

# Testes diagnósticos 4: algumas regras de predição clínica

## *Diagnostic tests 4: some clinical prediction rules*

Denise Duprat Neves<sup>1</sup>, Ricardo Marques Dias<sup>2</sup>,  
Antônio José Ledo Alves da Cunha<sup>3</sup>

**Descritores:** Teste diagnóstico, razões de verossimilhança.

**Key words:** Diagnostic test, likelihood ratio.

### Introdução

Quando concluimos por um determinado diagnóstico, na verdade, estamos classificando um indivíduo em uma categoria, baseado num número de observações de variáveis discriminantes. Regras de predição clínica podem ser definidas como ferramentas que quantificam a contribuição individual de diversas variáveis, como dados da história clínica, do exame físico e de exames complementares, para um determinado diagnóstico<sup>1, 2</sup>. São especialmente úteis quando a tomada de decisão é complexa, quando o risco é grande ou se existe a oportunidade de diminuir o custo, sem prejuízo ao paciente. Exemplos de diversos algoritmos médicos podem ser encontrados em <<http://www.medal.org/>>. Apresentaremos alguns tipos de modelos, citando uns poucos exemplos de sua utilização em pneumologia já descritos na literatura.

### Modelos preditivos por meio de regressão

A derivação de um modelo de predição envolve vários pontos:

1. Identificar as variáveis que podem estar relacionadas ao desfecho, com evidência de importância biológica, já descrita na literatura ou constatada no estudo;
2. Escolher uma dentre aquelas que estiverem fortemente relacionadas entre si, evitando-se o problema da colinearidade;
3. Reduzir o número de variáveis, selecionando as com maior relação com o desfecho, variáveis irrelevantes devem ser excluídas, evitando-se que a variância compartilhada possa ser erroneamente atribuída a estas;
4. Testar diferentes modelos com entradas ou saídas de variáveis, pois algumas destas podem estar relacionadas ao desfecho de forma indireta, ou seja, através de interações com outras variáveis<sup>3, 4, 5, 6</sup>.

A associação de muitas variáveis para o diagnóstico pode ser investigada através da chamada modelagem multivariada, que avalia, por meio de expressão matemática, o efeito simultâneo de diversas variáveis sobre um desfecho. A maneira mais tradicional de análise multivariada é pela regressão múltipla. Outras

<sup>1</sup> Profª. Adjunta da UNIRIO, <sup>2</sup> Prof. Titular da UNI-RIO, <sup>3</sup> Prof. Adjunto da UFRJ.

**Endereço para correspondência:** Denise Duprat Neves. Rua Mariz e Barros, 775, Hospital Universitário Gaffrée e Guinle, DEMESP, Pneumologia. Tijuca, Rio de Janeiro. Brasil. CEP 20270-004. E-mail: [dduprat@unirio.br](mailto:dduprat@unirio.br) Tel: 55 021 2569 7610 – ramal 304  
Artigo recebido para publicação no dia 29/12/2003 e aceito no dia 30/01/2004, após revisão.

técnicas têm sido empregadas, como por exemplo a análise discriminatória, já utilizada na investigação do diagnóstico da tuberculose pleural<sup>7</sup>.

A análise de regressão avalia a habilidade de um ou mais fatores, variáveis independentes, em prever um determinado desfecho, variável dependente. A equação da reta,  $y = a + b \cdot x$ , pode expressar matematicamente esta relação, onde "Y" é a variável de desfecho ou dependente ou de resposta; "a" é o intercepto de "Y", uma constante; "b" é o coeficiente de regressão da variável "X", ou inclinação da reta, e "X" é a variável preditora ou independente ou explicativa. Poucas variáveis biológicas podem ser preditas por uma equação simples. Geralmente, nos modelos preditivos, utilizamos as regressões múltiplas, que permitem estudar o efeito simultâneo de vários fatores sobre a variável de desfecho<sup>5, 8, 9</sup>. Habitualmente, as equações são lineares ou construídas via transformação linear e são expressas pela seguinte fórmula:  $Y = b_0 + b_1 \cdot X_1 + \dots + b_n \cdot X_n$ <sup>6</sup>. Como exemplo temos a equação para determinação do valor previsto de Capacidade Vital Forçada em adultos do sexo masculino na população brasileira, publicada por Pereira e colaboradores<sup>10</sup>:  $CVF = (\text{estatura} \cdot 0,059) - (\text{idade} \cdot 0,0229) - 4,569$  (considerando a altura em centímetros e idade em anos).

Nos estudos de testes diagnósticos o desfecho, chamada de variável dependente, é dicotômica (presença ou não de determinada doença) e devemos utilizar a regressão logística múltipla (RLM)<sup>8, 9</sup>. Esta equação irá sempre produzir um resultado entre 0 e 1. Na avaliação do resultado de uma equação de regressão logística múltipla pensamos na variável dependente como uma probabilidade ("p") da presença de doença.

Para ser mais preciso, a equação não prediz diretamente a probabilidade, mas sim o logaritmo da chance da presença da característica de interesse. A chance de um evento pode ser convertida em uma probabilidade, por  $p / (1 - p)$ . Então, sejam  $X_1, X_2, \dots, X_n$  variáveis explicativas, o modelo de RLM assume que o log da chance da presença da doença pode ser expresso por:  $\log p/(1-p) = b_0 + b_1 \cdot x_1 + b_2 \cdot x_2 + \dots + b_n \cdot x_n$ .

A probabilidade da presença de doença pode ser expressa, ainda, por:  $p (D=1 / X_1, X_2, \dots, X_n) = \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n) / \{1 + \exp(b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n)\}$ . A equação pode ser simplificada:  $p (D=1 / X_1, X_2, \dots, X_n) = 1 / (1 + e^{-\log(D)})$ , onde  $e^{-\log(D)}$  é o expoente do inverso do logaritmo natural de  $b_0 + b_1 \cdot x_1 + \dots + b_n \cdot x_n$ .

Neste tipo de modelo as variáveis independentes podem ser contínuas ou dicotômicas ou ambas. No caso

de variáveis contínuas o valor desta, em determinado caso, será multiplicado pelo valor do coeficiente e quando a variável é dicotômica o valor do coeficiente deverá ser multiplicado por zero ou um, estando esta característica ausente ou presente respectivamente.

A interpretação do coeficiente logístico não é tão intuitiva, uma vez que não estamos habituados a pensar em termos de chance. O coeficiente da variável numa equação de RLM ("logit") é o logaritmo natural da razão de chance (OR - do inglês odds ratio), calculado para determinado modelo. Então, por exemplo, se  $b_1 = 2,303$ , a OR, função exponencial de  $b_1$ , será 10, e podemos afirmar que quando a variável independente aumenta uma unidade, a chance da variável dependente ser igual a um, que indica a presença de doença, aumenta por um fator de 10, estando todas as demais variáveis controladas. Assim, o aumento de uma unidade na variável "X" produz uma alteração na variável de desfecho igual a " $e^{b_1}$ ". Este fator é a razão de chance ajustada (AOR) para a variável independente e expressa a força e direção de relacionamento entre as duas variáveis. O IC95% para a AOR também pode ser calculado, a partir do erro padrão do coeficiente, e auxilia a avaliação da sua precisão e significância<sup>5, 11</sup>.

São vários os estudos que utilizam esta metodologia em pneumologia, por exemplo: cálculo da probabilidade de malignidade de um nódulo pulmonar solitário entre 4 e 30 mm em homens<sup>12</sup>, estudo citológico do líquido pleural<sup>13</sup> e da adenosina desaminase associada com outras características<sup>14</sup> para diagnóstico da tuberculose desta localização, diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar<sup>15</sup>, diagnóstico da embolia pulmonar<sup>16</sup>, entre outros.

Seu cálculo independe da prevalência e dos valores discriminatórios, uma vez que pode utilizar valores contínuos. A utilização deste tipo de modelo na prática pode ser facilitada por meio de cálculos automatizados, no entanto, depende de termos disponíveis os resultados de todas as variáveis incluídas na equação. Este fato pode ser uma limitação para o seu uso na prática médica, pois pode existir dificuldade na obtenção de dados clínicos para alimentação destes modelos.

### **Modelos preditivos utilizando outras estratégias**

O uso da RLM na prática clínica nem sempre é fácil, exequível ou intuitiva, e estes têm sido os principais motivos para o desenvolvimento de sistemas de pontos e de árvores de decisão, que facilitam a utilização de modelos preditivos na prática clínica.

Os sistemas de pontos (scores) são derivados de diversas maneiras, como pela transformação dos

coeficientes obtidos nos modelos de RLM, por exemplo. Permite maior compreensão do poder de cada variável em relação às demais, através de um sistema de pontuação e ordenação (ranking). Um exemplo de sua utilização para o diagnóstico da tuberculose pulmonar com exame direto negativo no escarro a partir de modelos de regressão logística já foi descrito<sup>15, 17</sup>. Outros exemplos: a utilização das características radiológicas em prever a presença de co-infecção pelo HIV em pacientes com tuberculose<sup>18</sup> e no diagnóstico diferencial entre derrame pleural causado por tuberculose ou neoplasia<sup>19</sup>.

As *árvores de regressão e classificação* (CART abreviatura de Classification and Regression Trees) vêm sendo utilizadas desde 1984. A análise discriminatória é útil para detectar a variável que permite o pesquisador diferenciar pacientes entre grupos. A função de classificação é útil em determinar a que grupo, mais provavelmente, cada caso pertence. Uma árvore de decisão é um fluxograma ou um diagrama que representa um sistema de classificação ou modelo preditivo. A estrutura é uma seqüência de questões simples, com respostas sim ou não que levam a próxima questão, ou galho. O ponto final determina a classificação ou predição pelo modelo que pode ser qualitativa, presença ou ausência de determinada doença, ou quantitativa, como por exemplo, um percentual ou probabilidade da presença ou não da doença. Além da vantagem gráfica, o fato de ser um método não paramétrico, ou seja, no qual a distribuição das variáveis preditoras não sofre nenhuma suposição, e da sua possibilidade de construção mesmo quando os dados não são conhecidos para todos os pacientes da amostra, tornaram este método muito atrativo para a prática clínica diagnóstica. Um exemplo de sua utilização para o diagnóstico da tuberculose já foi descrito em alguns estudos<sup>15, 20, 21</sup>.

Outro método que vem despertando um grande interesse em diversas áreas em que a predição e classificação se fazem necessária é a *rede neural*. Esta é uma técnica sofisticada de modelagem não linear, em que se pode incluir um grande número de variáveis e que automaticamente apreende a estrutura dos dados<sup>22</sup>. As suas vantagens são: não requerer treinamento estatístico formal, a habilidade em detectar relações complexas e não lineares entre as variáveis preditivas e o desfecho, e a habilidade em detectar todas as possíveis interações entre as variáveis preditivas. As suas desvantagens seriam: a necessidade de maiores recursos computacionais, uma tendência a um modelo super ajustado, e a natureza "empírica" da sua elaboração<sup>23</sup>. Tem sido útil na definição de

problemas clínicos complexos, com um desempenho superior ao obtido por meio da opinião de especialistas ou outros métodos estatísticos convencionais<sup>24</sup>. Como exemplos de sua utilização temos um estudo realizado no Brasil para o diagnóstico da tuberculose paucibacilar<sup>25</sup> e a aplicação de um outro estudo publicado<sup>24</sup> que pode ser visto em <<http://bgrant.med.buffalo.edu/activetb>>.

Cabe ao pesquisador considerar todas as variáveis e testar suas influências na investigação. Depois de testar diferentes modelos, deve apresentar aqueles de menor complexidade e que melhor representem o desfecho, não apenas por questões filosóficas, mas, também, por razões práticas. Modelos simples são mais rapidamente compreendidos, tornando sua validação e aplicação mais fáceis, além de possuir um menor custo<sup>22</sup>. Assegurar a validade interna, com uma população apropriada é fundamental para as avaliações iniciais, mas não é suficiente para determinar a utilidade clínica. Torna-se necessário uma validação externa para conhecermos sua real capacidade de generalização. Esta raramente pode ser avaliada satisfatoriamente em um único estudo, pois a população tende a ser semelhante<sup>1, 2, 3, 26</sup>.

No momento atual a utilização de testes diagnósticos de forma apropriada pode ser a fonte de uma significativa economia nos serviços de saúde. Testes rápidos e acurados são a chave para tratamentos efetivos e redução de custos<sup>27, 28</sup>. Apesar da conhecida relutância dos médicos em alterar sua rotina, diante de evidências convincentes ou de mecanismos que realmente auxiliem na rotina de investigação, mudanças de conduta têm sido implementadas com sucesso e com conseqüências benéficas<sup>4, 27, 28, 29</sup>.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGinn TG, Guyatt GH, Wyer PC, Naylor CD, Stiell IG, Richardson WS. The evidence-based medicine working group. Users' guides to the medical literature XXII: how to use articles about clinical decision rules. JAMA 2000;284:79-84.
2. Laupacis A, Sekar N, Stiell I. Clinical prediction rules: a review and suggested modifications of methodological standards. JAMA 1997;277:488-94.
3. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia Clínica: elementos essenciais. 3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1996.
4. Hayward RSA, Wilson MC, Tunis SR, Bass EB, Guyatt G. The Evidence Based Medicine Working Group Based on the Users Guides to Evidence-based Medicine. JAMA 1995;274:570-4 and 1630-2.

5. Kleinbaun DG, Kupper LL, Muller KE, Nizam A. Applied regression analysis and other multivariable methods. 1998.
6. Stockburger DW. Multivariate statistics: concepts, models and applications. [access 2002 Jan]. Available from: URL: <http://www.psychstat.smsu.edu/multibook/mlt02.htm>
7. Carrion-Valero F, Perpiña-Tordera M. Screening of tuberculous pleural effusion by discriminant analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001;5(7):673-9.
8. Guyatt G, Walter S, Shannon H, Cook D, Jaeschke R, Heddle N. Correlation and regression. *Can Med Assoc J* 1995;152:497-504.
9. Greenhalgh T. How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *Br Med J* 1997;315:422-425.
10. I Consenso Brasileiro sobre Espirometria. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Pneumol* 1996;22(3s):1-164.
11. Garson GD. PA 765 statnotes: an online textbook. [access 2002 apr]. Available from: URL: <http://www2.chass.ncsu.edu/garson/pa765/statnote.htm>
12. Swensen SJ, Silverstein MD, Ilstrup DM, Schleck CD, Edell ES. The probability of malignancy in solitary pulmonary nodules. Application to small radiologically indeterminate nodules. *Arch Intern Med* 1997;157(8):849-55.
13. Ellison E, Lapuerta P, Martin SE. Cytologic features of mycobacterial pleuritis: logistic regression and statistical analysis of a blinded, case-controlled study. *Diagn Cytopathol* 1998;19(3):173-6.
14. Neves DD, Dias RM, Cunha AJLA. Predictive model for diagnosis of tuberculous pleural effusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(7):A902.
15. Mello FCQ. Modelos preditivos para o diagnóstico da tuberculose pulmonar paucibacilar. [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2001.
16. Yoo HHB, de Paiva SAR, Silveira LVDA, Queluz TT. Logistic Regression analysis of potential prognostic factors for pulmonary thromboembolism. *Chest* 2003;123(3):813-821.
17. Kanaya AM, Glidden DV, Chambers HF. Identifying pulmonary tuberculosis in patients with negative sputum smear results. *Chest* 2001;120:349-55.
18. Mlika-Cabanne N, Brauner M, Mugusi F, Grenier P, Daley C, Mbagi I, Larouze B, Murray J. Radiographic abnormalities in tuberculosis and risk of coexisting human immunodeficiency virus infection. Results from Dar-es-Salaam, Tanzania, and scoring system. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(2):786-793.
19. Porcel JM, Vives M. Differentiating tuberculous from malignant pleural effusions: a scoring model. *Med Sci Monit* 2003;9(5):CR227-32.
20. El-Solh AA, Mylotte J, Sherif S, Serghani J, Grant BJ. Validity of a decision tree for predicting active pulmonary tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(5):1711-6.
21. Gerald LB, Tang S, Bruce F, Redden D, Kimerling ME, Brook N, Dunlap N, Bailey WC. A Decision Tree for Tuberculosis Contact Investigation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(8):1122-1127.
22. StatSoft Inc. Electronic Statistics Textbook [access 2001 jun]. Available from: URL: <http://www.statsoft.com/textbook/stathome.html>
23. Tu JV. Advantages and disadvantages of using artificial neural networks versus logistic regression for predicting medical outcomes. *J Clin Epidemiol* 1996; 49:1225-31.
24. El-Solh AA, Hsiao CB, Goodnough S, Serghani J, Grant BJB. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. *Chest* 1999;116:968-973.
25. Santos AM. Redes neurais e árvores de classificação aplicadas ao diagnóstico da tuberculose pulmonar [tese]. Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2003.
26. Irwig L, Bossuyt P, Glasziou P, Gatsonis C, Lijmer J. Evidence base of clinical diagnosis: Designing studies to ensure that estimates of test accuracy are transferable. *Br Med J* 2002;324:669-71.
27. Lundberg GD. Changing physician behaviour in ordering diagnostic tests. *JAMA* 1998;280:2036.
28. Davis DA, Taylor-Vaisey A. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of clinical, practice guidelines. *Can Med Assoc J* 1997;157:408-16.
29. Solomon DH, Hashimoto H, Daltroy L, Liang MH. Techniques to improve physicians' use of diagnostic tests. *JAMA* 1998;280(23):2020-7. ■