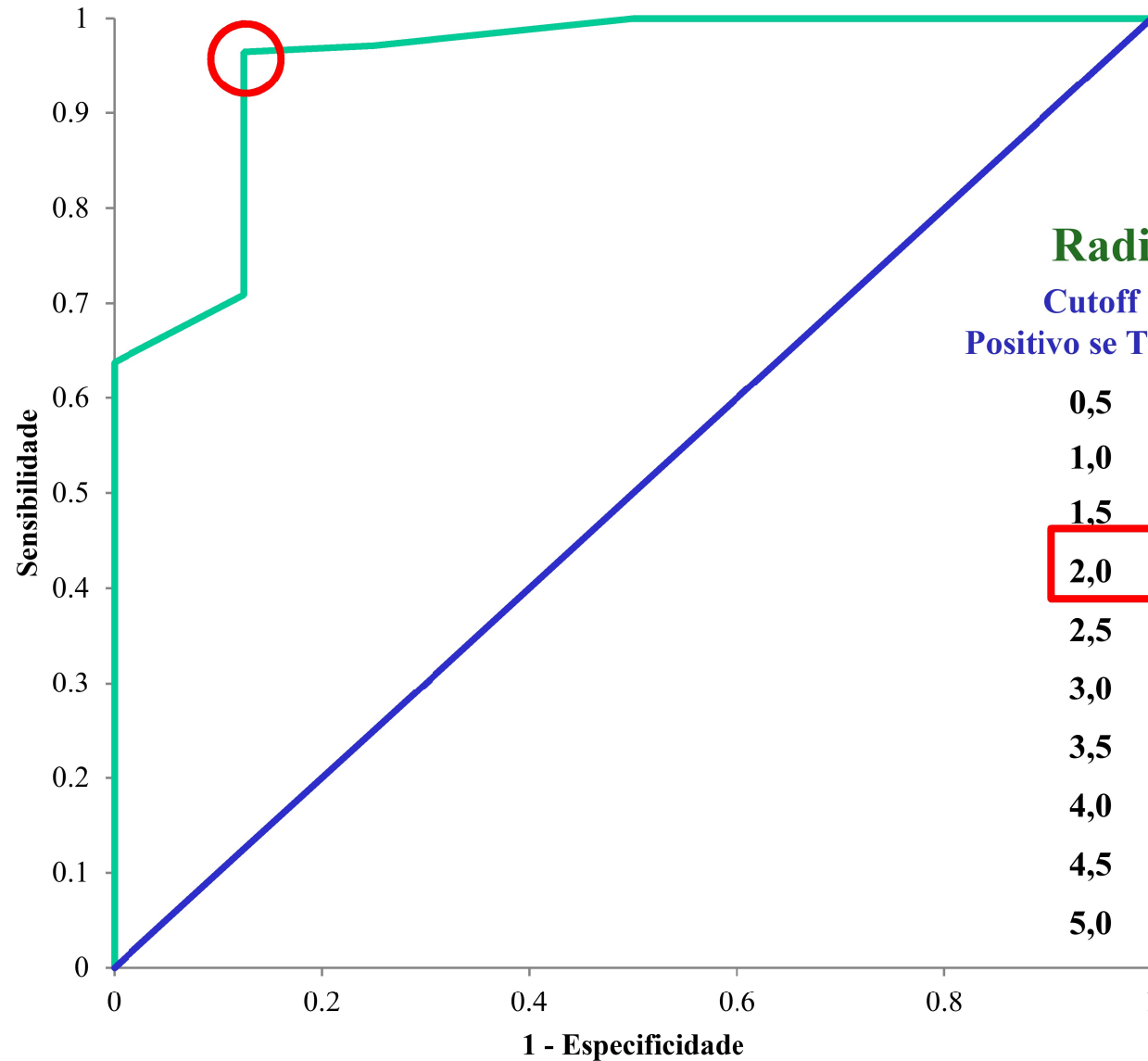
### Radioimunoensaio de captura para IgG anti-rubivirus

Contagem gama do paciente (T) dividida pelo padrão negativo (N) – T:N

Cutoff Positivo se T:N ≥	Verdadeiro Positivos	Falso Positivos	Sensibilidade	Especificidade
0,5	141	7	1,000	0,125
1,0	141	4	1,000	0,500
1,5	137	2	0,972	0,750
2,0	136	1	0,965	0,875
2,5	135	1	0,957	0,875
3,0	130	1	0,922	0,875
3,5	100	1	0,709	0,875
4,0	90	0	0,638	1,000
4,5	50	0	0,355	1,000
5,0	20	0	0,142	1,000

## Curva ROC

# Representação Gráfica Sensibilidade x 1 - Especificidade



### Radioimunoensaio de captura para IgG anti-rubivirus

Cutoff Positivo se T:N ≥	Verdadeiro Positivos	Falso Positivos	Sensibilidade	Especificidade
0,5	141	7	1,000	0,125
1,0	141	4	1,000	0,500
1,5	137	2	0,972	0,750
2,0	136	1	0,965	0,875
2,5	135	1	0,957	0,875
3,0	130	1	0,922	0,875
3,5	100	1	0,709	0,875
4,0	90	0	0,638	1,000
4,5	50	0	0,355	1,000
5,0	20	0	0,142	1,000

TrueNegative  
ROC  
TruePositive  
Precision  
Specificity  
Recall  
TruePositiveRate  
TrueNegativeRate  
Cost-sensitive  
FalsePositive  
Sensitivity  
AUC  
FalsePositiveRate  
ConfusionMatrix  
ProbabilityOfDetection  
FalseNegative