

**EDSON ZANGIACOMI MARTINEZ**

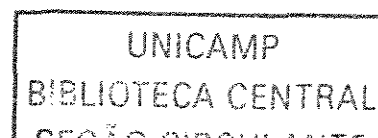
*ESTIMAÇÃO BAYESIANA DAS MEDIDAS DO  
DESEMPENHO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA ,  
CAPTURA HÍBRIDA II E INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO  
ACÉTICO EM DETECTAR LESÕES CERVICAIS PRÉ  
NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS*

200402739

**Tese de Doutorado**

ORIENTADOR: Prof. Dr. Francisco Louzada-Neto  
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Sophie F. Mauricette Derchain

**UNICAMP  
2003**





**EDSON ZANGIACOMI MARTINEZ**

---

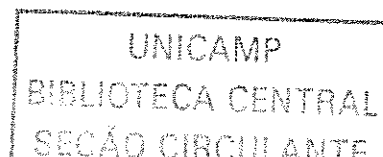
*ESTIMAÇÃO BAYESIANA DAS MEDIDAS DO  
DESEMPENHO DA COLPOCITOLOGIA ONCOLÓGICA ,  
CAPTURA HÍBRIDA II E INSPEÇÃO VISUAL COM ÁCIDO  
ACÉTICO EM DETECTAR LESÕES CERVICAIS PRÉ  
NEOPLÁSICAS E NEOPLÁSICAS*

---

TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À PÓS-  
GRADUAÇÃO DA FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DE  
CAMPINAS PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE  
DOUTOR EM TOCGINECOLOGIA, ÁREA DE  
CIÊNCIAS BIOMÉDICAS.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Francisco Louzada-Neto  
CO-ORIENTADORA: Profa. Dra. Sophie Françoise Mauricette Derchain

**UNICAMP  
2003**



UNIDADE	PC
Nº CHAMADA	T/M/CHAMP
	M366e
V	EX
TOMBO BCI	56973
PROC.	16-P-113/04
C	<input type="checkbox"/>
D	<input checked="" type="checkbox"/>
PREÇO	R\$ 11,00
DATA	
Nº CPD	

CM00192898-6

Bib. id 311570

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA  
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS  
UNICAMP**

M366e

Martinez, Edson Zangiacomi

Estimação Bayesiana das medidas do desempenho da colpocitologia oncológica, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético em detectar lesões cervicais pré neoplásicas e neoplásicas / Edson Zangiacomi Martinez. Campinas, SP : [s.n.], 2003.

Orientadores : Francisco Louzada Neto, Sophie Françoise Mauricette Derchain

Tese ( Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. \*Neoplasias. 2. Colo uterino. 3. Câncer. I. Francisco Louzada Neto. II. Sophie Françoise Mauricette Derchain. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV Título.

**BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO**

**Aluno: EDSON ZANGIACOMI MARTINEZ**

**Orientador: Prof. Dr. FRANCISCO LOUZADA-NETO**

**Co-Orientadora: Profª. Drª. SOPHIE FRANÇOISE MAURICETTE DERCHAIN**

**Membros:**

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade  
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

UNICAMP  
BIBLIOTECA CENTRAL  
SEÇÃO CIRCULANTE



***Este trabalho foi parcialmente financiado por:***

**Comitê Europeu de Pesquisa da  
Comunidade Econômica Européia (CEE)**

**INCO DEV 4-CT-2001-(10013)**

**Coordenadores: Professor K. Syrjänen  
e Professor P. Naud.**

**Os kits para Captura Híbrida II foram  
doados pelo Professor Attila Lörincz**

**Fundação de Amparo à Pesquisa  
do Estado de São Paulo (FAPESP)**

**processo número 02/05295-4**

**e número 02/02091-9**





**Este trabalho é parte de uma linha de pesquisa prospectiva que visa avaliar a**  
**“Melhoria da Qualidade dos Programas de Controle do Câncer do Colo do**  
**Útero na América Latina, Comparando entre a Citologia Oncológica,**  
**Inspeção Visual, Cervicografia e Teste para Detecção do Papilomavírus**  
**Humano (HPV) como Otimizador de Rastreamento no Brasil e Argentina”**

**(INCO DEV ICA 4-CT-2001-10013)**



*"Sensitivity and specificity measure the efficacy of a screening (or diagnostic) test and the positive and negative predictive values measure its accuracy. Sensitivity and specificity of the screening tests could not be calculated directly as the reference test (colposcopy with or without biopsy) was not applied to all women who were negative on screening. Estimated sensitivity and specificity may be biased ("verification bias") if all study participants are not subjected to the reference test to determine their true disease status."*

RENGASWAMY SANKARANARAYANAN (1999).

(estas frases motivaram o presente estudo)



# *Siglas e Abreviaturas*

AIS	adenocarcinoma <i>in situ</i>
AGUS	<i>atypical glandular cells of undetermined significance</i> atipia de células glandulares de significado indeterminado
ASCUS	<i>atypical squamous cells of undetermined significance</i> atipia de células escamosas de significado indeterminado
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CH II	captura híbrida II
CIS	carcinoma <i>in situ</i>
CO	colpocitologia oncológica
DNA	<i>deoxyribonucleic acid</i> , ácido desoxirribonucléico
dp	desvio padrão
E	especificidade
HPV	<i>human papillomavirus</i> , vírus do papiloma humano
HSIL	<i>high-grade squamous intraepithelial lesion</i> lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
IC 95%	intervalo de confiança 95%
ICr 95%	intervalo de credibilidade 95%
IVA	inspeção visual com ácido acético

LSIL	<i>low-grade squamous intraepithelial lesion</i> lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
MCMC	<i>Markov chain Monte Carlo</i>
NIC	neoplasia intra-epitelial cervical
NR	não realizado(a)
<i>P</i>	prevalência
pg/ml	picogramas por mililitro
RLU	<i>relative light unit</i>
<i>RV</i>	razão de verossimilhanças
<i>S</i>	sensibilidade
SIL	<i>squamous intraepithelial lesion</i> lesão intra-epitelial escamosa
TDV	tendenciosidade devida à verificação (do original em inglês <i>verification bias</i> ou <i>work-up bias</i> )
TSD	Terminologia Sistema de Bethesda
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
<i>VPN</i>	valor preditivo negativo
<i>VPP</i>	valor preditivo positivo

# *Resumo*

O objetivo deste estudo foi obter estimativas Bayesianas das medidas do desempenho da colpocitologia oncológica (CO), captura híbrida II (CH II) e inspeção visual com ácido acético (IVA) em detectar isoladamente lesões cervicais pré neoplásicas, desconsiderando a existência de um teste de referência (padrão ouro). Participaram do estudo 1.195 mulheres atendidas no Centro de Saúde Santa Bárbara, Campinas, e 221 mulheres atendidas no CAISM (Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher) em 2002. As estimativas Bayesianas das sensibilidades da CO, IVA e CH II foram, respectivamente, 53,6%, 52,9% e 90,3%, enquanto as especificidades foram estimadas em, respectivamente, 97,0%, 93,0% e 88,7%. O método Bayesiano estimou a prevalência de lesões precursoras do câncer cervical em 6,4%. Como uma alternativa de análise, estas mesmas medidas foram estimadas por um método clássico, por máxima verossimilhança. O método clássico estimou as sensibilidades da CO, IVA e CH II em, respectivamente, 43,3%, 31,5% e 89,0 %, e as especificidades em, respectivamente, 97,4%, 94,9% e 90,9%. A prevalência de lesões precursoras do câncer cervical foi estimada em 9%, pelo método clássico. Uma extensão do modelo Bayesiano empregado neste trabalho foi proposta, prevendo a inclusão de covariáveis. Este novo modelo mostrou-se uma eficiente alternativa para a obtenção de medidas de desempenho quando um padrão ouro não é disponível. O modelo incluiu as covariáveis idade e gravidez, mostrando evidências de que a prevalência de lesões estaria associada à idade. O modelo mostrou também evidências de que a sensibilidade e a especificidade da IVA são menores para as mulheres mais jovens.

# *Summary*

The objective of the study was to estimate Bayesian measures of the performance of Pap smear, Hybrid Capture II (HC II) and visual inspection with acetic acid (VIA) in detecting neoplastic and pre-neoplastic cervical lesions, without gold standards. Participants for the study were selected from 1,416 women who visited two different basic Public Health Units in the city of Campinas, Brazil. Considering the Bayesian method, the sensitivity and specificity for cytologic examination were 53.6% and 97.0%, respectively; for IVA were 52.9% and 93.0%, respectively; and for CH II were 90.3% and 88.7%, respectively. The prevalence of cervical lesions was estimated to be 6.4%. As an alternative, these measures were estimated by a frequentist method using maximum likelihood estimators. Considering the frequentist method, the sensitivity and specificity for cytologic examination were 43.3% and 97.4%, respectively; for IVA were 31.5% and 94.9%, respectively; and for CH II were 89.0% and 90.9%, respectively. The frequentist estimate of cervical lesions prevalence was 9.0%. In this study we develop a Bayesian approach for estimating the prevalence of cervical lesions and the sensitivity and specificity for the diagnostic tests in the presence of covariates, but without a gold standard. We use a Metropolis-Hastings algorithm to get the posterior summaries of interest. Considering these new approach, it is not evident an effect of pregnancy on the prevalence of cervical lesions and neither on the sensitivity and specificity for cytologic examination, VIA and CH II, but it is evident that the sensitivity and the specificity for IVA in older women was higher than that in young women. It also evident that the prevalence of cervical lesions in older women was lower than that in young women.



# *Sumário*

Siglas e Abreviaturas

Resumo

Summary

<b>1.INTRODUÇÃO .....</b>	<b>21</b>
<b>1.1. Medidas do desempenho de testes diagnósticos .....</b>	<b>22</b>
<b>1.2. A citologia cervical .....</b>	<b>26</b>
<b>1.3. O desempenho da citologia cervical .....</b>	<b>29</b>
<b>1.4. A inspeção visual da cérvix do útero com ácido acético .....</b>	<b>32</b>
<b>1.5. O desempenho da inspeção visual com ácido acético.....</b>	<b>33</b>
<b>1.6. A captura híbrida II .....</b>	<b>37</b>
<b>1.7. O desempenho da captura híbrida II .....</b>	<b>38</b>
<b>1.8. A necessidade de novos estudos.....</b>	<b>43</b>
<b>2.OBJETIVO.....</b>	<b>45</b>
<b>3.SUJEITOS E MÉTODOS .....</b>	<b>46</b>
<b>3.1. Desenho do estudo .....</b>	<b>46</b>
<b>3.2. Seleção de sujeitos .....</b>	<b>46</b>
<b>3.3. Critérios de inclusão .....</b>	<b>46</b>
<b>3.4. Critérios de exclusão .....</b>	<b>47</b>
<b>3.5. Aspectos éticos .....</b>	<b>47</b>
<b>3.6. Coleta de dados .....</b>	<b>48</b>
<b>3.7. Procedimentos realizados .....</b>	<b>49</b>
<b>3.8. Métodos e conceitos .....</b>	<b>50</b>
3.8.1. Citologia oncológica convencional .....	50
3.8.2. Captura híbrida II.....	51
3.8.3. Inspeção visual com ácido acético .....	52

<b>3.9. Variáveis.....</b>	<b>53</b>
3.9.1. Variáveis descritivas .....	53
3.9.2. Variáveis de controle .....	54
3.9.3. Testes diagnósticos .....	54
<b>3.10. Processamento e análise dos dados .....</b>	<b>56</b>
3.10.1 Estimando $S$ , $E$ e $P$ pelo método Bayesiano.....	56
3.10.2. A informação <i>a priori</i> .....	67
3.10.3. Associação de testes diagnósticos.....	72
3.10.4. O modelo com uma covariável: uma nova proposta.....	74
3.10.5. O modelo com mais de uma covariável .....	80
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>82</b>
4.1. Descrição da amostra.....	82
4.2. Desempenho dos testes, não os considerando simultaneamente .....	89
4.3. Desempenho dos testes, considerando-os simultaneamente .....	95
4.4. Desempenho das associações entre os testes diagnósticos .....	103
4.5. Sensibilidade do método à distribuição <i>a priori</i> de $P$ .....	105
4.6. Uma comparação com uma abordagem não Bayesiana.....	106
4.7. Desempenho dos testes, considerando covariáveis .....	110
<b>5. DISCUSSÃO .....</b>	<b>124</b>
<b>6. CONCLUSÕES .....</b>	<b>129</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>132</b>
<b>8. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES .....</b>	<b>147</b>
<b>ANEXO 1 .....</b>	<b>148</b>
Estatística Bayesiana .....	148
<b>ANEXO 2.....</b>	<b>157</b>
Termo de consentimento .....	157

<b>ANEXO 3 .....</b>	<b>161</b>
<b>Check list .....</b>	<b>161</b>
<b>ANEXO 4 .....</b>	<b>163</b>
<b>Questionário .....</b>	<b>163</b>



# *1. Introdução*

O objetivo primário de um rastreamento é fornecer uma forma segura e, preferencialmente, de baixo custo, de distinguir em uma população as pessoas com maior probabilidade de portar uma doença. Um objetivo subsequente é buscar encaminhar as pessoas com a suspeita da doença para um tratamento, buscando assim, reduzir a sua conseqüente mortalidade. O câncer do colo do útero evolui a partir de lesões pré-neoplásicas que podem ser diagnosticadas e tratadas por métodos simples e acessíveis. O diagnóstico destas lesões precursoras em programas de rastreamento objetiva reduzir a incidência desta doença, desde que a paciente seja tratada a tempo.

A citologia cervical (teste de Papanicolaou) é utilizada desde 1940 em programas de rastreamento do câncer do colo do útero e suas lesões precursoras (NUOVO et al., 2001), enquanto testes mais recentes como a inspeção visual do colo, a cervicografia, a colposcopia e os testes para HPV, como a PCR (reação de polimerização em cadeia) e a captura híbrida, têm sido propostos como alternativas. O desempenho, os custos, e a viabilidade de cada método necessitam ser bem explorados para possibilitar o planejamento de ações em saúde pública que permitam o rastreamento efetivo da doença.

## 1.1. Medidas do desempenho de testes diagnósticos

Os programas de rastreamento usam um teste ou uma combinação de testes para o diagnóstico da doença, cujo desempenho está ligado à acessibilidade, ao custo, ao tempo em que um resultado é fornecido, e às medidas de sensibilidade ( $S$ ) e especificidade ( $E$ ). A  $S$  é definida como a probabilidade do teste fornecer um resultado positivo, dado que o indivíduo é realmente portador da doença, e a  $E$  é definida como a probabilidade do teste fornecer um resultado negativo, dado que o indivíduo não é portador da doença. Desta forma, a  $S$  e a  $E$  são estimadas pela confrontação dos resultados do teste diagnóstico com resultados verdadeiros, em uma amostra selecionada de indivíduos. Estes resultados verdadeiros são fornecidos por um teste de referência denominado genericamente de padrão ouro, um procedimento baseado em, por exemplo, uma cirurgia, uma autópsia, ou uma avaliação clínica detalhada. A Tabela 1.1 representa a comparação do teste sob investigação e do padrão ouro, apresentando os quatro possíveis resultados: verdadeiros positivos ( $VP$ ), falsos positivos ( $FP$ ), falsos negativos ( $FN$ ) e verdadeiros negativos ( $VN$ ). A  $S$  é dada por  $VP / (VP+FN)$  e a  $E$  é dada por  $VN / (FP+VN)$ .

**TABELA 1.1** – Representação geral de um teste diagnóstico perante o padrão ouro

resultado do teste sob investigação	padrão ouro	
	positivos (doentes)	negativos (não doentes)
positivo	verdadeiros positivos ( $VP$ )	falsos positivos ( $FP$ )
negativo	falsos negativos ( $FN$ )	verdadeiros negativos ( $VN$ )
total	total de positivos ( $VP+FN$ )	total de negativos ( $FP+VN$ )

Segundo NANDA e MYERS (2001), muitos estudos sobre novas tecnologias para o rastreamento do câncer do colo do útero enfatizam a *S*, entretanto, uma alta *S* pode implicar em uma baixa *E*. Por sua vez, uma baixa *E*, ou seja, uma alta taxa de falsos positivos, pode levar a repetições de testes, a colposcopias e biópsias desnecessárias, a uma alta ansiedade para a paciente, tempo perdido e inconveniência.

Alguns estudos do desempenho de métodos voltados ao diagnóstico de lesões precursoras do câncer cervical utilizam o resultado da biópsia do colo do útero como padrão ouro. Sendo a biópsia um procedimento invasivo, baseado na retirada e análise de um fragmento do tecido do colo uterino, muitos estudos usam como padrão ouro a associação entre o resultado da biópsia e da colposcopia (visualização do colo uterino com auxílio de um instrumento ótico, o colposcópio). Neste caso, quando o exame colposcópico não sugere alterações, considera-se o padrão ouro como “negativo” e a mulher não é submetida à biópsia. Caso contrário, a biópsia é utilizada para confirmar histologicamente a presença da doença. Entretanto, o resultado do exame colposcópico é sujeito a erros (HOPMAN et al., 1998). Ao revisar 9 estudos do desempenho da colposcopia em detectar alterações cervicais, a revisão sistemática com metanálise de MITCHELL et al. (1998) mostrou que a sua *S* varia de 0,87 a 0,99 (com média em 0,96) e a sua *E* varia de 0,23 a 0,87 (com média em 0,45). Sendo a *E* da colposcopia baixa, infere-se que quando é usada a associação entre o resultado da biópsia e da colposcopia como padrão ouro, muitas alterações cervicais são erroneamente classificadas como “negativas”. Apesar desta limitação, a associação entre biópsia e colposcopia é amplamente usada como padrão ouro nos estudos do desempenho de métodos para o rastreamento de lesões cervicais, pelas questões éticas citadas.

Em muitas situações necessita-se conhecer a probabilidade de um indivíduo ter ou não a doença, dado o resultado do teste. A  $S$  e a  $E$  não fornecem esta informação, que é fornecida pelas estimativas dos valores preditivos (MARTINEZ et al., 2002, ALTMAN e BLAND, 1994). O valor preditivo positivo ( $VPP$ ) é a proporção de indivíduos corretamente diagnosticados, dentre aqueles com resultado positivo ao teste diagnóstico, enquanto o valor preditivo negativo ( $VPN$ ) é a proporção de indivíduos corretamente diagnosticados, dentre aqueles com resultado negativo ao teste. Expressões para  $VPP$  e  $VPN$ , calculadas a partir de estimativas de  $S$  e  $E$  e do conhecimento da prevalência ( $P$ ) da doença na população na qual será utilizado o método diagnóstico são dadas por

$$VPP = \frac{S P}{S P + (1 - E) (1 - P)}$$

e

$$VPN = \frac{E (1 - P)}{E (1 - P) + (1 - S) P}$$

Estas equações são aplicações do teorema de Bayes, uma ferramenta da teoria da probabilidade que trata do cálculo de probabilidades condicionais, e são úteis para a obtenção de estimativas de  $VPP$  e  $VPN$  em populações com diferentes prevalências de positivos, uma vez conhecidas a  $S$  e a  $E$ .

Os estudos que objetivam a estimação da  $S$  e da  $E$  são sujeitos a uma série de tendenciosidades (BEGG, 1987). Segundo BEGG (1991), as mais importantes são associadas ao padrão ouro, podendo ser classificadas em duas categorias: as resultantes do uso de um padrão ouro que não classifica com absoluta precisão doentes e não doentes (HUI e WALTER, 1980; QU e HADGU, 1998) e as resultantes da situação em que uma parcela dos sujeitos submetidos ao teste sob investigação não é submetida ao



padrão ouro. No estudo do desempenho de métodos para o diagnóstico do câncer cervical e de suas lesões precursoras, esta segunda categoria é a mais relevante. Sendo o padrão ouro usual a biópsia (McCRORY et al., 1999), geralmente são verificadas por este teste de referência somente as mulheres com alguma evidência da doença. Esta evidência é freqüentemente gerada pelo resultado do exame citológico e/ou da colposcopia. Conseqüentemente, a prevalência de “positivos” tende a ser maior dentre as mulheres verificadas, fazendo com que a *S* apresente uma tendência a ser superestimada e a *E* a ser subestimada. Este efeito é chamado de tendenciosidade devida à verificação (TDV).

BEGG e GREENES (1983) propuseram um método para estimar a *S* e a *E* quando o estudo é sujeito à TDV, utilizado por SCHNEIDER et al. (2000) no estudo do desempenho da citologia, da colposcopia, e do teste de HPV de alto risco em detectar lesão de alto grau (NIC 2 ou 3) ou câncer invasor. Para inferir o estado dos sujeitos não verificados – doente ou não doente – o método de Begg e Greenes pressupõe que a verificação independe da doença. Mesmo que este pressuposto pareça inverossímil, este método vem sendo o mais utilizado quando o pesquisador depara-se com a TDV. Um outro método foi proposto por ZHOU (1993), que estima *S* e *E* sem a necessidade deste pressuposto. O método de Zhou introduz em seus cálculos constantes que informam o quanto é mais verossímil um sujeito ser verificado quando portador da doença do que quando não portador da doença, nas situações em que o teste produziu um resultado positivo ou negativo.

Quando o padrão ouro é ausente, HUI e WALTER (1980) propuseram o uso de estimadores de máxima-verossimilhança para a *S*, *E* e para a prevalência da doença em questão. Esta proposta é aplicável em situações onde duas amostras de indivíduos,

provenientes de populações independentes, são submetidas a dois ou mais testes simultaneamente. Em algumas situações específicas, o método produz equações explícitas para os estimadores de  $S$ ,  $E$  e  $P$ . Em outras situações, exige-se o uso de métodos iterativos, como o método de Newton-Raphson ou o algoritmo E-M (*expectation-maximization*). Uma alternativa Bayesiana ao método de Hui-Walter foi proposta por JOSEPH et al. (1995), que estima as densidades de  $S$ ,  $E$  e  $P$  via amostradores de Gibbs (os métodos Bayesianos são discutidos por FREDMAN, 1996; SPIEGELHALTER et al., 1999; e no Anexo 1). Uma extensão desta proposta foi apresentada posteriormente por JOSEPH e GYORKOS (1996), e permite a estimação da razão de verossimilhanças ( $RV$ ) associadas aos testes em estudo sem um padrão ouro. Na Medicina Veterinária, o uso de amostradores de Gibbs para a obtenção de estimativas do desempenho de métodos diagnósticos quando um padrão ouro é ausente vem tornando-se freqüente (ENØE et al., 2000; VALLE et al., 2001, ENØE et al., 2001). Já na Medicina, DEMISSIE et al. (1998) utilizaram amostradores de Gibbs para estimar a prevalência da asma em crianças, bem como a  $S$ , a  $E$  e os valores preditivos de um questionário e de um teste representado por um exercício físico usados para diagnosticar esta moléstia.

## **1.2. A citologia cervical**

O teste de Papanicolaou envolve a coleta, a preparação e o exame de células cervicais esfoliadas (FAHEY et al., 1995). O material coletado é afixado em lâmina de vidro, corado e examinado ao microscópio. É um teste rápido, não invasivo e relativamente barato. Baseado neste exame, alguns sistemas foram propostos para classificar as lesões precursoras do câncer cervical de acordo com algumas características específicas, sendo que as equivalências entre as terminologias de cada sistema são descritas no Quadro 1.1. Lesão intra-epitelial escamosa (SIL) e neoplasia

intra-epitelial cervical (NIC) são nomenclaturas usadas para abranger toda alteração intra-epitelial da cérvix uterina (SOLER, 2000). O termo SIL é usado desde 1988 e pertence à Terminologia Sistema de Bethesda (TSB), sendo que tais lesões são divididas em dois graus - lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) e de alto grau (HSIL), dependendo da extensão da aneuploidia nuclear, de alterações mitóticas, e da perda da maturação normal do epitélio. A LSIL (ou NIC 1) indica que mais de dois terços do epitélio possui diferenciação citoplasmática normal, mas pode mostrar algumas anormalidades no núcleo das células. As LSIL são assim chamadas pelo seu baixo potencial de evolução para lesões mais graves ou mesmo para o câncer do colo uterino.

**Quadro 1.1** – Mapa dos sistemas de classificação para as lesões precursoras do câncer cervical

sistema de classificação	dentro do limite da normalidade	alterações celulares benignas	alterações epiteliais					
Bethesda (1993)	normal	infecção	ASCUS	lesão intra-epitelial escamosa (SIL)				carcinoma invasivo
				baixo grau (LSIL)	alto grau (HSIL)			
Richart			condi- loma	neoplasia intra-epitelial cervical (NIC)				
				grau 1	grau 2	grau 3		
Reagan (OMS)		atipia	displasia leve	displasia moderada	displasia severa	carcinoma in situ		
Papanicolaou	I	II	III			IV		V

Adaptado de Nanda et al. (2000)

As HSIL (equivalentes a NIC 2, 3 e ao carcinoma *in situ*) são chamadas de "alto grau" por se tratarem de potenciais precursoras do câncer cérvico-uterino. Quando não tratadas, possuem maior probabilidade de evoluir para o câncer. A HSIL apresenta as mesmas alterações que a LSIL, mas envolve os dois terços inferiores do epitélio, podendo

se estender a toda a espessura epitelial (SOLER, 2000). A probabilidade de evolução de uma HSIL para o câncer é condicionada a alguns fatores, como o tabagismo, e o estado imunológico da paciente. Esta evolução é também associada ao vírus HPV (SCHIFFMAN et al., 1993). O HPV apresenta-se sob vários tipos, alguns com maior poder de causar transformações na carga genética do colo uterino, o que, por sua vez, leva a uma transformação maligna. O HPV, incorporando-se ao genoma celular, inibe os genes responsáveis pela supressão de crescimento tumoral, fazendo com que estas células cresçam irregularmente. Sendo o HPV adquirido sexualmente na grande maioria das vezes, pode-se inferir que um maior número de parceiros sexuais e primeira relação sexual em idade precoce são fatores de risco indiretos para o câncer cervical.

O termo ASCUS (células escamosas atípicas de significado indeterminado) refere-se a anormalidades presentes em células epiteliais escamosas, mais severas que modificações inflamatórias, mas insuficientes para um diagnóstico definitivo de lesão intra-epitelial escamosa. Na revisão de 2001 da TSB, o termo ASCUS foi substituído por uma nova categoria denominada “células escamosas atípicas (ASC)”, subdividida em ASC-US e ASC-H (SOLOMON et al., 2002). ASC-US (células escamosas atípicas de significado indeterminado) são alterações citológicas sugestivas de uma lesão intra-epitelial escamosa, mas sem critérios suficientes para uma interpretação definitiva. ASC-H (células escamosas atípicas, não se pode excluir HSIL) são alterações citológicas que são sugestivas de HSIL, mas também sem critérios suficientes para interpretação definitiva.

Apesar de ser um teste relativamente simples, a citologia cervical traz algumas desvantagens quando utilizada em programas de rastreamento. São necessários numerosos passos para produzir uma lâmina adequada, analisar o material e informar a

mulher qual foi o resultado do teste (McINTOSH et al., 2000). Se algum destes passos apresentar falhas ou for demasiadamente oneroso, o rastreamento é comprometido.

### **1.3. O desempenho da citologia cervical**

McCRORY et al. (1999) conduziram uma revisão sistemática com metanálise objetivando descrever o desempenho diagnóstico do exame convencional de Papanicolaou. Utilizando algumas palavras-chave específicas, foi encontrado um total de 939 citações em uma busca sistematizada feita em seis bases eletrônicas de dados tidas como as mais utilizadas: MEDLINE, CancerLit, HealthSTAR, CINAHL, EMBASE e EconLit. Um primeiro passo eliminou 60% destas citações, por não fornecer resultados satisfatórios sobre o rastreamento do câncer cervical (ou suas lesões precursoras) pela colpocitologia ou por não comparar os resultados do exame com um padrão ouro. Em um segundo passo, 31% das citações restantes foram excluídas, por utilizar um padrão ouro que não era a histologia ou a colposcopia, por considerar o exame e o padrão ouro realizados em tempos demasiadamente distintos (por exemplo, por mais de três meses), ou por não apresentar corretamente a *S* e a *E*.

Os 84 estudos que atenderam aos critérios de inclusão estabelecidos para a meta-análise utilizaram tamanhos amostrais entre 14 e 22.412 exames, com uma mediana de 194. As *S* e as *E* estimadas nestes estudos variaram de 0,06 a 0,99, ou seja, cobrindo praticamente todo o intervalo dos possíveis valores (de 0 a 1) para estas medidas. Nota-se que a prevalência de “positivos” variou de 2% a 98%, sugerindo que em muitos destes estudos estas medidas de desempenho sofrem o efeito da TDV.

Alguns estudos consideraram como “positivo” o resultado da citologia quando esta indicava ASCUS ou um resultado mais grave. Outros consideraram “positivo” LSIL ou um resultado mais grave, ou HSIL ou um resultado mais grave. O padrão ouro, em alguns estudos, foi considerado “positivo” quando a biópsia indicou NIC 1 ou mais grave. Em outros estudos, foi considerado “positivo” quando a biópsia indicou NIC 2 ou mais grave. Desta forma, os resultados dos estudos revisados apresentaram quatro diferentes combinações de resultados citologia/biópsia: ASCUS/NIC 1, LSIL/NIC 1, LSIL/NIC 2-3, e HSIL/NIC 2-3. A notação ASCUS/NIC 1, por exemplo, indica que a citologia foi considerada “positiva” quando indicou ASCUS ou um resultado mais grave e a biópsia foi considerada “positiva” quando indicou NIC 1 ou um resultado mais grave.

Dentre os estudos revisados por McCrory et al. (1999) com a combinação ASCUS/NIC 1, apenas três consideraram amostras onde todas (ou pelo menos uma “sub-amostra” aleatória) as pacientes submetidas a um rastreamento pelo exame Papanicolaou foram verificadas por um padrão ouro. Nestes estudos, a *S* variou de 0,29 a 0,56, a *E* variou de 0,97 a 1,00, e a prevalência variou de 10% a 19%. Da meta-análise, a *S* combinada foi de 0,51 (IC95%: 0,37 ; 0,66) e a *E* combinada foi de 0,98 (IC95%: 0,97 ; 0,99).

A metanálise de McCrory et al. (1999) serviu de base para uma revisão de 94 estudos sobre o desempenho da citologia convencional (Nanda et al., 2001). Entretanto, a revisão de Nanda et al. (2001) não fornece novas informações sobre estudos com a combinação ASCUS/NIC 1.

Fahey et al. (1995) revisaram 62 estudos que compararam a citologia com o resultado da biópsia, sendo que em 29 destes, a citologia foi utilizada com a finalidade de

rastreamento, e nos outros 33 estudos, foi usada no seguimento de pacientes com anormalidades previamente detectadas. Destes 33 estudos, FAHEY et al. (1995) relataram que 10 estavam livres da TDV, onde a *S* média é 0,57 (IC 95%: 0,40 ; 0,74) e a *E* média é 0,63 (IC 95%: 0,49 ; 0,77). Entretanto, a prevalência de alterações histológicas para estes 33 estudos foi relativamente alta (de 17,8% a 90,7%, em média 57,0%), o que pode explicar uma *E* média menor que a encontrada na meta-análise de McCrory et al. (1999). FAHEY et al. (1995) não apresentaram médias de *S* e *E* para os outros 29 estudos, onde as pacientes não possuíam um resultado prévio de alteração citológica, embora a prevalência de alterações histológicas para estes estudos também seja alta, com média de 50,9% e amplitude de 4,0% a 88,9%, o que sugere que muitos estejam sujeitos à TDV.

SALMERÓN et al. (2003) apresentaram recentemente resultados similares aos encontrados por McCrory et al. (1999), em um estudo que comparou o desempenho da Captura Híbrida II (com autocoleta e com coleta realizada por um médico) e da citologia cervical em um rastreamento realizado no México. Considerando a combinação de resultados ASCUS/NIC 2, SALMERÓN et al. (2003) estimaram a *S* da citologia em 59,4% (IC 95%: 49,2 ; 68,9) e a *E* em 98,3% (IC 95%: 98,0 ; 98,6). Embora a combinação ASCUS/NIC1 não tenha sido utilizada pelos autores, os dados apresentados no estudo permitem calcular a *S* e a *E* referentes a esta combinação em 51,7% e 98,5%, respectivamente. O padrão ouro consistiu em uma associação entre os resultados da colposcopia e da biópsia, sendo que 6585 mulheres de uma amostra de 7732 não foram verificadas sequer pela colposcopia por apresentar resultados negativos nos três métodos diagnósticos estudados, mas foram consideradas negativas para os cálculos da *S* e da *E*.

Em um outro estudo recente (CRONJÉ et al., 2003), 1093 mulheres sul-africanas com idade entre 21 e 65 anos foram submetidas simultaneamente ao exame citológico, à cervicografia e à inspeção visual com e sem magnificação. De acordo com o resultado citologia/biópsia LSIL/NIC 2, estimou-se que a citologia cervical possui *S* igual a 53,3% e *E* igual a 94,6%. A prevalência de NIC 1, segundo a biópsia, foi de 26,7%, de NIC 2, 4,6%, de NIC 3, 2,8%, e câncer, 0,8%. Mesmo utilizando uma combinação de resultados citologia/biópsia diferente, a *S* e a *E* estimadas neste estudo são semelhantes às obtidas na meta-análise de McCrory et al. (1999). O estudo de CRONJÉ et al. (2003) é importante por apresentar resultados livres da TDV, já que todas as mulheres foram submetidas a um exame histológico que definiu o padrão ouro, embora os autores admitam que o uso de uma amostra de mulheres atendidas em um serviço de saúde comprometa a projeção das estimativas de *S* e *E* a uma população em geral.

Segundo NANDA et al. (2000), muitos estudos do desempenho da citologia convencional são tendenciosos. Alguns utilizam pacientes que foram selecionadas por já apresentarem alterações citológicas, e em muitos destes estudos, o exame histológico ou a colposcopia é comparado com o resultado citológico original. Como não existem resultados negativos, a *E* não pode ser estimada.

#### **1.4. A inspeção visual da cérvix do útero com ácido acético**

A inspeção visual da cérvix do útero foi proposta para a detecção precoce do câncer cervical em países em desenvolvimento, como uma alternativa ao rastreamento com o exame de Papanicolaou (WESLEY et al., 1997). Após uma aplicação de ácido acético no colo do útero, este é iluminado com uma lâmpada elétrica e examinado a olho nu. O ácido acético é absorvido pelas células alteradas, tornando seus citoplasmas



turvos. Ao olho humano, esta reação produz áreas esbranquiçadas no colo, sendo que as células escamosas e glandulares não reagem desta forma (McINTOSH et al., 2000). Esta aparência visual do colo pode ser classificada conforme as categorias normal, atípica, anormal e sugestiva de câncer cervical (UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO CERVICAL CANCER PROJECT, 1999), ou normal, de baixo grau, alto grau e sugestiva de câncer cervical (BELINSON et al., 2001a). A acessibilidade do teste, a dispensa de instrumentos avançados e o seu relativo baixo custo são algumas vantagens da inspeção visual com ácido acético, principalmente quando utilizada em regiões menos desenvolvidas. Além disso, o seu resultado é instantâneo, o que pode levar a paciente a ser encaminhada a um tratamento imediatamente após ser submetida ao teste. A principal desvantagem da inspeção visual é a sua subjetividade. Conforme WESLEY et al. (1997), ainda que existam critérios que definem um achado visual anormal, a possibilidade de uma decisão subjetiva pelo examinador não pode ser desconsiderada. WESLEY et al. (1997) advertem ainda que, mesmo após um rigoroso treinamento, a validade da inspeção visual como um teste de rastreamento pode sofrer consideráveis flutuações.

### **1.5. O desempenho da inspeção visual com ácido acético**

GAFFIKIN et al. (2003) apresentaram uma revisão sistemática sobre o desempenho da inspeção visual com ácido acético, a partir de 500 estudos publicados entre 1982 e 2002 e indexados na base eletrônica de dados PubMed. Dezesesseis estudos atenderam aos critérios de inclusão: apresentavam análise de dados originais, e não uma revisão de outros estudos, e consideravam a inspeção visual com ácido acético sem o auxílio de magnificação. Dentre estes estudos, sete apresentavam medidas de *S* e de *E*, onde a *S* variou de 66% a 96%, e a *E* variou de 64% a 98%. GAFFIKIN et al. (2003) advertiram que estes estudos foram delineados e analisados sob diferentes aspectos

metodológicos, não havendo uma uniformidade quanto à definição de positivos e existindo a possibilidade de viéses.

Dentre os trabalhos revisados por GAFFIKIN et al. (2003) encontra-se o estudo de BELINSON et al. (2001a), onde uma amostra de 1997 mulheres com idade entre 35 e 45 anos, que participaram de um rastreamento na zona rural da província de Shanxi, China, foram submetidas a colposcopia e a pelo menos cinco biópsias cervicais. Desta forma, o estudo não foi sujeito à TDV. A aparência visual do colo do útero foi considerada normal em 72% das mulheres, como de baixo grau em 26%, de alto grau em 1% e sugestiva de câncer em 0,3%. Sendo o resultado da IVA considerado “positivo” quando a aparência visual foi considerada de baixo grau ou mais grave, a *S* para NIC 1 ou mais grave foi de 55% (IC 95%: 47 ; 62%) e a *E* de 76% (IC 95%: 73 ; 78%). Outros resultados do estudo de BELINSON et al. (2001a) encontram-se no Quadro 1.2, onde se verifica que a *S* é maior para NIC 2 ou mais grave e para NIC 3 ou mais grave (respectivamente 71% e 79%).

Em um outro estudo revisado por GAFFIKIN et al. (2003), 10934 mulheres com idades entre 25 e 55 anos, não gestantes e sem história prévia de câncer cervical ou histerectomia, foram convidadas para participar de um programa educativo em 15 clínicas que atendem ao setor primário de saúde no Zimbabwe (UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO CERVICAL CANCER PROJECT, 1999). Na primeira fase do estudo, a colposcopia era realizada se a VIA produzisse um resultado positivo ou se a mulher era escolhida por amostragem. Na segunda fase do estudo, 2147 mulheres sexualmente ativas foram testadas pela IVA e submetidas a colposcopia e, quando indicado, a biópsia. O resultado conjunto entre a colposcopia e a biópsia foi considerado o padrão ouro, e o resultado da IVA foi considerado “negativo” quando normal ou atípico, e “positivo” quando anormal ou sugestivo de câncer. A *S* para LSIL foi estimada em 64% (IC

95%: 59 ; 68%) e a *E* em 67% (IC 95%: 65 ; 70%), e a *S* para HSIL foi estimada em 77% (IC 95%: 70 ; 82%) e a *E* em 64% (IC 95%: 62 ; 66%) (Quadro 1.2).

**Quadro 1.2 – Resultados de alguns estudos do desempenho da IVA em diagnosticar NIC**

estudo	sujeitos	resultados
BELINSON et al, (2001a)	1997 mulheres com idade entre 35 e 45 anos que participaram de um rastreamento na zona rural da província de Shanxi, China	segundo a biópsia: $P(\text{NIC 1}) = 127/1997 = 6,36\%$ $P(\text{NIC 2}) = 43/1997 = 2,15\%$ $P(\text{NIC 3}) = 31/1997 = 1,55\%$ $P(\text{inv}) = 12/1997 = 0,60\%$ $P(\text{alguma alteração}) = 213/1997 = 10,66\%$  <div style="text-align: right;">IC 95%</div> $S(\text{baixo grau/NIC 1}) = 55\%$ (47% ; 62%) $E(\text{baixo grau/NIC 1}) = 76\%$ (73% ; 78%)  $S(\text{baixo grau/NIC 2}) = 71\%$ (60% ; 80%) $E(\text{baixo grau/NIC 2}) = 74\%$ (72% ; 76%)  $S(\text{baixo grau/NIC 3}) = 79\%$ (64% ; 90%) $E(\text{baixo grau/NIC 3}) = 74\%$ (71% ; 75%)  $S(\text{baixo grau/inv}) = 67\%$ (35% ; 90%) $E(\text{baixo grau/inv}) = 73\%$ (70% ; 75%)
Universidade do Zimbabwe / JHPIEGO (1999)	2147 mulheres sexualmente ativas foram testadas pela VIA e submetidas a colposcopia e, quando indicado, a biópsia	na fase II, segundo a biópsia: $P(\text{alguma alteração}) = 207/2147 = 9,64\%$  <div style="text-align: right;">IC 95%</div> $S(\text{anormal/LSIL}) = 64\%$ (59% ; 68%) $E(\text{anormal /LSIL}) = 67\%$ (65% ; 70%)  $S(\text{anormal /HSIL}) = 77\%$ (70% ; 82%) $E(\text{anormal /HSIL}) = 64\%$ (62% ; 66%)

Notação:  $P(\text{NIC 1})$  = prevalência de NIC 1 (por exemplo);  
 $S(\text{baixo grau/NIC 1})$  = sensibilidade da IVA para NIC 1 ou mais grave, quando o resultado da IVA foi considerado “positivo” se a aparência visual foi considerada de baixo grau ou mais grave (por exemplo).

Usando esta mesma amostra de mulheres residentes no Zimbabwe, BLUMENTHAL et al. (2001) sugeriram que a IVA apresenta maior *S* que a citologia (77% e 44%, respectivamente), mas menor *E* (64% e 91%, respectivamente). Nesta comparação, foi usada a combinação HSIL/NIC 2-3 para estimar as medidas de desempenho da citologia. Segundo BLUMENTHAL et al. (2001), o número relativamente alto de falsos positivos gerados pela IVA pode ser reduzido se utilizados os dois testes em associação.

O Quadro 1.2 sintetiza os resultados dos estudos de BELINSON et al. (2001a) e da Universidade do Zimbabwe (UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO CERVICAL CANCER PROJECT, 1999). Nota-se que as estimativas de *S* e de *E* mostradas neste Quadro não se encontram necessariamente dentro dos intervalos apresentados por GAFFIKIN et al. (2003) (*S* variando de 66% a 96% e *E* de 64% a 98%) por causa de diferentes combinações de resultados do teste e do padrão ouro.

O estudo de CRONJÉ et al. (2003), que envolveu 1093 mulheres sul-africanas, estimou a *S* e a *E* da inspeção visual em 78,9% e 48,9%, respectivamente. Este estudo classifica como positivo um resultado da IVA onde o colo apresenta lesões esbranquiçadas ou sugestão de câncer, sendo positivos 46,7% dos casos. Sendo considerado positivo um resultado da biópsia igual a NIC 2 ou mais grave, a *S* estimada por CRONJÉ et al. (2003) é maior que a estimada nos estudos citados no Quadro 1.2, enquanto a respectiva *E* é menor. Provavelmente a alta prevalência de lesões encontrada na amostra do estudo de CRONJÉ et al. (2003) explique estas diferenças. A prevalência de NIC 1 era de 26,7%, e a de NIC 2, 4,6%, maiores que as encontradas por BELINSON et al. (2001a) (ver Quadro 1.2).

Outros estudos foram conduzidos com o objetivo de estimar as medidas do desempenho da IVA em detectar lesões precursoras do câncer cervical (por exemplo, DENNY et al.(2002) e SANKARANARAYANAN et al. (1998 e 1999)). No entanto, como ocorre em muitos estudos sobre o desempenho da citologia cervical, é freqüente a apresentação de resultados tendenciosos.

### **1.6. A captura híbrida II**

Segundo CLAVEL et al. (1998), o DNA do vírus HPV de alto risco oncológico (incluindo os tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 39) é encontrado em mais de 90% dos casos de câncer cervical e em suas lesões precursoras, enquanto que os tipos de baixo risco (incluindo os tipos 6 e 11) são associados quase que exclusivamente com lesões benignas. CLAVEL et al. (1998) citam ainda que a presença do HPV de alto risco é associada a um risco relativo de 8 a 11 para o desenvolvimento de SIL. Estes dados justificam a detecção do DNA-HPV no rastreamento do câncer cervical e de suas lesões precursoras.

A identificação da infecção pelo HPV inclui os métodos biológicos, como as hibridizações moleculares de ácidos nucleicos tipo *southern blot*, a captura híbrida, a hibridização *in situ* e a reação em cadeia de polimerase (PCR). A captura híbrida (CH) utiliza técnicas de biologia molecular para a detecção do DNA viral. O teste tem por princípio a hibridização de sondas específicas de RNA ao DNA-HPV. Os híbridos formados são capturados em uma microplaca por anticorpos anti-DNA/RNA e a reação é amplificada por um conjugado, anticorpo-enzima. Um substrato quimioluminescente é utilizado para revelar a reação que é medida em unidades de luz relativa (RLU). Valores de RLU maiores ou iguais a 1 indicam a presença de DNA-HPV.

Uma segunda geração da captura híbrida, a CH II, permite a detecção de outros quatro tipos virais de alto risco oncológico, os tipos 39, 58, 59 e 68. Assim, a CH II pode detectar 99% dos tipos conhecidos de HPV considerados de alto risco oncogênico para o trato genital inferior.

### **1.7. O desempenho da captura híbrida II**

Os testes de detecção do DNA-HPV foram propostos como um procedimento de triagem de mulheres com anormalidades leves ou *borderlines* constatadas em métodos tradicionais de rastreamento (COX et al., 1995) ou como um suplemento ou possível alternativa a estes métodos (CUZICK et al., 1995; JENKINS, 2001). O Quadro 1.3 mostra uma síntese dos resultados de estudos do desempenho da CH II, quando aplicada a mulheres já submetidas a um outro método de rastreamento. Entretanto, FRANCO e FERENCZY (1999) apontam que muitos estudos falham em apontar um aparente ganho na *S* sempre que um teste complementar é adicionado a um teste convencional, como a citologia cervical. A combinação dos testes pode prevenir uma perda na *E*, mas nem sempre oferece um ganho real na *S*. Segundo FRANCO e FERENCZY (1999), a falácia resulta da forma errônea que os estudos estimam a *S* e a *E* da combinação dos testes. Métodos simples para a estimação da *S* e da *E* quando um teste complementar é adicionado a um teste convencional são fornecidos por estes autores.

LÖRINCZ e RICHART (2003) revisaram dez estudos sobre o desempenho da CH II como um adjunto da citologia cervical em programas de rastreamento. Estes estudos possuíam tamanhos amostrais maiores que os dos estudos apresentados no quadro 1.3, ou seja, entre 1.703 e 20.810 mulheres.

**Quadro 1.3 – Resultados de alguns estudos do desempenho da HC II**

estudo	sujeitos	resultados
CLAVEL et al. (1998)	42 biópsias por conização, com resultado de HSIL em uma biópsia anterior	segundo a biópsia: $P(\text{LSIL}) = 5/42 = 11,9\%$ $P(\text{HSIL}) = 28/42 = 66,7\%$ $P(\text{SIL}) = 33/42 = 78,6\%$  <div style="text-align: right;">IC 95%</div> $S(\text{HC II } +/\text{LSIL}) = 87,9\%$ (71% ; 97%) $E(\text{HC II } +/\text{LSIL}) = 66,7\%$ (29% ; 93%)  $S(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 92,9\%$ (76% ; 99%) $E(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 57,1\%$ (28% ; 82%)
LEE et al. (2001)	A biópsia (padrão ouro) foi feita somente em pacientes com SIL ou ASCUS segundo a citologia ou HPV de alto risco oncológico	segundo a biópsia: $P(\text{LSIL}) = 97/206 = 47,1\%$ $P(\text{HSIL}) = 40/206 = 19,4\%$ $P(\text{SIL}) = 137/206 = 66,5\%$  <div style="text-align: right;">IC 95%</div> $S(\text{HC II } +/\text{LSIL}) = 62,6\%$ (54% ; 72%) $E(\text{HC II } +/\text{LSIL}) = 94,2\%$ (85% ; 98%)  $S(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 88,1\%$ (79% ; 98%) $E(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 67,4\%$ (59% ; 75%)
LYTWYN et al. (2000)	212 mulheres com idade de 16 a 50 anos, com ASCUS ou LSIL na citologia cervical, aleatorizadas em dois grupos; um grupo submetido a HC II e outro a outra citologia	das 105 mulheres aleatorizadas para o teste HPV-DNA, 87 apresentaram-se para os exames, onde $P(\text{HSIL}) = 8/87 = 9,2\%$  <div style="text-align: right;">IC 95%</div> $S(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 87,5\%$ (47% ; 99%) $E(\text{HC II } +/\text{HSIL}) = 50,6\%$ (39% ; 62%)

**Quadro 1.3 (continuação) – Resultados de alguns estudos do desempenho da HC II**

estudo	sujeitos	resultados
SELLORS et al. (2000)	200 mulheres com alterações na citologia cervical, o padrão ouro é a associação entre biópsia e colposcopia	segundo o padrão ouro (161 biópsias): $P(\text{LSIL}) = 24/200 = 12,0\%$ $P(\text{HSIL}) = 57/200 = 28,5\%$ 1 adenocarcinoma <i>in situ</i>  $S(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 98,3\%$ $E(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 52,1\%$ IC 95% (90% ; 99%) (43% ; 61%)
HOWARD et al. (2002)	524 mulheres (16 a 50 anos) com alterações na citologia cervical, o padrão ouro é a associação entre biópsia e colposcopia	segundo o padrão ouro (374 biópsias): $P(\text{LSIL}) = 53/524 = 10,1\%$ $P(\text{HSIL}) = 98/524 = 18,7\%$  $S(\text{HC II} +/\text{LSIL}) = 75,5\%$ $E(\text{HC II} +/\text{LSIL}) = 61,1\%$ IC 95% (67% ; 82%) (56% ; 66%)  $S(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 93,9\%$ $E(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 56,8\%$ (87% ; 98%) (52% ; 62%)
SHLAY et al. (2000)	195 mulheres (15 a 76 anos) com alterações na citologia cervical, o padrão ouro é a biópsia	segundo a biópsia: $P(\text{HSIL}) = 15/195 = 7,7\%$  $S(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 93,3\%$ $E(\text{HC II} +/\text{HSIL}) = 73,9\%$ IC 95% (89% ; 97%) (67% ; 80%)

Dentre os estudos do desempenho da CH II como teste primário de rastreamento revisados por LÖRINCZ e RICHART (2003), destacam-se os trabalhos de SCHIFFMAN et al. (2000a) e WRIGHT et al. (2000). SCHIFFMAN et al. (2000a) selecionaram aleatoriamente 11.742 mulheres em uma região da Costa Rica com alta incidência de



câncer cervical, onde 10.049 atenderam aos critérios de inclusão do estudo (idade igual ou superior a 18 anos, residentes não temporárias, mentalmente capazes e não gestantes). A análise dos dados restringiu-se a 8.554 mulheres sexualmente ativas e com o útero intacto, com idade entre 18 e 90 anos (idade mediana de 37 anos). A idade mediana à primeira relação sexual era 18 anos, onde pouco mais da metade relatou ter tido um único parceiro sexual e poucas relataram mais de 3. Poucas mulheres (11%) eram fumantes. Materiais coletados de 8.539 das 8.554 mulheres foram analisados pela CH (de primeira geração), onde, fixando um ponto de corte de 10 pg/ml (definido pela leitura de uma curva ROC), este teste apresentou uma *S* de 74,8% e uma *E* de 93,4% em detectar lesões de alto grau ou câncer. Uma amostra de 1.119 materiais foi testada pela CH II, onde, para um ponto de corte de 1 pg/ml (correspondente a 1 RLU), estimou-se uma *S* de 88,4% e uma *E* de 89,0%. Para as faixas etárias 18 a 30 anos, 31 a 40, e 41 anos ou mais, estimou-se *S* de, respectivamente, 92,9%, 80,8% e 93,2%, e *E* de, respectivamente, 80,2%, 90,3% e 94,0%. O padrão ouro foi definido pela combinação do diagnóstico citológico do rastreamento e da biópsia, e os “positivos” foram definidos por câncer e lesões de alto grau.

WRIGHT et al. (2000) compararam o desempenho da citologia e a CH II em detectar o câncer cervical através da coleta tradicional ou auto-coleta. Participaram de um rastreamento 1.415 mulheres negras sul-africanas com idade entre 35 e 65 anos (45% delas com idade entre 35 e 39 anos), 3,3% nulíparas e 24,6% relataram ter tido um único parceiro sexual. As 550 mulheres com resultado positivo em um dos testes usados no rastreamento foram submetidas à colposcopia e biópsia, onde foi encontrada LSIL em 40 mulheres (2,9%), HSIL em 47 mulheres (3,4%) e câncer em 9 mulheres (0,7%). A *S* e a *E* da CH II em detectar LSIL (ou mais grave) é de 81,3% (IC95%: 72,0 ; 88,5%) e 84,5% (IC95%: 82,4 ; 86,4%), respectivamente. Em detectar HSIL (ou mais grave), a *S* e a *E* da

CH II é de 83,9% (IC95%: 71,7 ; 92,4%) e 82,6% (IC95%: 80,4 ; 84,6%). Dado que o padrão ouro foi definido como “negativo” quando a mulher recebeu resultado negativo em todos os testes de rastreamento ou conforme a associação entre os resultados da colposcopia e da biópsia, MOSELHI (2000) adverte que os resultados deste estudo podem ser influenciados pela TDV.

Outro estudo revisado por LÖRINCZ e RICHART (2003) é o de BELINSON et al. (2001b), importante por não estar sujeito à TDV desde que todas as mulheres foram submetidas a múltiplas biópsias independentemente do resultado da colposcopia. Este estudo utilizou a mesma amostra de 1997 mulheres da província chinesa de Shanxi utilizada por BELINSON et al. (2001a) (ver Quadro 1.2). Para um ponto de corte de 1 pg/ml, a *S* e a *E* da CH II em detectar NIC 2 (ou mais grave) foram estimadas em 95,3% (IC95%: 88,5 ; 98,7%) e 85%, respectivamente. Em detectar NIC 3 (ou mais grave), a *S* foi estimada em 97,7% (IC95%: 87,7 ; 99,9%).

CUZICK et al. (1999) revisaram 6 estudos apresentados no *17<sup>th</sup> International Papillomavirus Conference* (realizado em janeiro de 1999 em Charleston, North Carolina) sobre o desempenho da CH II em detectar NIC 2-3 ou câncer cervical, onde a *S* foi estimada em 81% a 100% e a *E* foi estimada em 57% a 89%. Entretanto, estes estudos não foram ajustados pela TDV, o que pode levar a estimativas inflacionadas da *S*. Esta revisão enfatizou que são necessárias mais pesquisas antes dos testes para HPV serem introduzidos em programas primários de rastreamento (CUZICK, 2000).

## **1.8. A necessidade de novos estudos**

O entendimento da história natural da doença, os custos financeiros e uma confiável estimativa do número esperado de falsos positivos estão entre os principais aspectos que definem a eficiência de um programa de rastreamento. Um resultado falso positivo pode proporcionar ansiedade e uma série de investigações desnecessárias, e estas investigações são geralmente invasivas e dolorosas. A contribuição que o presente trabalho objetiva fornecer está na estimação das taxas de falsos positivos e outras medidas do desempenho de técnicas de detecção de lesões do colo do útero, utilizando um método estatístico que contorna os efeitos da tendenciosidade devida à verificação e de outras fontes de vieses causadas pela imprecisão do padrão ouro. Ao não utilizar um padrão ouro, este método estatístico abre a possibilidade de que novos estudos libertem-se da necessidade de verificar mulheres assintomáticas por técnicas invasivas para compor um teste de referência.

As Américas do Sul e Central possuem algumas das maiores incidências de câncer cervical do mundo, segundo HITT (2003). Na América do Sul, a incidência é de aproximadamente 30 casos em cada 100.000 mulheres, e na América Central, a incidência é de 40 casos em cada 100.000 mulheres, quatro vezes a incidência observada na América do Norte e em muitos países europeus. No Brasil, as taxas brutas de incidência e mortalidade devida à doença são de 19,82 e 4,49 em cada 100.000 mulheres, segundo estimativas para 2002 do Instituto Nacional do Câncer, do Ministério da Saúde (BRASIL, 2002).

Apesar destas altas prevalências e de um grande número de informações acumuladas sobre o diagnóstico e a história natural do câncer cervical, a revisão literária apresentada nos itens anteriores mostra que existem poucos dados não viciados sobre o desempenho dos métodos diagnósticos quando aplicados no rastreamento das lesões precursoras da doença.

O presente estudo é parte de uma linha de pesquisa cujo objetivo geral a longo prazo é fornecer ferramentas simples, acuradas e com bom desempenho custo-eficiência, que possibilitem a detecção precoce, o diagnóstico confiável e o tratamento adequado de lesões precursoras do câncer cervical em populações com diferentes riscos em dois países da América Latina (Brasil e Argentina).

## *2. Objetivo*

Obter estimativas Bayesianas das medidas do desempenho da colpocitologia oncológica (CO), captura híbrida II (CH II) e inspeção visual com ácido acético (IVA) em detectar isoladamente lesões cervicais pré neoplásicas e neoplásicas, desconsiderando a existência de um teste de referência (padrão ouro).

## *3. Sujeitos e Métodos*

### **3.1. Desenho do estudo**

Estudo de desempenho de testes diagnósticos.

### **3.2. Seleção de sujeitos**

Após preencherem os critérios de inclusão e assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido, participaram do estudo 1.195 mulheres atendidas no Centro de Saúde Santa Bárbara, durante os meses de fevereiro a dezembro de 2002 e 221 mulheres atendidas no CAISM de julho a dezembro de 2002.

### **3.3. Critérios de inclusão**

- Mulheres entre 18 e 60 anos de idade,
- Ter sido submetida a pelo menos um dos três métodos diagnósticos estudados (colpocitologia oncológica, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético),

- Consentimento informado assinado, e
- Útero intacto.

### **3.4. Critérios de exclusão**

- Corrimento vaginal anormal no momento do recrutamento (aquelas que apresentavam corrimento eram tratadas e tornavam-se elegíveis para fazer parte do estudo),
- Pacientes em tratamento para condilomas internos ou externos,
- História de citologia oncológica anormal atual,
- Qualquer situação confirmada ou suspeita de imunossupressão ou imunodeficiência, inclusive infecção com o vírus da imunodeficiência humana (HIV),
- Relação sexual nos últimos três dias ou uso de medicação vaginal, ou

### **3.5. Aspectos éticos**

Os programas de controle de câncer do colo uterino têm basicamente duas formas de atuação: oferecer periodicamente a citologia oncológica convencional às mulheres (rastreamento) e oferecer a propedêutica complementar para o diagnóstico e tratamento das lesões pré neoplásicas e neoplásicas cervicais. Este protocolo tem como finalidade principal pesquisar uma forma alternativa de melhorar o rastreamento citológico através da utilização de captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético. Pode ser considerado ético visto que se propõe a avaliar o desempenho destes exames utilizados no rastreamento das lesões cervicais, em comparação ou associado à citologia

oncológica. Esta investigação exigiu a colaboração da paciente, que se submeteu a um exame ginecológico mais demorado na unidade básica de saúde (Centro de Saúde Santa Bárbara) e posteriormente e necessário a uma colposcopia. No entanto, esta cooperação que possibilitou a coleta dos dados à pesquisa não colocou a mulher sob risco nem lhe criou inconveniente, excluindo-se o gasto de tempo e a segunda consulta no serviço. A pesquisa manteve o anonimato da mulher e a aceitação da paciente em participar incluiu também o direito em ser tratada e seguida por outro ginecologista após o diagnóstico. A não aceitação da participação no estudo não implicou na perda dos direitos iniciais rotineiramente oferecidos pela unidade de saúde. A participação da mulher foi efetivada exclusivamente após a assinatura do termo de consentimento informado (Anexo 2) feita na primeira consulta. Foram cumpridas as recomendações do *Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects* da Declaração de Helsinque (WORLD MEDICAL ASSOCIATION, 2000), com as diversas revisões já ocorridas, sendo a última a de Edimburgo em 2000 (RIIS, 2000). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (CEP FCM/UNICAMP) e pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) (processo número 25000079145/2001-53 em outubro de 2001).

### **3.6. Coleta de dados**

Neste estudo com coleta prospectiva as mulheres foram atendidas, entrevistadas e examinadas no Centro de Saúde Santa Bárbara, unidade de atendimento primário da rede municipal de Campinas, e no CAISM. Todos os procedimentos diagnósticos, incluindo a coleta de citologia, a inspeção visual, coleta de material para detecção de DNA/HPV, colposcopias e biópsias colpodirigidas foram realizadas pela equipe de pesquisadores. Anotou-se em um livro de controle o nome da paciente, a data da consulta

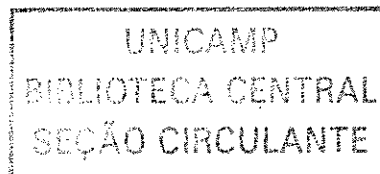


e os exames realizados. Um número correspondente à pesquisa também foi colocado nos seus exames e no questionário pré-estruturado desenhado para o estudo. Quando a paciente foi submetida à colposcopia, seu nome, número e resultados dos exames foram anotados em outro livro de controle específico para este exame.

### **3.7. Procedimentos realizados**

Na primeira consulta, após assinarem o termo de consentimento (Anexo 2), as mulheres que preencheram os critérios de inclusão (*check list* - Anexo 3), tiveram seus dados anotados em um questionário pré-estruturado (Anexo 4) e no prontuário do Centro de Saúde. Foram submetidas a exame clínico cuidadoso, com inspeção dos genitais externos e região perianal para avaliação de lesões. A seqüência dos exames realizados obedeceu à seguinte ordem: 1) coleta de material para citologia oncológica convencional, com espátula de Ayre e escova endocervical, realizada em 1412 mulheres; 2) Coleta de material para detecção do DNA HPV com escovado endocervical e ectocervical, através do *kit* Digene, realizada de forma aleatória em 822 mulheres; 3) Inspeção visual do colo após aplicação de ácido acético a 5%, realizada em 1413 mulheres.

O retorno para resultados era marcado em 60 dias e as mulheres com pelo menos um exame com resultado positivo eram submetidas à colposcopia. Foi realizada biópsia dirigida das áreas anormais. Quando a colposcopia foi normal e suficiente, mesmo na presença de um exame alterado, considerou-se que não havia doença na junção escamo colunar (MITCHELL et al., 1998). As mulheres que faltaram às consultas receberam uma carta de convocação. Para as mulheres com todos os resultados negativos, foi dada uma carta informativa de retorno em um ano.



### **3.8. Métodos e conceitos**

#### **3.8.1. Citologia oncológica convencional**

A citologia foi colhida após avaliação e tratamento de possíveis processos infecciosos. O esfregaço foi constituído de três amostras, representativas do conteúdo vaginal, raspado ectocervical e escovado endocervical. Foram utilizadas espátulas de Ayre e escovinhas para essas coletas. O material foi estendido em lâminas de vidro identificadas e fixadas, evitando seu ressecamento. A coloração das lâminas foi realizada pelo método de Papanicolaou e foram avaliadas com base no Sistema de Bethesda (SOLOMON et al., 2002).

- Alterações inflamatórias: alterações celulares inflamatórias não-induzidas pelo HPV,
- Lesões escamosas pré-invasoras,
- ASCUS: alterações de células maduras com atípias escamosas de origem indeterminada,
- NIC 1/HPV, classificada com lesão intra-epitelial de baixo grau: alterações displásicas de células maduras de células superficiais e intermediárias,
- NIC 2 e NIC 3 classificadas como lesão intra-epitelial de alto grau: alterações de células parabasais, imaturas e alterações de células imaturas caracterizadas por núcleos alterados, cromatina grosseira e irregular, membrana nuclear espessa e irregular, presença de nucléolo, perda da coesão celular e citoplasma escasso. Inclui os casos antigamente classificados como displasia acentuada e carcinoma in situ,.
- Atípias glandulares pré-invasoras: considerando as atípias de células glandulares de origem indeterminada e adenocarcinoma in situ,

- Carcinoma invasor (escamoso ou glandular): células atípicas com anisocitose e pleomorfismo acentuados resultando em células bizarras com anisocariose intensa, cromatina densa e nucléolos irregulares com associação de intenso processo inflamatório, necrose celular e/ou hemorragia.

### 3.8.2. Captura híbrida II

O material para captura híbrida II foi obtido com a utilização de uma escova endocervical estéril, fornecida pela Digene Diagnostics do Brasil, usado para coleta de células da endocérvice e da ectocérvice para análise de DNA-HPV. O processamento foi realizado no Laboratório de Procedimentos Especializados do CAISM, conforme protocolo do teste de segunda geração, segundo as instruções do fabricante (Digene Diagnostics Inc.™)

Consiste em um teste de hibridização molecular com amplificação do sinal dos híbridos formados, que são detectados através de reação enzima-substrato e leitura por quimioluminescência. O material para análise passa por cinco procedimentos: desnaturação, hibridização, captura de híbridos, reação dos híbridos com o conjugado e detecção dos híbridos por quimioluminescência. As amostras coletadas que podem conter o DNA são desnaturadas e hibridizadas com sondas específicas de ácido ribonucleico (RNA). O híbrido resultante é capturado até a superfície de um tubo coberto por um anticorpo anti-híbrido RNA/DNA. Este híbrido imobilizado reage com um anticorpo anti-híbrido conjugado com fosfatase alcalina e detectado com uma substância quimioluminescente. À medida que o substrato é separado pela fosfatase alcalina, a luz emitida é medida em unidades relativas de luz (*Relative Light Unit* - RLU) em um luminômetro, sendo que a intensidade da luz emitida é proporcional à carga de DNA-HPV

presente no material. Sendo assim, o exame mostra uma estimativa semiquantitativa da carga viral no espécime avaliado (HOWARD et al., 2002). Para classificar o resultado da captura híbrida e quantificar a carga viral, utiliza-se um valor de corte diário *cut off*, sendo que amostras com emissão de luz maior que o ponto de corte são consideradas positivas e aquelas com emissão de luz menor são consideradas negativas. A unidade de 1 RLU corresponde a 1 pg/ml de DNA/HPV, equivalente a 0,1 cópia de vírus/célula. Neste estudo, utilizamos somente sondas contendo DNA-HPV de alto risco oncogênico – tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68 (LORINCZ et al., 2002).

Os resultados foram expressos como:

- Negativo - RLU abaixo do limiar cut-off definido para a reação do dia (menor que 1),
- Positivo - RLU maior ou igual a 1.

### **3.8.3. Inspeção visual com ácido acético**

Após a coleta da citologia e da captura híbrida II, foi aplicado ácido acético a 5% no colo. Depois de um minuto, o colo foi iluminado com uma lâmpada elétrica (de 100 watts) e examinado a olho nu à procura de áreas aceto brancas. A aparência visual foi classificada segundo o Atlas de Inspeção Visual da Cérvix (BLUMENTHAL e SANGHVI, 1997):

- Normal - nulípara, multípara, presença de muco cervical, DIU e metaplasia escamosa,
- Atípico - ectrópico, cervicite, múltiplos cistos de Naboth, pólipo, leucorréia,
- Neoplasia intra-epitelial – condilomas, NIC 1, NIC 2, NIC 3,

- Sugestivo de câncer cervical - crescimento tipo couve-flor, sangramento ao toque, colo edemaciado, irregular.

### 3.9. Variáveis

#### 3.9.1. Variáveis descritivas

As seguintes variáveis são utilizadas somente para descrever a amostra usada no presente estudo:

- **Estado marital:** declarado pela mulher, entre as possibilidades vivendo ou não vivendo com um companheiro;
- 
- **Escolaridade:** nível de escolaridade declarado pela mulher, dado por anos de estudo;
- **Cor da pele:** declarada pela mulher e classificada entre as alternativas: branca, negra, mestiça ou outra;
- **Idade à primeira relação sexual:** idade em que a mulher teve a sua primeira relação sexual, declarada por ela;
- **Número total de parceiros sexuais:** número de parceiros com os quais a mulher declarou ter mantido relações sexuais até a data da entrevista;
- **Número de parceiros sexuais nos últimos 12 meses:** número de parceiros com os quais a mulher declarou ter mantido relações sexuais nos últimos 12 meses;

- **Uso de método anticoncepcional:** método anticoncepcional que a mulher declarou estar usando na época da entrevista: nenhum, hormonal, preservativo, DIU, laqueadura ou outro método;
- **Tabagismo:** história de tabagismo declarada: fuma atualmente, fumou no passado ou nunca fumou;

### 3.9.2. Variáveis de controle

As variáveis idade e gravidez atual, descritas abaixo, são utilizadas como variáveis de controle (covariáveis), ou seja, o possível efeito destas variáveis sobre os resultados dos testes diagnósticos é analisado através do método estatístico proposto.

- **Idade:** idade da mulher em anos completos, calculada pela diferença entre a data da entrevista e a data declarada de nascimento;
- **Gravidez atual:** classificada como sim, não ou ignorada;

### 3.9.3. Testes diagnósticos

- **Colpocitologia oncológica:** exame citológico obtido por raspado endocervical e ectocervical e coloração das lâminas pelo método de Papanicolaou. Categorias: Negativa (dentro dos limites da normalidade, inflamatória) e Positiva (ASCUS, HPV, NIC 1, NIC 2, NIC 3, AGUS, AIS, adenocarcinoma invasivo e carcinoma invasivo). As citologias insatisfatórias foram excluídas da análise estatística.

- **Inspeção visual do colo:** inspeção do colo uterino a olho nu, com auxílio de uma lâmpada elétrica, após aplicação de ácido acético a 5%. Categorias: Negativo (normal, atípico) e Positivo (neoplasia intra-epitelial e sugestivo de câncer invasor) (BLUMENTHAL e SANGHVI, 1997).

- **Captura Híbrida II:** categorizada em positiva ou negativa de acordo com a detecção do DNA-HPV de alto risco oncogênico. A carga viral foi medida em unidades (*Relative Light Unit - RLU*) para quantificar o DNA-HPV, sendo considerados positivos os casos com carga viral igual ou maior que uma RLU (LÖRINCZ, 1996).

O Quadro 3.1 resume como foram classificados no presente estudo os resultados dos testes diagnósticos para estimação das medidas de desempenho.

**Quadro 3.1** - Classificação dos resultados dos testes diagnósticos para estimação das medidas de desempenho

Teste diagnóstico	Negativo	Positivo	Insatisfatória
Citologia cervical	dentro dos limites da normalidade ou inflamatório	ASCUS, HPV, NIC 1, 2 e 3, AGUS, AIS, carcinoma microinvasivo ou invasivo	insatisfatória
Captura Híbrida II	carga viral menor que uma RLU	carga viral igual ou maior que uma RLU	-
Inspeção visual	normal ou atípico	neoplasia intra-epitelial ou sugestivo de câncer invasor	-

### 3.10. Processamento e análise dos dados

Um banco de dados foi construído no programa de computador Microsoft Excel, sendo posteriormente exportado para o programa SAS versão 8.2 para tabulação e análise estatística.

A concordância entre os resultados dos testes diagnósticos, categorizados como no Quadro 3.1, foi medida pelo coeficiente *kappa*. LANDIS e KOCH (1977) consideram moderada uma concordância associada a um coeficiente maior que 0,40 e grande quando o coeficiente é maior que 0,60. Não foram considerados os casos em que o material para a citologia cervical foi classificado como insatisfatório.

A estimação das medidas de desempenho da citologia cervical, IVA e CH II utilizou um método Bayesiano proposto por JOSEPH et al. (1995), descrito no item 3.10.1. Os resultados obtidos foram comparados pelos resultados alcançados por um método clássico, proposto por HUI e WALTER (1980). A obtenção das informações *a priori* utilizadas pelo método Bayesiano é descrita no item 3.10.2. Os itens 3.10.3 e 3.10.4 introduzem um novo método, que estende a proposta de JOSEPH et al. (1995) para o caso em que são consideradas uma ou mais covariáveis.

#### 3.10.1 Estimando *S*, *E* e *P* pelo método Bayesiano

Desde que o presente estudo não considera um padrão ouro, sete parâmetros foram estimados por um método de estatística Bayesiana: *P*, *S*<sub>1</sub>, *E*<sub>1</sub>, *S*<sub>2</sub>, *E*<sub>2</sub>, *S*<sub>3</sub> e *E*<sub>3</sub>, sendo *P* a prevalência do câncer do colo uterino e suas lesões precursoras e (*S*<sub>1</sub>, *E*<sub>1</sub>), (*S*<sub>2</sub>, *E*<sub>2</sub>) e (*S*<sub>3</sub>, *E*<sub>3</sub>) pares de sensibilidades e especificidades da colpocitologia, da captura híbrida II e



da inspeção visual, respectivamente. A partir de estimativas destes parâmetros, também foram estimados os valores preditivos positivos e negativos destes métodos diagnósticos.

O método Bayesiano é composto por dois passos: primeiro, uma distribuição *a priori* é definida para cada um dos parâmetros. Esta distribuição pretende resumir a informação disponível sobre cada parâmetro, prévia ao presente trabalho. Em seguida, para cada parâmetro, a distribuição *a priori* é subsequenteemente convertida a uma distribuição *a posteriori*, utilizando os dados amostrais. Estimativas Bayesianas destes parâmetros são dadas pelas médias de suas respectivas distribuições *a posteriori*. Intervalos de credibilidade 95% foram obtidos pelos percentis 2,5% e 97,5% das distribuições *a posteriori*. Devido à dificuldade analítica de obter expressões para as distribuições *a posteriori*, amostradores de Gibbs permitiram a obtenção de aproximações.

Seja inicialmente a situação onde se deseja estimar  $S$  e  $E$  de um único teste diagnóstico, mas não é disponível um padrão ouro. Tomando uma amostra aleatória de  $n$  indivíduos, sejam  $a$  e  $b$  respectivamente o número observado de resultados positivos e negativos ao teste, onde  $a + b = n$ . Sejam as quantidades não observáveis  $Y_1$  e  $Y_2$  referentes, respectivamente, ao número de verdadeiros positivos e ao número de falsos negativos produzidos pelo teste. A Tabela 3.1 mostra uma representação destas quantidades em uma tabela 2x2, onde se observam as relações

$$\frac{Y_1}{n} = \frac{Y_1}{Y_1 + Y_2} \cdot \frac{Y_1 + Y_2}{n} = S P,$$

$$\frac{Y_2}{n} = \frac{Y_2}{Y_1 + Y_2} \cdot \frac{Y_1 + Y_2}{n} = (1-S) P,$$

$$\frac{a - Y_1}{n} = \frac{a - Y_1}{n - (Y_1 + Y_2)} \cdot \frac{n - (Y_1 + Y_2)}{n} = (1-E)(1-P), \text{ e}$$

$$\frac{b - Y_2}{n} = \frac{b - Y_2}{n - (Y_1 + Y_2)} \cdot \frac{n - (Y_1 + Y_2)}{n} = E(1-P).$$

**TABELA 3.1** – Representação dos dados observáveis ( $a$  e  $b$ ) e não observáveis ( $Y_1$  e  $Y_2$ ) de um teste diagnóstico quando um padrão ouro é ausente

resultado do teste sob investigação	verdadeira condição dos indivíduos		total
	positivos (doentes)	negativos (não doentes)	
positivos	$Y_1$	$a - Y_1$	$a$
negativos	$Y_2$	$b - Y_2$	$b$
<b>total</b>	$Y_1 + Y_2$	$a + b - (Y_1 + Y_2)$	$n$

Sendo  $\theta$  o vetor de parâmetros  $\theta = \{ P, S, E \}$ , a função de verossimilhança  $L(\theta|a,b,Y_1,Y_2)$  é então dada por

$$\begin{aligned} L(\theta|a,b,Y_1,Y_2) &= (SP)^{Y_1} [(1-S)P]^{Y_2} [(1-E)(1-P)]^{a-Y_1} [E(1-P)]^{b-Y_2} \\ &= P^{Y_1+Y_2} S^{Y_1} (1-S)^{Y_2} (1-E)^{a-Y_1} (1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)} E^{b-Y_2} \end{aligned}$$

A informação *a priori* para  $P$ ,  $S$  e  $E$  é representada pela distribuição beta, com hiperparâmetros  $(\alpha_P, \beta_P)$ ,  $(\alpha_S, \beta_S)$  e  $(\alpha_E, \beta_E)$ , respectivamente. Assim,

$$\pi(P) = \frac{1}{B(\alpha_P, \beta_P)} P^{\alpha_P-1} (1-P)^{\beta_P-1} I_{(0,1)}(P),$$

$$\pi(S) = \frac{1}{B(\alpha_S, \beta_S)} S^{\alpha_S-1} (1-S)^{\beta_S-1} I_{(0,1)}(S),$$

e

$$\pi(E) = \frac{1}{B(\alpha_E, \beta_E)} E^{\alpha_E-1} (1-E)^{\beta_E-1} I_{(0,1)}(E),$$

onde  $B(\cdot, \cdot)$  é uma função beta. Alguns detalhes sobre a distribuição beta e a maneira como são escolhidos os hiperparâmetros  $\alpha_P, \beta_P, \alpha_S, \beta_S, \alpha_E$  e  $\beta_E$  são fornecidos na seção 3.10.2. Sendo a distribuição *a posteriori* proporcional ao produto da função de verossimilhança e da distribuição *a priori*, verifica-se que

$$\pi(\theta | a, b, Y_1, Y_2) \propto P^{Y_1+Y_2+\alpha_P-1} (1-P)^{a+b-(Y_1+Y_2)+\beta_P-1} S^{Y_1+\alpha_S-1} (1-S)^{Y_2+\beta_S-1} E^{b-Y_2+\alpha_E-1} (1-E)^{a-Y_1+\beta_E-1}.$$

Sendo  $Y_1$  e  $Y_2$  não observáveis, esta equação não pode ser diretamente utilizada para estimar as densidades marginais *a posteriori* de  $P, S$  e  $E$ . Por outro lado, estas densidades podem ser obtidas pela aplicação de um algoritmo de amostradores de Gibbs (CASELLA e GEORGE, 1992). Considerando conhecidos  $a, b, P, S$  e  $E$ ,  $Y_1$  tem distribuição binomial com parâmetros  $a$  e  $Y_1/a$ . Sendo

$$\frac{Y_1}{a} = \frac{Y_1}{a} \frac{n}{n} = \frac{n}{a} S P = \frac{S P}{\frac{Y_1}{n} + \frac{a-Y_1}{n}} = \frac{S P}{S P + (1-P)(1-E)},$$

pode-se escrever

$$Y_1 | a, P, E, S \sim \text{Binomial} \left( a, \frac{S P}{S P + (1-P)(1-E)} \right).$$

Analogamente,

$$Y_2 | b, P, E, S \sim \text{Binomial} \left( b, \frac{(1-S)P}{(1-S)P + (1-P)E} \right).$$

E, da distribuição *a posteriori*, segue que

$$P \mid a, b, Y_1, Y_2, \alpha_P, \beta_P \sim \text{Beta} (Y_1 + Y_2 + \alpha_P, a + b - Y_1 - Y_2 + \beta_P),$$

$$S \mid Y_1, Y_2, \alpha_S, \beta_S \sim \text{Beta} (Y_1 + \alpha_S, Y_2 + \beta_S)$$

e

$$E \mid a, b, Y_1, Y_2, \alpha_E, \beta_E \sim \text{Beta} (b - Y_2 + \alpha_E, a - Y_1 + \beta_E).$$

Especificando assim a distribuição de cada parâmetro dados os valores dos demais, gera-se uma sequência de Gibbs de variáveis aleatórias  $Y_{1(0)}, Y_{2(0)}, P'_{(1)}, S'_{(1)}, E'_{(1)}, Y_{1(1)}, Y_{2(1)}, P'_{(2)}, S'_{(2)}, E'_{(2)}, Y_{1(2)}, Y_{2(2)}, \dots, P'_{(k)}, S'_{(k)}, E'_{(k)}, Y_{1(k)}, Y_{2(k)}$ , onde os valores iniciais  $Y_{1(0)} = y'_{1(0)}$  e  $Y_{2(0)} = y'_{2(0)}$  são especificados e os demais são fornecidos iterativamente. A  $j$ -ésima iteração é dada por

$$P'_{(j)} \sim f_P(p \mid a, b, \alpha_P, \beta_P, Y_{1(j)} = y'_{1(j)}, Y_{2(j)} = y'_{2(j)})$$

$$S'_{(j)} \sim f_S(s \mid \alpha_S, \beta_S, Y_{1(j)} = y'_{1(j)}, Y_{2(j)} = y'_{2(j)})$$

$$E'_{(j)} \sim f_E(e \mid a, b, \alpha_E, \beta_E, Y_{1(j)} = y'_{1(j)}, Y_{2(j)} = y'_{2(j)})$$

$$Y_{1(j+1)} \sim f_{Y1}(y_1 \mid a, P'_{(j)} = p'_{(j)}, S'_{(j)} = s'_{(j)}, E'_{(j)} = e'_{(j)})$$

$$Y_{2(j+1)} \sim f_{Y2}(y_2 \mid b, P'_{(j)} = p'_{(j)}, S'_{(j)} = s'_{(j)}, E'_{(j)} = e'_{(j)})$$

A sequência produzida tem a propriedade que, para  $k$  grande,  $P'_{(k)} = p'_{(k)}$ ,  $S'_{(k)} = s'_{(k)}$  e  $E'_{(k)} = e'_{(k)}$  são estimativas pontuais de  $f_P(p)$ ,  $f_S(s)$  e  $f_E(e)$ , respectivamente. Repetindo este processo um número grande de vezes (por notação,  $m$  vezes), as densidades marginais *a posteriori* de cada parâmetro são então estimadas pela distribuição das  $m$  estimativas pontuais de  $f_P(p)$ ,  $f_S(s)$  e  $f_E(e)$  geradas. A partir destas densidades, podem ser

gerados intervalos de credibilidade, e as estimativas pontuais dos parâmetros são obtidas pelas respectivas médias (ou medianas).

Este método pode ser estendido para situações onde os dois ou mais testes diagnósticos são aplicados a uma amostra de indivíduos, mas nenhum destes testes pode ser considerado um padrão ouro. Quando considerados dois testes, cinco parâmetros devem ser estimados: a prevalência  $P$ , e  $(S_1, E_1)$  e  $(S_2, E_2)$ , os pares de sensibilidades e especificidades dos testes 1 e 2, respectivamente. Considerando uma amostra de tamanho  $n$ , os resultados dos testes podem ser expressos como na Tabela 3.2. As quantidades não observáveis associadas aos valores observáveis  $u$ ,  $v$ ,  $w$  e  $x$ , são agora denotadas respectivamente por  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  (Tabela 3.3). A quantidade não observável  $Y_1$  refere-se agora ao número de indivíduos realmente doentes com resultado positivo em ambos testes, e  $Y_4$  refere-se ao número de indivíduos realmente doentes com resultado negativo em ambos testes.

**TABELA 3.2** – Observações dos resultados de dois testes diagnósticos, onde não é considerado um padrão ouro

teste 1	teste 2		total
	positivos	negativos	
positivos	$u$	$v$	$u + v$
negativos	$w$	$x$	$w + x$
total	$u + w$	$v + x$	$n$

A probabilidade de um indivíduo apresentar resultado positivo em ambos testes e portar a doença é dada por

$$P(T_1 \cap T_2 \cap D) = P(D) P(T_1 | D) P(T_2 | T_1 \cap D),$$

onde  $T_1$  denota um resultado positivo ao teste 1,  $T_2$  denota um resultado positivo ao teste 2 e  $D$  denota que o indivíduo porta a doença. Sob o pressuposto de que  $T_1$  e  $T_2$  são eventos independentes,

$$P(T_1 \cap T_2 \cap D) = P(D) P(T_1 | D) P(T_2 | D) = P S_1 S_2.$$

**TABELA 3.3** – Representação dos dados observáveis ( $u$ ,  $v$ ,  $w$  e  $x$ ) e não observáveis ( $Y_1$  a  $Y_4$ ) de dois testes diagnósticos, quando um padrão ouro é ausente

verdadeira condição dos indivíduos					
positivos (doentes)			negativos (não doentes)		
teste 1	teste 2		teste 1	teste 2	
	positivos	negativos		positivos	negativos
positivos	$Y_1$	$Y_2$	positivos	$Y_1 - u$	$Y_2 - v$
negativos	$Y_3$	$Y_4$	negativos	$Y_3 - w$	$Y_4 - x$

Analogamente podem ser calculadas as probabilidades de ocorrência das sete outras possíveis combinações dos resultados dos dois testes e da verdadeira condição do indivíduo, conforme representadas na Tabela 3.3. A Tabela 3.4 mostra em sua última coluna estas probabilidades. A soma destas probabilidades, elevadas ao número de indivíduos que satisfazem às respectivas combinações (primeira coluna da Tabela 3.4), define a função de verossimilhança.

**TABELA 3.4** – Contribuições à verossimilhança das oito possíveis combinações entre os resultados dos dois testes e o verdadeiro (e desconhecido) estado do indivíduo

número de indivíduos	verdadeiro estado do indivíduo	teste 1	teste 2	contribuição à verossimilhança
$Y_1$	+	+	+	$PS_1S_2$
$Y_2$	+	+	–	$PS_1(1-S_2)$
$Y_3$	+	–	+	$P(1-S_1)S_2$
$Y_4$	+	–	–	$P(1-S_1)(1-S_2)$
$u - Y_1$	–	+	+	$(1-P)(1-E_1)(1-E_2)$
$v - Y_2$	–	+	–	$(1-P)(1-E_1)E_2$
$w - Y_3$	–	–	+	$(1-P)E_1(1-E_2)$
$x - Y_4$	–	–	–	$(1-P)E_1E_2$

Ainda da Tabela 3.4, segue que as distribuições condicionais de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  são dadas respectivamente por

$$Y_1 | u, P, E_1, S_1, E_2, S_2 \sim \text{Binomial} \left( u, \frac{PS_1S_2}{PS_1S_2 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)} \right),$$

$$Y_2 | v, P, E_1, S_1, E_2, S_2 \sim \text{Binomial} \left( v, \frac{PS_1(1-S_2)}{PS_1(1-S_2) + (1-P)(1-E_1)E_2} \right),$$

$$Y_3 | w, P, E_1, S_1, E_2, S_2 \sim \text{Binomial} \left( w, \frac{P(1-S_1)S_2}{P(1-S_1)S_2 + (1-P)E_1(1-E_2)} \right)$$

e

$$Y_4 | x, P, E_1, S_1, E_2, S_2 \sim \text{Binomial} \left( x, \frac{P(1-S_1)(1-S_2)}{P(1-S_1)(1-S_2) + (1-P)E_1E_2} \right).$$

Assim como na situação onde é considerado somente um teste, as informações *a priori* para  $P$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $E_1$  e  $E_2$  são representadas pela distribuição beta, com hiperparâmetros  $(\alpha_P, \beta_P)$ ,  $(\alpha_{S1}, \beta_{S1})$ ,  $(\alpha_{S2}, \beta_{S2})$ ,  $(\alpha_{E1}, \beta_{E1})$  e  $(\alpha_{E2}, \beta_{E2})$ , respectivamente. As distribuições condicionais de  $P$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $E_1$  e  $E_2$  são respectivamente dadas por

$$P | u, v, x, w, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_P, \beta_P \sim \text{Beta}(Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + \alpha_P, n - Y_1 - Y_2 - Y_3 - Y_4 + \beta_P),$$

$$S_1 | Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{S1}, \beta_{S1} \sim \text{Beta}(Y_1 + Y_2 + \alpha_{S1}, Y_3 + Y_4 + \beta_{S1}),$$

$$E_1 | u, v, x, w, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{E1}, \beta_{E1} \sim \text{Beta}(w + x - Y_3 - Y_4 + \alpha_{E1}, u + v - Y_1 - Y_2 + \beta_{E1}),$$

$$S_2 | Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{S2}, \beta_{S2} \sim \text{Beta}(Y_1 + Y_3 + \alpha_{S2}, Y_2 + Y_4 + \beta_{S2})$$

e

$$E_2 | u, v, x, w, Y_1, Y_2, Y_3, Y_4, \alpha_{E2}, \beta_{E2} \sim \text{Beta}(v + x - Y_3 - Y_4 + \alpha_{E2}, u + v - Y_1 - Y_3 + \beta_{E2}).$$

O algoritmo começa especificando valores iniciais para  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$ . A partir destes valores, a primeira iteração gera valores aleatórios para  $P$ ,  $E_1$ ,  $S_1$ ,  $E_2$  e  $S_2$ , de densidades beta com os hiperparâmetros especificados acima. A partir destes valores gerados para  $P$ ,  $E_1$ ,  $S_1$ ,  $E_2$  e  $S_2$ , o algoritmo gera novos valores para  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$ , de distribuições binomial. A iteração seguinte gera novos valores para  $P$ ,  $E_1$ ,  $S_1$ ,  $E_2$  e  $S_2$  a partir destes novos valores gerados para  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$ , e assim sucessivamente, até que seja alcançado o número estabelecido de  $k$  iterações.

A Tabela 3.5 é uma extensão da Tabela 3.4 para a situação onde se deseja estudar os desempenhos de três testes, ainda sob o pressuposto de que os resultados dos testes são independentes entre si.



**TABELA 3.5** – Contribuições à verossimilhança de todas as possíveis combinações dos resultados dos três testes (citologia, IVA e CH II) e da verdadeira condição (desconhecida) dos indivíduos

número de indivíduos	verdadeira condição	resultado da citologia	resultado da IVA	resultado da CH II	contribuição à verossimilhança
$Y_1$	+	+	+	+	$PS_1S_2S_3$
$Y_2$	+	+	+	–	$PS_1S_2(1-S_3)$
$Y_3$	+	+	–	+	$PS_1(1-S_2)S_3$
$Y_4$	+	+	–	–	$PS_1(1-S_2)(1-S_3)$
$Y_5$	+	–	+	+	$P(1-S_1)S_2S_3$
$Y_6$	+	–	+	–	$P(1-S_1)S_2(1-S_3)$
$Y_7$	+	–	–	+	$P(1-S_1)(1-S_2)S_3$
$Y_8$	+	–	–	–	$P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3)$
$a_1-Y_1$	–	+	+	+	$(1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3)$
$a_2-Y_2$	–	+	+	–	$(1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3$
$a_3-Y_3$	–	+	–	+	$(1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3)$
$a_4-Y_4$	–	+	–	–	$(1-P)(1-E_1)E_2E_3$
$a_5-Y_5$	–	–	+	+	$(1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3)$
$a_6-Y_6$	–	–	+	–	$(1-P)E_1(1-E_2)E_3$
$a_7-Y_7$	–	–	–	+	$(1-P)E_1E_2(1-E_3)$
$a_8-Y_8$	–	–	–	–	$(1-P)E_1E_2E_3$

A função de verossimilhança é proporcional ao produto das expressões apresentadas na última coluna da Tabela 3.5, elevadas à potência correspondente às respectivas expressões apresentadas na primeira coluna. As distribuições condicionais de  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $Y_3$  e  $Y_4$  são dadas respectivamente por

$$\begin{aligned}
Y_1|a_1, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_1, \frac{PS_1S_2S_3}{PS_1S_2S_3 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3)} \right), \\
Y_2|a_2, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_2, \frac{PS_1S_2(1-S_3)}{PS_1S_2(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3} \right), \\
Y_3|a_3, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_3, \frac{PS_1(1-S_2)S_3}{PS_1(1-S_2)S_3 + (1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3)} \right), \\
Y_4|a_4, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_4, \frac{PS_1(1-S_2)(1-S_3)}{PS_1(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)E_2E_3} \right), \\
Y_5|a_5, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_5, \frac{P(1-S_1)S_2S_3}{P(1-S_1)S_2S_3 + (1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3)} \right), \\
Y_6|a_6, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_6, \frac{P(1-S_1)S_2(1-S_3)}{P(1-S_1)S_2(1-S_3) + (1-P)E_1(1-E_2)E_3} \right), \\
Y_7|a_7, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_7, \frac{P(1-S_1)(1-S_2)S_3}{P(1-S_1)(1-S_2)S_3 + (1-P)E_1E_2(1-E_3)} \right), \\
Y_8|a_8, P, E_1, E_2, E_3, S_1, S_2, S_3 &\sim \text{Binomial} \left( a_8, \frac{P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3)}{P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)E_1E_2E_3} \right).
\end{aligned}$$

As distribuições condicionais de  $P$ ,  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  e  $E_3$  são respectivamente dadas por

$$\begin{aligned}
P | a_1, \dots, a_8, Y_1, \dots, Y_8, \alpha_P, \beta_P &\sim \text{Beta} (Y_1 + \dots + Y_8 + \alpha_P, a_1 + \dots + a_8 - (Y_1 + \dots + Y_8) + \beta_P), \\
S_1 | Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{S1}, \beta_{S1} &\sim \text{Beta} (Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + \alpha_{S1}, Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8 + \beta_{S1}), \\
S_2 | Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{S2}, \beta_{S2} &\sim \text{Beta} (Y_1 + Y_2 + Y_5 + Y_6 + \alpha_{S2}, Y_3 + Y_4 + Y_7 + Y_8 + \beta_{S2}), \\
S_3 | Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{S3}, \beta_{S3} &\sim \text{Beta} (Y_1 + Y_3 + Y_5 + Y_7 + \alpha_{S3}, Y_2 + Y_4 + Y_6 + Y_8 + \beta_{S3}),
\end{aligned}$$

$$E_1 | a_1, \dots, a_8, Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{E1}, \beta_{E1} \sim$$

$$\text{Beta} (a_5 + a_6 + a_7 + a_8 - Y_5 - Y_6 - Y_7 - Y_8 + \alpha_{E1}, a_1 + a_2 + a_3 + a_4 - Y_1 - Y_2 - Y_3 - Y_4 + \beta_{E1}),$$

$$E_2 | a_1, \dots, a_8, Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{E2}, \beta_{E2} \sim$$

$$\text{Beta} (a_3 + a_4 + a_7 + a_8 - Y_3 - Y_4 - Y_7 - Y_8 + \alpha_{E2}, a_1 + a_2 + a_5 + a_6 - Y_1 - Y_2 - Y_5 - Y_6 + \beta_{E2}),$$

e

$$E_3 \mid a_1, \dots, a_8, Y_1, \dots, Y_8, \alpha_{E3}, \beta_{E3} \sim$$

$$\text{Beta}(a_2 + a_4 + a_6 + a_8 - Y_2 - Y_4 - Y_6 - Y_8 + \alpha_{E3}, a_1 + a_3 + a_5 + a_7 - Y_1 - Y_3 - Y_5 - Y_7 + \beta_{E3}).$$

### 3.10.2. A informação a priori

As informações “a priori” são representadas pela distribuição beta, cuja função de densidade é dada por

$$f(\lambda) = \frac{1}{B(\alpha; \beta)} \lambda^{\alpha-1} (1-\lambda)^{\beta-1}$$

se  $0 \leq \lambda \leq 1$ . Caso contrário,  $f(\lambda) = 0$ . Os hiperparâmetros  $\alpha$  e  $\beta$ , sendo  $\alpha > 0$  e  $\beta > 0$ , determinam conjuntamente a forma da distribuição. As maiores vantagens do uso desta distribuição de probabilidade no presente estudo são a flexibilidade da forma de  $f(\lambda)$  (ou seja, diferentes combinações de  $\alpha$  e  $\beta$  possibilitam uma grande variedade de formas para a distribuição) e o fato do parâmetro  $\lambda$ , que representa  $P$ ,  $E$  e  $S$ , estar definido no intervalo  $[0;1]$  (lembrando que a estatística Bayesiana não conceitua um parâmetro como uma quantidade fixa, como na estatística clássica). A média de uma variável aleatória que tem distribuição beta é dada por

$$\frac{\alpha}{\alpha + \beta}$$

e o desvio padrão pela raiz quadrada de

$$\frac{\alpha \beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)}.$$

Uma maneira de escolher os hiperparâmetros para a distribuição beta, fundamentada no conhecimento “a priori” de valores da prevalência, da sensibilidade e da especificidade, é descrita por JOSEPH et al. (1995). Supondo que, baseado na literatura ou no conhecimento de especialistas, a sensibilidade (ou a especificidade) varia entre  $l_1$  e  $l_2$ , JOSEPH et al. (1995) sugere que o ponto médio entre  $l_1$  e  $l_2$  seja equivalente à média da distribuição beta. Assim,

$$\frac{l_1 + l_2}{2} = \frac{\alpha}{\alpha + \beta}.$$

Por sua vez, o desvio padrão da distribuição beta é assumido como equivalente a um quarto da amplitude  $R$  do intervalo ( $l_1$ ;  $l_2$ ). Assim,

$$\frac{\alpha \beta}{(\alpha + \beta)^2 (\alpha + \beta + 1)} = \frac{(l_2 - l_1)^2}{4^2}.$$

A aproximação do desvio padrão por  $R/4$  é discutida por BROWNE (2001). Destas equações,  $\alpha$  e  $\beta$  são dados por

$$\alpha = \frac{2(2 - l_1 - l_2)(l_1 + l_2)^2}{(l_2 - l_1)^2} - \frac{(l_1 + l_2)}{2}$$

e

$$\beta = \frac{\alpha(2 - l_1 - l_2)}{l_1 + l_2}.$$

Uma outra possibilidade, quando é disponível *a priori* uma estimativa  $m$  para  $\lambda$ , em média, além do intervalo ( $l_1$ ;  $l_2$ ), é igualar a média da distribuição beta a  $m$ . Assim,

$$m = \frac{\alpha}{\alpha + \beta},$$

e, ainda assumindo que o desvio padrão da distribuição beta é equivalente a um quarto de  $R$ ,  $\alpha$  e  $\beta$  são dados por

$$\alpha = \frac{16 m^2 (1 - m)}{(l_2 - l_1)^2} - m$$

e

$$\beta = \frac{\alpha (1 - m)}{m} .$$

As distribuições *a priori* para a  $S_1$  e a  $E_1$  da citologia cervical foram obtidas baseando-se nos resultados da meta-análise de McCrory et al. (1999), onde a  $S_1$  combinada foi de 0,51 (IC95%: 0,37 ; 0,66) e a  $E_1$  combinada foi de 0,98 (IC95%: 0,97 ; 0,99). Assim, para a obtenção da distribuição *a priori* de  $S_1$ , fixou-se  $m = 0,51$ ,  $l_1 = 0,29$  e  $l_2 = 0,56$  (o menor e o maior valor estimado para  $S_1$ , respectivamente, dentre os estudos revisados por McCrory et al. (1999)), o que resultou em  $\alpha_{S1} = 27,462$  e  $\beta_{S1} = 26,385$ . Para a obtenção da distribuição *a priori* de  $E_1$ , fixou-se  $m = 0,98$ ,  $l_1 = 0,80$  e  $l_2 = 0,99$ , resultando em  $\alpha_{E1} = 7,533$  e  $\beta_{E1} = 0,154$ . Embora a menor estimativa de  $E_1$  dos estudos revisados por McCrory et al. (1999) seja igual a 0,97, fixou-se  $l_1 = 0,80$  para precaver-se de uma eventual superestimação desta medida nestes estudos.

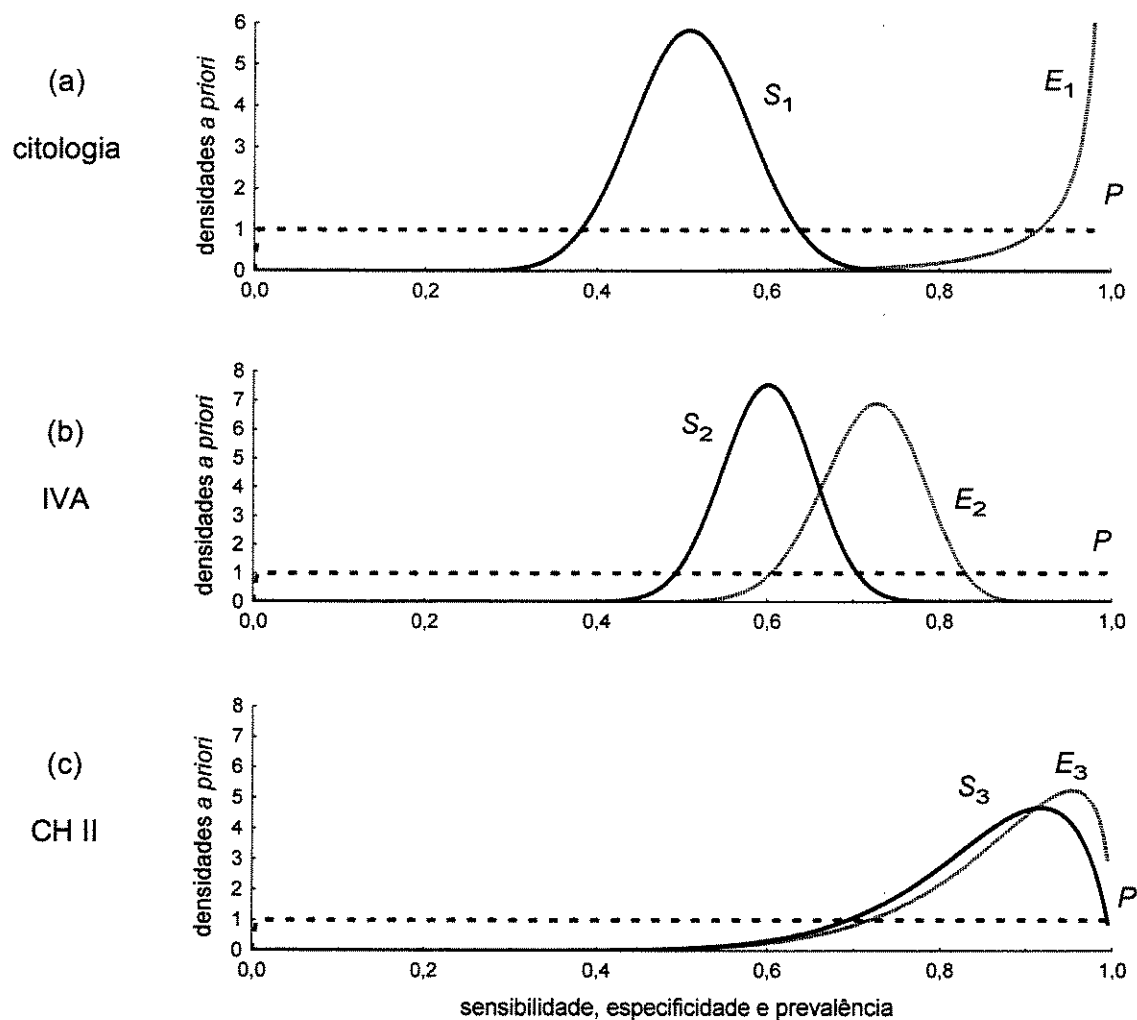
A média da distribuição *a priori* para a  $S_2$  da inspeção visual, 0,60, foi definida baseando-se na média entre as estimativas de BELINSON et al. (2001a) e do estudo da Universidade do Zimbabwe (UNIVERSITY OF ZIMBABWE/JHPIEGO CERVICAL CANCER PROJECT, 1999), respectivamente iguais a 0,55 e 0,64 (Quadro 1.2). A amplitude  $l_1 = 0,47$  e  $l_2 = 0,68$  foi escolhida com base nos limites inferior e superior dos intervalos de confiança 95% referentes a estes estudos (Quadro 1.2). A média da

distribuição *a priori* para a  $E_2$  da inspeção visual, 0,72, também foi definida baseando-se na média entre as estimativas destes estudos.

A média da distribuição *a priori* para a  $S_3$  da captura híbrida, 0,85, foi definida baseando-se na média entre as estimativas dos estudos de SCHIFFMAN et al. (2000a) e WRIGHT et al. (2000), iguais a 88,4 e 81,3, respectivamente. O valor  $l_1 = 0,60$  foi definido baseado em uma das menores estimativas dentre os estudos revisados (LEE et al. (2001), que estimaram  $S_3$  em 0,626) citados no Quadro 1.3. A média da distribuição *a priori* para a  $E_3$  da captura híbrida, 0,87, também foi definida baseando-se na média entre as estimativas dos estudos de SCHIFFMAN et al. (2000a) e WRIGHT et al. (2000), respectivamente iguais a 89,0 e 84,5.

Como a prevalência de lesões precursoras do câncer cervical é pouco conhecida na população em estudo, utilizou-se para o parâmetro  $P$  uma *priori* de referência “neutra”, ou “vaga”, expressa por uma distribuição beta com hiperparâmetros  $\alpha_P = \beta_P = 1$ . Esta distribuição é também denominada “distribuição uniforme contínua”, e indica que a prevalência das lesões pode assumir qualquer valor entre 0 e 1, com a mesma probabilidade.

A Tabela 3.6 apresenta de forma resumida os hiperparâmetros para as distribuições *a priori*  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$  e  $P$ , e as medidas  $l_1$  e  $l_2$  utilizadas em sua obtenção. A Figura 3.1 representa as densidades *a priori* destes parâmetros.



**FIGURA 3.1** – Densidades a priori dos parâmetros  $S_1$  e  $E_1$  da citologia cervical (a),  $S_2$  e  $E_2$  da IVA (b),  $S_3$  e  $E_3$  da CH II (c), e  $P$ . Estes parâmetros possuem distribuição beta, com os hiperparâmetros mostrados na Tabela 3.6.

**TABELA 3.6** – Hiperparâmetros das distribuições *a priori* de  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$  e  $P$ .

teste	parâmetro	$l_1$	$l_2$	$\alpha$	$\beta$	média	dp
citologia	$S_1$	0,29	0,56	27,462	26,385	0,51	0,0675
	$E_1$	0,80	0,99	7,533	0,154	0,98	0,0475
IVA	$S_2$	0,47	0,68	51,645	34,430	0,60	0,0525
	$E_2$	0,65	0,88	43,182	16,793	0,72	0,0575
CH II	$S_3$	0,60	0,99	10,550	1,862	0,85	0,0975
	$E_3$	0,60	0,99	9,481	1,417	0,87	0,0975
	$P$			1	1	0,50	0,2887

dp = desvio padrão

### 3.10.3. Associação de testes diagnósticos

A  $S$  e a  $E$  das combinações de testes em paralelo e em série são encontradas segundo aplicações diretas de resultados da teoria da probabilidade (ver, por exemplo, MEDRONHO e PEREZ, 2002). Da associação em paralelo de dois ou mais testes, diz-se que o resultado final é positivo se pelo menos um dos testes produz um resultado positivo, e negativo se todos os testes produzem resultados negativos. A associação em série é aquela onde, perante um resultado positivo a um teste, aplica-se um novo teste cujo resultado independe do resultado do teste anterior. Considera-se o resultado final como positivo quando todos os testes produzem resultados positivos.



Se  $T_1$  denota um resultado positivo ao teste 1,  $T_2$  denota um resultado positivo ao teste 2 e  $D$  denota que o indivíduo porta a doença, a sensibilidade  $S_{12(p)}$  da combinação em paralelo dos testes 1 e 2 é dada por

$$S_{12(p)} = P(T_1 \cup T_2 | D) = P(T_1 | D) + P(T_2 | D) - P(T_2 \cap T_1 | D) = S_1 + S_2 - S_1 S_2,$$

e a especificidade  $E_{12(p)}$  é dada por

$$E_{12(p)} = P[(T_1 \cup T_2)^c | D^c] = P(T_1^c \cap T_2^c | D^c) = P(T_1^c | D^c) P(T_2^c | D^c) = E_1 E_2,$$

onde  $T_1^c$  denota um resultado negativo ao teste 1,  $T_2^c$  denota um resultado negativo ao teste 2 e  $D^c$  denota que o indivíduo não porta a doença. A sensibilidade  $S_{12(s)}$  da combinação em série dos testes 1 e 2 é dada por

$$S_{12(s)} = P(T_1 \cap T_2 | D) = S_1 S_2,$$

e a especificidade  $E_{12(s)}$  da combinação em série é dada por

$$\begin{aligned} E_{12(s)} &= P[(T_1 \cap T_2)^c | D^c] = P(T_1^c \cup T_2^c | D^c) \\ &= P(T_1^c | D^c) + P(T_2^c | D^c) - P(T_2^c \cap T_1^c | D^c) = E_1 + E_2 - E_1 E_2 \end{aligned}$$

Notar que estas equações são apresentadas sempre sob o pressuposto de que  $T_1$  e  $T_2$  são eventos independentes. As  $S$  e  $E$  de três ou mais testes independentes associados em série ou em paralelo podem ser encontradas segundo extensões destas equações.

### 3.10.4. O modelo com uma covariável: uma nova proposta

Será descrita a seguir uma extensão do método Bayesiano proposto por JOSEPH et al. (1995) para a estimação das medidas de desempenho de um ou mais testes diagnósticos, introduzindo a possibilidade de considerar no modelo uma covariável. Por simplicidade, seja a situação onde se deseja estimar as medidas de desempenho de dois testes diagnósticos. Sendo  $W$  uma covariável e considerando que  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$  e  $P$  são associados a  $W$  conforme as expressões

$$\begin{aligned} \ln \frac{S_1}{1 - S_1} &= \beta_{10} + \beta_{11}W, \\ \ln \frac{S_2}{1 - S_2} &= \beta_{20} + \beta_{21}W, \\ \ln \frac{E_1}{1 - E_1} &= \beta_{30} + \beta_{31}W, \\ \ln \frac{E_2}{1 - E_2} &= \beta_{40} + \beta_{41}W, \text{ e} \\ \ln \frac{P}{1 - P} &= \beta_{50} + \beta_{51}W, \end{aligned}$$

o vetor de parâmetros  $\theta$  é dado agora por  $\theta = (\beta_{jl}, j=1, \dots, 5, l=0, 1)$ . Destas expressões,

$$\begin{aligned} S_1 &= \frac{\exp(\beta_{10} + \beta_{11}W)}{1 + \exp(\beta_{10} + \beta_{11}W)}, \\ S_2 &= \frac{\exp(\beta_{20} + \beta_{21}W)}{1 + \exp(\beta_{20} + \beta_{21}W)}, \\ E_1 &= \frac{\exp(\beta_{30} + \beta_{31}W)}{1 + \exp(\beta_{30} + \beta_{31}W)}, \\ E_2 &= \frac{\exp(\beta_{40} + \beta_{41}W)}{1 + \exp(\beta_{40} + \beta_{41}W)} \text{ e} \\ P &= \frac{\exp(\beta_{50} + \beta_{51}W)}{1 + \exp(\beta_{50} + \beta_{51}W)}. \end{aligned}$$

Seja  $G$  uma variável latente, representando um padrão ouro. Das probabilidades mostradas na última coluna da Tabela 3.4,

$$\begin{aligned}\pi(t_1, t_2) &= P(D=1|T_1=t_1, T_2=t_2) \\ &= \frac{PS_1^{t_1}(1-S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1-S_2)^{1-t_2}}{PS_1^{t_1}(1-S_1)^{1-t_1}S_2^{t_2}(1-S_2)^{1-t_2} + (1-P)E_1^{1-t_1}(1-E_1)^{t_1}E_2^{1-t_2}(1-E_2)^{t_2}}.\end{aligned}$$

e, assim, um indivíduo com resultado  $t_1$  no teste 1 e resultado  $t_2$  no teste 2 é considerado positivo com probabilidade  $\pi(t_1, t_2)$  e negativo com probabilidade  $1 - \pi(t_1, t_2)$ . Assim,  $G_i \sim$  Bernoulli  $[\pi(t_1, t_2)]$ , e

$$\begin{aligned}f(x_i) &= S_1^{t_1 g_i} (1-S_1)^{(1-t_1)g_i} S_2^{t_2 g_i} (1-S_2)^{(1-t_2)g_i} E_1^{(1-t_1)(1-g_i)} (1-E_1)^{t_1(1-g_i)} \times \\ &\times E_2^{(1-t_2)(1-g_i)} (1-E_2)^{t_2(1-g_i)} P^{g_i} (1-P)^{1-g_i}\end{aligned}$$

é a função densidade conjunta, onde  $x_i$  é uma observação de  $\mathcal{D} = \{(g_i, t_1, t_2); i=1, \dots, n\}$ .

Substituindo  $S_1$  por  $\exp(\beta_{10} + \beta_{11}W)/(1+\exp(\beta_{10} + \beta_{11}W))$ ,  $S_2$  por  $\exp(\beta_{20} + \beta_{21}W)/(1+\exp(\beta_{20} + \beta_{21}W))$ , etc., a função de verossimilhança para  $\theta$  é dada por

$$\begin{aligned}L(\theta) &= \frac{\exp\left(\beta_{10} \sum_{i=1}^n t_{1i} g_i + \beta_{20} \sum_{i=1}^n t_{2i} g_i + \beta_{30} \sum_{i=1}^n (1-t_{1i})(1-g_i) + \beta_{40} \sum_{i=1}^n (1-t_{2i})(1-g_i) + \beta_{50} \sum_{i=1}^n g_i\right)}{\prod_{i=1}^n (1+e^{\beta_{10}+\beta_{11}w_i})^{g_i} (1+e^{\beta_{20}+\beta_{21}w_i})^{g_i} (1+e^{\beta_{30}+\beta_{31}w_i})^{1-g_i} (1+e^{\beta_{40}+\beta_{41}w_i})^{1-g_i} (1+e^{\beta_{50}+\beta_{51}w_i})} \\ &\times \exp\left(\beta_{11} \sum_{i=1}^n w_i t_{1i} g_i + \beta_{21} \sum_{i=1}^n w_i t_{2i} g_i + \beta_{31} \sum_{i=1}^n w_i (1-t_{1i})(1-g_i) + \beta_{41} \sum_{i=1}^n w_i (1-t_{2i})(1-g_i) + \beta_{51} \sum_{i=1}^n w_i g_i\right)\end{aligned}$$

Considerando as densidades *a priori* independentes  $\beta_{jl} \sim N(a_{jl}, b_{jl})$ ,  $j = 1, \dots, 5$ ,  $l=0, 1$ , onde  $a_{jl}$  e  $b_{jl}$  são hiperparâmetros conhecidos,

$$\pi(\theta) \propto \prod_{j=1}^5 \exp\left(-\frac{(\beta_{j0} - a_{j0})^2}{2b_{j0}^2}\right) \exp\left(-\frac{(\beta_{j1} - a_{j1})^2}{2b_{j1}^2}\right),$$

e, da forma usual, a densidade conjunta *a posteriori* para  $\theta$  é dada por

$$\pi(\theta | \mathcal{D}) \propto \pi(\theta) L(\theta).$$

Como

$$\begin{aligned} \prod_{i=1}^n (1 + e^{\beta_{10} + \beta_{11} w_i})^{g_i} &= \exp \left[ \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{10} + \beta_{11} w_i}) \right], \\ \prod_{i=1}^n (1 + e^{\beta_{20} + \beta_{21} w_i})^{g_i} &= \exp \left[ \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{20} + \beta_{21} w_i}) \right], \\ \prod_{i=1}^n (1 + e^{\beta_{30} + \beta_{31} w_i})^{(1-g_i)} &= \exp \left[ \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln(1 + e^{\beta_{30} + \beta_{31} w_i}) \right], \end{aligned}$$

e, assim por diante, as densidades condicionais *a posteriori* são dadas por

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{10} | \theta_{(\beta_{10})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{10}; b_{10}) \times \exp \left\{ \beta_{10} \sum_{i=1}^n t_i g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{10} + \beta_{11} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{20} | \theta_{(\beta_{20})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{20}; b_{20}) \times \exp \left\{ \beta_{20} \sum_{i=1}^n t_{2i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{20} + \beta_{21} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{30} | \theta_{(\beta_{30})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{30}; b_{30}) \times \exp \left\{ \beta_{30} \sum_{i=1}^n (1-t_{1i})(1-g_i) - \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln(1 + e^{\beta_{30} + \beta_{31} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{40} | \theta_{(\beta_{40})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{40}; b_{40}) \times \exp \left\{ \beta_{40} \sum_{i=1}^n (1-t_{2i})(1-g_i) - \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln(1 + e^{\beta_{40} + \beta_{41} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{50} | \theta_{(\beta_{50})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{50}; b_{50}) \times \exp \left\{ \beta_{50} \sum_{i=1}^n g_i - \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta_{50} + \beta_{51} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{11} | \theta_{(\beta_{11})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{11}; b_{11}) \times \exp \left\{ \beta_{11} \sum_{i=1}^n w_i t_i g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{10} + \beta_{11} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{21} | \theta_{(\beta_{21})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{21}; b_{21}) \times \exp \left\{ \beta_{21} \sum_{i=1}^n w_i t_{2i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{20} + \beta_{21} w_i}) \right\}, \\ \pi(\beta_{31} | \theta_{(\beta_{31})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{31}; b_{31}) \times \exp \left\{ \beta_{31} \sum_{i=1}^n w_i (1-t_{1i})(1-g_i) - \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln(1 + e^{\beta_{30} + \beta_{31} w_i}) \right\}, \end{aligned}$$

$$\pi(\beta_{41} | \theta_{(\beta_{41})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{41}; b_{41}) \times \exp \left\{ \beta_{41} \sum_{i=1}^n w_i (1 - t_{2i}) (1 - g_i) - \sum_{i=1}^n (1 - g_i) \ln(1 + e^{\beta_{40} + \beta_{41} w_i}) \right\} e$$

$$\pi(\beta_{51} | \theta_{(\beta_{51})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{51}; b_{51}) \times \exp \left\{ \beta_{51} \sum_{i=1}^n w_i g_i - \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta_{50} + \beta_{51} w_i}) \right\},$$

onde, por exemplo,  $\theta_{(\beta_{10})}$  é o vetor  $\theta$  sem o parâmetro  $\beta_{10}$ . Estas densidades condicionais *a posteriori* não são identificáveis facilmente, como no método proposto por JOSEPH et al. (1995). Por outro lado, podemos utilizar o algoritmo de Metropolis-Hastings. Iniciando com os valores

$$\theta^{(0)} = (\beta_{jl}^{(0)}, j = 1, \dots, 5, l = 0, 1)$$

e  $G^{(0)}$ , os passos de cada ciclo são os seguintes:

(i) gera-se um candidato a  $\beta_{10}$ , de uma distribuição normal  $N(a_{10}; b_{10})$  e chamo este valor de  $\beta_{10}^*$ ;

$$(ii) \text{ seja } \psi(\beta_{10}^*) = \exp \left\{ \beta_{10}^* \sum_{i=1}^n t_{1i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{10}^* + \beta_{11} w_i}) \right\}$$

$$(iii) \text{ seja } \psi(\beta_{10}^{**}) = \exp \left\{ \beta_{10}^{**} \sum_{i=1}^n t_{1i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{10}^{**} + \beta_{11} w_i}) \right\} \text{ onde } \beta_{10}^{**} \text{ é o valor de } \beta_{10} \text{ que}$$

foi gerado no ciclo anterior;

$$(iv) \text{ seja } ratio = \frac{\psi(\beta_{10}^*)}{\psi(\beta_{10}^{**})};$$

(v) gera-se  $U \sim \text{Uniforme}(0;1)$ ;

(vi) atualizo  $\beta_{10}$  com  $\beta_{10}^*$  se  $U \leq \min(1; ratio)$ , caso contrário,  $\beta_{10}$  permanece igual a  $\beta_{10}^{**}$ ;

(vii) repetem-se os passos (i) a (vi), para  $\beta_{20}$  a  $\beta_{50}$  e  $\beta_{21}$  a  $\beta_{51}$ ;

(viii) atualizo a variável latente  $G$ , onde  $G_i \sim \text{Bernoulli}[(t_{1i}, t_{2i})]$ ;

(ix) repete-se o processo até obter-se uma sequência estacionária.

Se considerados 3 testes, os parâmetros  $S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3$  e  $P$  são relacionados a  $W$  conforme as equações

$$\begin{aligned} \ln \frac{S_1}{1-S_1} &= \beta_{10} + \beta_{11}W, & \ln \frac{E_1}{1-E_1} &= \beta_{40} + \beta_{41}W, \\ \ln \frac{S_2}{1-S_2} &= \beta_{20} + \beta_{21}W, & \ln \frac{E_2}{1-E_2} &= \beta_{50} + \beta_{51}W, \\ \ln \frac{S_3}{1-S_3} &= \beta_{30} + \beta_{31}W, & \ln \frac{E_3}{1-E_3} &= \beta_{60} + \beta_{61}W, \text{ e} \\ \ln \frac{P}{1-P} &= \beta_{70} + \beta_{71}W, \end{aligned}$$

e o vetor de parâmetros  $\theta$  é dado agora por  $\theta = (\beta_{jl}, j=1, \dots, 7, l=0, 1)$ . A probabilidade  $\pi(\cdot)$  é agora dada por

$$\begin{aligned} \pi(t_1, t_2, t_3) &= P(D=1 | T_1=t_1; T_2=t_2; T_3=t_3) \\ &= \frac{P\left[\prod_{r=1}^3 S_r^{t_r} (1-S_r)^{1-t_r}\right]}{P\left[\prod_{r=1}^3 S_r^{t_r} (1-S_r)^{1-t_r}\right] + (1-P)\left[\prod_{r=1}^3 E_r^{1-t_r} (1-E_r)^{t_r}\right]} \end{aligned}$$

e a função de verossimilhança para  $\theta$  é dada por

$$\begin{aligned} L(\theta) &= \frac{\exp\left(\sum_{m=1}^3 \beta_{m0} \sum_{i=1}^n t_{m_i} g_i + \sum_{m=4}^6 \beta_{m0} \sum_{i=1}^n (1-t_{(m-3)_i}) (1-g_i) + \beta_{70} \sum_{i=1}^n g_i\right)}{\prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{m=1}^3 \left[1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m1} w_i}\right]^{g_i} \prod_{m=4}^6 \left[1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m1} w_i}\right]^{(1-g_i)} \left[1 + e^{\beta_{70} + \beta_{71} w_i}\right] \right\}} \times \\ &\times \exp\left(\sum_{m=1}^3 \beta_{m1} \sum_{i=1}^n w_i t_{m_i} g_i + \sum_{m=4}^6 \beta_{m1} \sum_{i=1}^n w_i (1-t_{m_i}) (1-g_i) + \beta_{71} \sum_{i=1}^n w_i g_i\right). \end{aligned}$$

Considerando as densidades *a priori* independentes  $\beta_{jl} \sim N(a_{jl}; b_{jl})$ ,  $j = 1, \dots, 7$ ,  $l = 0, 1$ , onde  $a_{jl}$  e  $b_{jl}$  são hiperparâmetros conhecidos,

$$\pi(\theta) \propto \prod_{j=1}^7 \exp\left(-\frac{(\beta_{j0} - a_{j0})^2}{2b_{j0}^2}\right) \exp\left(-\frac{(\beta_{j1} - a_{j1})^2}{2b_{j1}^2}\right),$$

e as densidades condicionais a posteriori são dadas por

$$\pi(\beta_{m0} | \theta_{(\beta_{m0})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{m0}; b_{m0}) \times \exp\left\{\beta_{m0} \sum_{i=1}^n t_{m_i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m1} w_i})\right\} e$$

$$\pi(\beta_{m1} | \theta_{(\beta_{m1})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{m1}; b_{m1}) \times \exp\left\{\beta_{m1} \sum_{i=1}^n w_i t_{m_i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln(1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m1} w_i})\right\}$$

para  $m = 1, \dots, 3$ ,

$$\pi(\beta_{m0} | \theta_{(\beta_{m0})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{m0}; b_{m0}) \times \exp\left\{\beta_{m0} \sum_{i=1}^n (1 - t_{(m-3)_i}) (1 - g_i) - \sum_{i=1}^n (1 - g_i) \ln(1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m0} w_i})\right\}$$

e

$$\pi(\beta_{m1} | \theta_{(\beta_{m1})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{m1}; b_{m1}) \times \exp\left\{\beta_{m1} \sum_{i=1}^n w_i (1 - t_{(m-3)_i}) (1 - g_i) - \sum_{i=1}^n (1 - g_i) \ln(1 + e^{\beta_{m0} + \beta_{m1} w_i})\right\}$$

para  $m = 4, \dots, 6$ , e, finalmente,

$$\pi(\beta_{70} | \theta_{(\beta_{70})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{70}; b_{70}) \times \exp\left\{\beta_{70} \sum_{i=1}^n g_i - \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta_{70} + \beta_{71} w_i})\right\} e$$

$$\pi(\beta_{71} | \theta_{(\beta_{71})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{71}; b_{71}) \times \exp\left\{\beta_{71} \sum_{i=1}^n w_i g_i - \sum_{i=1}^n \ln(1 + e^{\beta_{71} + \beta_{71} w_i})\right\}.$$

### 3.10.5. O modelo com mais de uma covariável

Novamente por simplicidade, seja a situação onde se deseja estimar as medidas de desempenho de dois testes diagnósticos. Considerando  $k$  covariáveis, seja  $W$  uma matriz de dimensões  $n \times (k+1)$  contendo na sua primeira coluna um vetor de elementos 1, representando um termo constante. Sendo  $\beta_j$  vetores de parâmetros,  $j = 1, \dots, 5$ , onde  $\beta_j^T = (\beta_{j0}, \beta_{j1}, \dots, \beta_{jk})$ , e considerando

$$\begin{aligned} \ln \frac{S_1}{1 - S_1} &= W \beta_1, \\ \ln \frac{S_2}{1 - S_2} &= W \beta_2, \\ \ln \frac{E_1}{1 - E_1} &= W \beta_3, \\ \ln \frac{E_2}{1 - E_2} &= W \beta_4, \text{ e} \\ \ln \frac{P}{1 - P} &= W \beta_5, \end{aligned}$$

o vetor completo de parâmetros  $\theta$  é agora redefinido como  $\theta^T = (\beta_j, j = 1, \dots, 5)$ . O modelo possui então  $5(k+1)$  parâmetros, e a função de verossimilhança de  $\theta^T$  é dada por

$$L(\theta) = \frac{\exp \left( \sum_{m=1}^2 \sum_{l=0}^k \beta_{ml} \sum_{i=1}^n w_{il} t_{m,i} g_i + \sum_{m=3}^4 \sum_{l=0}^k \beta_{ml} \sum_{i=1}^n w_{il} (1 - t_{(m-2),i}) (1 - g_i) + \sum_{l=0}^k \beta_{5l} \sum_{i=1}^n w_{il} g_i \right)}{\prod_{i=1}^n \left\{ \prod_{m=1}^2 \left[ 1 + \exp \left( \sum_{l=0}^k \beta_{ml} w_{il} \right) \right]^{g_i} \prod_{m=3}^4 \left[ 1 + \exp \left( \sum_{l=0}^k \beta_{ml} w_{il} \right) \right]^{1-g_i} \left[ 1 + \exp \left( \sum_{l=0}^k \beta_{5l} w_{il} \right) \right] \right\}}.$$

Considerando as densidades *a priori* independentes  $\beta_{jl} \sim N(a_{jl}, b_{jl})$ ,  $j = 1, \dots, 5$ ,  $l = 0, \dots, k$ , onde  $a_{jl}$  e  $b_{jl}$  são hiperparâmetros conhecidos, então



$$\pi(\theta) \propto \prod_{l=0}^k \prod_{j=1}^5 \exp\left(-\frac{(\beta_{jl} - a_{jl})^2}{2b_{jl}^2}\right),$$

e, para  $\lambda = 0, \dots, k$ , as densidades condicionais a posteriori são dadas por

$$\pi(\beta_{1\lambda} | \theta_{(\beta_{1\lambda})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{1\lambda}; b_{1\lambda}) \times \exp\left\{\beta_{1\lambda} \sum_{i=1}^n w_{i\lambda} t_{1i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln\left[1 + \exp\left(\sum_{l=0}^k \beta_{1l} w_{il}\right)\right]\right\},$$

$$\pi(\beta_{2\lambda} | \theta_{(\beta_{2\lambda})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{2\lambda}; b_{2\lambda}) \times \exp\left\{\beta_{2\lambda} \sum_{i=1}^n w_{i\lambda} t_{2i} g_i - \sum_{i=1}^n g_i \ln\left[1 + \exp\left(\sum_{l=0}^k \beta_{2l} w_{il}\right)\right]\right\},$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{3\lambda} | \theta_{(\beta_{3\lambda})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{3\lambda}; b_{3\lambda}) \\ &\times \exp\left\{\beta_{3\lambda} \sum_{i=1}^n w_{i\lambda} (1-t_{1i})(1-g_i) - \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln\left[1 + \exp\left(\sum_{l=0}^k \beta_{3l} w_{il}\right)\right]\right\}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \pi(\beta_{4\lambda} | \theta_{(\beta_{4\lambda})}, \mathcal{D}) &\propto N(a_{4\lambda}; b_{4\lambda}) \\ &\times \exp\left\{\beta_{4\lambda} \sum_{i=1}^n w_{i\lambda} (1-t_{2i})(1-g_i) - \sum_{i=1}^n (1-g_i) \ln\left[1 + \exp\left(\sum_{l=0}^k \beta_{4l} w_{il}\right)\right]\right\}, \end{aligned}$$

e

$$\pi(\beta_{5\lambda} | \theta_{(\beta_{5\lambda})}, \mathcal{D}) \propto N(a_{5\lambda}; b_{5\lambda}) \times \exp\left\{\beta_{5\lambda} \sum_{i=1}^n w_{i\lambda} g_i - \sum_{i=1}^n \ln\left[1 + \exp\left(\sum_{l=0}^k \beta_{5l} w_{il}\right)\right]\right\}.$$

Novamente, o algoritmo de Metropolis-Hastings é utilizado para gerar amostras para cada parâmetro.

## *4. Resultados*

### **4.1. Descrição da amostra**

A idade das 1416 mulheres que participaram do estudo variou de 14 a 67 anos (mediana em 34 anos). Aproximadamente três quartos destas mulheres vivem com um companheiro (73,0%) e um terço possui mais de 8 anos de estudo (33,3%) (Tabela 4.1). A maioria é branca (67,2%) e relatou não possuir antecedente de tabagismo (64,3%).

Quanto às características relativas à vida sexual e reprodutiva (Tabela 4.2), metade das mulheres (50,3%) relatou ter tido um único parceiro sexual desde a sua primeira relação e quase três quartos (72,9%) iniciaram a vida sexual ainda na adolescência. Apenas 1,5% das mulheres ingressou no estudo antes de completar um ano desde sua primeira relação sexual. A maioria (86,1%) referiu ter tido um único parceiro nos últimos 12 meses, e o método anticoncepcional mais utilizado é o hormonal (26,9%).

**TABELA 4.1** – Descrição da amostra, segundo algumas características

	<i>n</i>	%
<b>idade</b>		
18 a 19 anos	119	8,5
20 a 24 anos	217	15,5
25 a 29 anos	194	13,8
30 a 34 anos	192	13,7
35 a 39 anos	188	13,4
40 a 44 anos	181	12,9
45 a 49 anos	143	10,2
50 a 54 anos	89	6,3
55 anos ou mais	80	5,7
<i>ignorado</i>	13	
<b>estado marital</b>		
vive com companheiro	1026	73,0
não vive com companheiro	379	27,0
<i>ignorado</i>	11	
<b>escolaridade</b>		
sem estudo	47	3,4
até 4 anos	398	28,3
5 a 8 anos	492	35,0
mais de 8 anos de estudo	468	33,3
<i>ignorado</i>	11	
<b>cor da pele</b>		
branca	940	67,2
negra	118	8,4
mestiça	333	23,8
outra	8	0,6
<i>ignorado</i>	17	
<b>tabagismo</b>		
nunca fumou	907	64,3
é fumante	269	19,1
fumou no passado	235	16,6
<i>ignorado</i>	5	

**TABELA 4.2** – Descrição da amostra, segundo características relativas à vida sexual e reprodutiva

	<i>n</i>	%		<i>n</i>	%
<b>idade à 1ª relação sexual</b>			<b>tempo de atividade sexual</b>		
até 14 anos	186	13,2	menos de 1 ano	21	1,5
15 a 16 anos	345	24,5	1 a 5 anos	215	15,4
17 a 19 anos	495	35,2	6 a 10 anos	233	16,7
20 a 25 anos	313	22,3	11 a 15 anos	217	15,6
26 ou mais	67	4,8	16 a 25 anos	415	29,8
<i>ignorado</i>	10		26 anos ou mais	293	21,0
			<i>ignorado</i>	22	
<b>gravidez atual</b>			<b>método anticoncepcional</b>		
sim	86	6,2	não usa	241	17,1
não	1293	93,8	hormonal	379	26,9
<i>ignorado</i>	37		condom	138	9,8
<b>número total de parceiros</b>			DIU	62	4,4
1	709	50,3	laqueadura	296	21,0
2	291	20,6	outros	293	20,8
3 a 5	328	23,3	<i>ignorado</i>	7	
6 ou mais	82	5,8			
<i>ignorado</i>	6				
<b>parceiros no último ano</b>					
nenhum	140	9,9			
1	1218	86,1			
2	41	2,9			
3 a 5	13	0,9			
6 ou mais	3	0,2			
<i>ignorado</i>	1				

A Tabela 4.3 mostra os resultados da citologia cervical, da inspeção visual do colo e da captura híbrida II. Apenas 4 mulheres não foram submetidas à citologia cervical e 3 mulheres não foram submetidas à inspeção visual, enquanto 594 mulheres (41,9%) não foram submetidas à captura híbrida II. Dentre as mulheres submetidas à citologia cervical, em 18 delas (1,3%) o material coletado foi considerado insatisfatório para um diagnóstico. A captura híbrida II gerou mais resultados positivos que a citologia cervical e a inspeção visual, 16,5% contra 5,9% e 5,3%, respectivamente.

**TABELA 4.3 – Resultados da citologia cervical, inspeção visual e captura híbrida II**

método diagnóstico	<i>n</i>	%
<b>citologia cervical</b>		
normal	1312	93,0
LSIL	19	1,4
HSIL	5	0,3
ASCUS	57	4,0
AGUS	1	0,07
material insatisfatório	18	1,3
<i>não realizada</i>	4	
<b>inspeção visual (IVA)</b>		
normal	1338	94,7
alterado	72	5,1
sugestivo de câncer invasor	3	0,2
<i>não realizada</i>	3	
<b>captura híbrida (CH II)</b>		
carga viral <1 RLU	686	83,5
carga viral ≥ 1 RLU	136	16,5
<i>não realizada</i>	594	

**TABELA 4.4 – Comparação entre os resultados da citologia cervical, inspeção visual e captura híbrida II**

citologia cervical	inspeção visual				captura híbrida II		
	normal	alterado	sugestivo de câncer	NR	<1 RLU	≥ 1 RLU	NR
normal	1253	57	1	1	657	102	553
LSIL	14	5	0	0	2	10	7
HSIL	5	0	0	0	0	4	1
ASCUS	46	9	2	0	19	17	21
AGUS	1	0	0	0	0	0	1
material insatisfatório	17	1	0	0	8	3	7
<i>não realizada</i>	2	0	0	2	0	0	4
total	1338	72	3	3	686	136	594

NR = não realizada

Uma comparação entre os resultados da citologia cervical, inspeção visual do colo e captura híbrida II é mostrada na Tabela 4.4. Dentre as 1393 mulheres submetidas à citologia cervical e à inspeção visual, 1269 resultados foram concordantes (coeficiente  $kappa = 0,16$ ). Verifica-se que inspeção visual sugeriu que 57 mulheres eram portadoras de neoplasia intra-epitelial e que uma era portadora de câncer, mas a citologia cervical as classificou como livres de alterações cervicais. Uma baixa concordância também foi verificada entre os resultados da inspeção visual e da captura híbrida II (coeficiente  $kappa = 0,16$ ). Foram submetidas 822 mulheres a ambos exames, sendo que estes concordaram em classificar 647 mulheres como sem alterações cervicais e 25 como positivas. Uma concordância um pouco maior foi encontrada entre a citologia cervical e a captura híbrida II (coeficiente  $kappa = 0,27$ ). A baixa concordância entre os resultados da citologia cervical e os outros testes é parcialmente explicada pelo grande número de materiais classificados como ASCUS pela citologia mas dados como negativos pela IVA e pela CH II (ver Tabela 4.4).

**TABELA 4.5** – Comparação entre os resultados da citologia cervical, inspeção visual e captura híbrida II, para as 809 mulheres submetidas aos três testes

	citologia +		citologia –		total
	CH II +	CH II –	CH II +	CH II –	
IVA +	9	2	15	35	<b>61</b>
IVA –	21	19	87	621	<b>748</b>
<b>total</b>	<b>30</b>	<b>21</b>	<b>102</b>	<b>656</b>	<b>809</b>

Foram submetidas aos três testes 809 mulheres (57,1% da amostra total). A Tabela 4.5 mostra uma comparação entre os resultados dos testes, quando consideradas somente estas mulheres.

**TABELA 4.6** – Frequências de resultados positivos produzidos pela citologia cervical, IVA e CH II, segundo algumas características das participantes do estudo

	citologia		IVA		CH II	
	n	%	n	%	n	%
<b>idade</b>						
até 19 anos	14	11,7	8	6,7	31	39,7
20 a 24 anos	15	7,0	22	10,2	32	21,3
25 a 29 anos	16	8,5	19	9,8	27	21,8
30 a 34 anos	7	3,7	8	4,2	16	14,7
35 a 39 anos	3	1,6	7	3,8	11	9,9
40 a 44 anos	8	4,5	5	2,8	7	6,5
45 a 49 anos	9	6,5	4	2,8	6	8,0
50 a 54 anos	5	5,7	0	0	4	10,3
55 anos ou mais	5	6,4	1	1,3	2	8,7
<b>estado marital</b>						
vive com companheiro	48	4,7	42	4,1	74	7,2
não vive com companheiro	34	9,2	33	8,8	61	16,1
<b>escolaridade</b>						
sem estudo	4	9,1	1	2,1	2	4,3
até 4 anos	17	4,4	12	3,0	25	6,3
5 a 8 anos	28	5,7	33	6,7	57	11,6
mais de 8 anos de estudo	33	7,2	29	6,2	52	11,1
<b>cor da pele</b>						
branca	49	5,3	50	5,3	78	8,3
negra	9	7,8	5	4,2	12	10,2
mestiça ou outra	24	7,2	20	5,9	42	12,3
<b>tabagismo</b>						
nunca fumou	50	5,6	44	4,9	87	9,6
fumante	23	8,7	23	8,6	35	13,0
fumou no passado	9	3,9	8	3,4	14	6,0

**TABELA 4.7** – Frequências de resultados positivos produzidos pela citologia cervical, IVA e CH II, segundo características relativas à vida sexual e reprodutiva

	citologia		IVA		CH II	
	n	%	n	%	n	%
<b>idade à 1ª relação sexual</b>						
até 14 anos	9	5,1	12	6,5	26	22,6
15 a 16 anos	35	10,3	31	9,0	47	21,0
17 a 19 anos	22	4,5	18	3,6	46	16,3
20 a 25 anos	13	4,2	11	3,5	15	9,2
26 ou mais	3	4,6	2	3,0	2	5,9
<b>gravidez atual</b>						
sim	6	7,0	3	3,5	12	29,3
não	71	5,6	67	5,2	119	15,7
<b>número total de parceiros</b>						
1	33	4,7	31	4,5	35	9,5
2	13	4,6	11	3,8	38	20,9
3 a 5	30	9,4	21	6,4	52	24,3
6 ou mais	6	7,4	10	12,2	11	20,0
<b>parceiros no último ano</b>						
nenhum	9	6,6	4	2,9	9	14,3
1	63	5,3	60	4,9	118	16,4
2	6	14,6	5	12,5	6	22,2
3 a 5	2	15,4	4	30,8	1	11,1
6 ou mais	2	66,7	2	66,7	2	66,7
<b>tempo de atividade sexual</b>						
menos de 1 ano	3	14,3	1	4,8	1	7,7
1 a 5 anos	22	10,3	20	9,3	44	32,6
6 a 10 anos	15	6,5	19	8,2	33	20,6
11 a 15 anos	9	4,3	15	6,9	19	14,5
16 a 25 anos	14	3,4	13	3,1	28	12,0
26 anos ou mais	19	6,6	5	1,7	11	7,9
<b>método anticoncepcional</b>						
não usa	12	5,1	4	1,7	17	17,4
hormonal	21	5,6	23	6,1	50	21,5
condom	13	9,4	17	12,3	21	21,4
DIU	3	4,8	6	9,7	4	10,8
laqueadura	19	6,5	10	3,4	16	9,1
outros	14	4,9	15	5,1	28	15,9



As Tabelas 4.6 e 4.7 mostram as freqüências de resultados positivos (definidos como no Quadro 3.1) produzidos pela citologia cervical, IVA e CH II, conforme algumas características das participantes do estudo. Nota-se que, na amostra, a freqüência de resultados positivos é maior entre as mulheres que não vivem com um companheiro e entre as fumantes, para os três testes estudados. A CH II produziu mais resultados positivos entre as mulheres mais jovens, sendo que a freqüência de positivos decresce conforme as faixas etárias avançam. Este efeito também ocorreu entre os resultados da IVA, porém, de maneira menos evidente. A citologia produziu mais resultados positivos entre as mulheres de 18 ou 19 anos, mas não apresentou uma redução importante conforme as faixas etárias avançaram.

#### **4.2. Desempenho dos testes, não os considerando simultaneamente**

O método descrito no Item 3.10 para a estimação das medidas de desempenho de um único teste diagnóstico e de  $P$  foi aplicado aos dados apresentados na Tabela 4.3, e os resultados estão apresentados na Tabela 4.8 na forma de médias *a posteriori* e intervalos de credibilidade de 95%. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivos e negativos da colpocitologia são denotados respectivamente por  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$  e  $VPN_1$ , da captura híbrida por  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$  e  $VPN_2$ , e da inspeção visual por  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$ . As distribuições *a priori* utilizaram os hiperparâmetros apresentados na Tabela 3.6, e os valores preditivos positivos e negativos foram estimados em função das respectivas  $S$ ,  $E$  e  $P$ , conforme as equações apresentadas no Item 1.1.

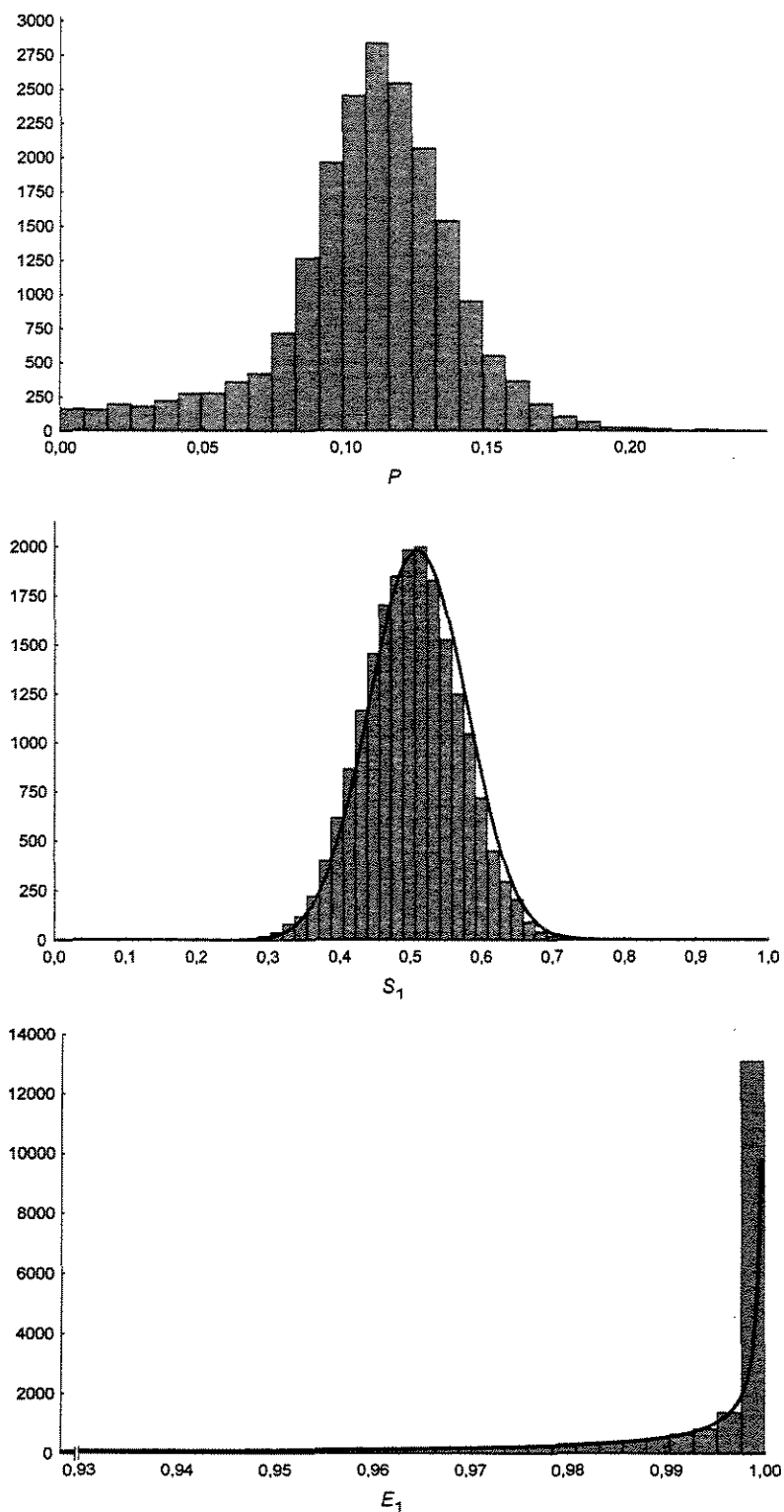
Conforme a Tabela 4.3, a citologia cervical apresentou  $a = 82$  resultados positivos e  $b = 1312$  resultados negativos, não sendo considerados os 18 casos em que o material

coletado era insatisfatório. A inspeção visual apresentou  $a = 75$  resultados positivos e  $b = 1338$  resultados negativos, e a captura híbrida apresentou  $a = 136$  resultados positivos e  $b = 686$  resultados negativos. Os resultados apresentados na Tabela 4.8 foram obtidos considerando estes valores, e não os valores referentes às 809 mulheres submetidas aos três testes (Tabela 4.5).

**TABELA 4.8** – Médias das distribuições marginais *a priori* e *a posteriori* de  $P$ ,  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$ ,  $VPN_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$ ,  $VPN_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$ , e intervalos de credibilidade 95%. A informação *a posteriori* foi obtida considerando um método por vez, e não simultaneamente

		informação "a priori"			informação "a posteriori"		
		média	ICr 95%		média	ICr 95%	
Colpocitologia	$P$	0,50	0,025	0,975	0,108	0,024	0,164
	$S_1$	0,51	0,368	0,651	0,502	0,371	0,634
	$E_1$	0,98	0,909	0,999	0,993	0,952	1,000
	$VPP_1$	0,96			0,896	0,213	1,000
	$VPN_1$	0,67			0,942	0,893	0,988
IVA	$P$	0,50	0,025	0,975	0,007	0,0002	0,026
	$S_2$	0,60	0,495	0,700	0,595	0,489	0,695
	$E_2$	0,72	0,600	0,825	0,941	0,927	0,954
	$VPP_2$	0,68			0,071	0,002	0,242
	$VPN_2$	0,64			0,997	0,988	0,999
CH II	$P$	0,50	0,025	0,975	0,114	0,007	0,237
	$S_3$	0,85	0,626	0,991	0,836	0,561	0,982
	$E_3$	0,87	0,626	0,991	0,919	0,834	0,992
	$VPP_3$	0,87			0,555	0,040	0,965
	$VPN_3$	0,85			0,975	0,888	0,999

ICr: intervalo de credibilidade



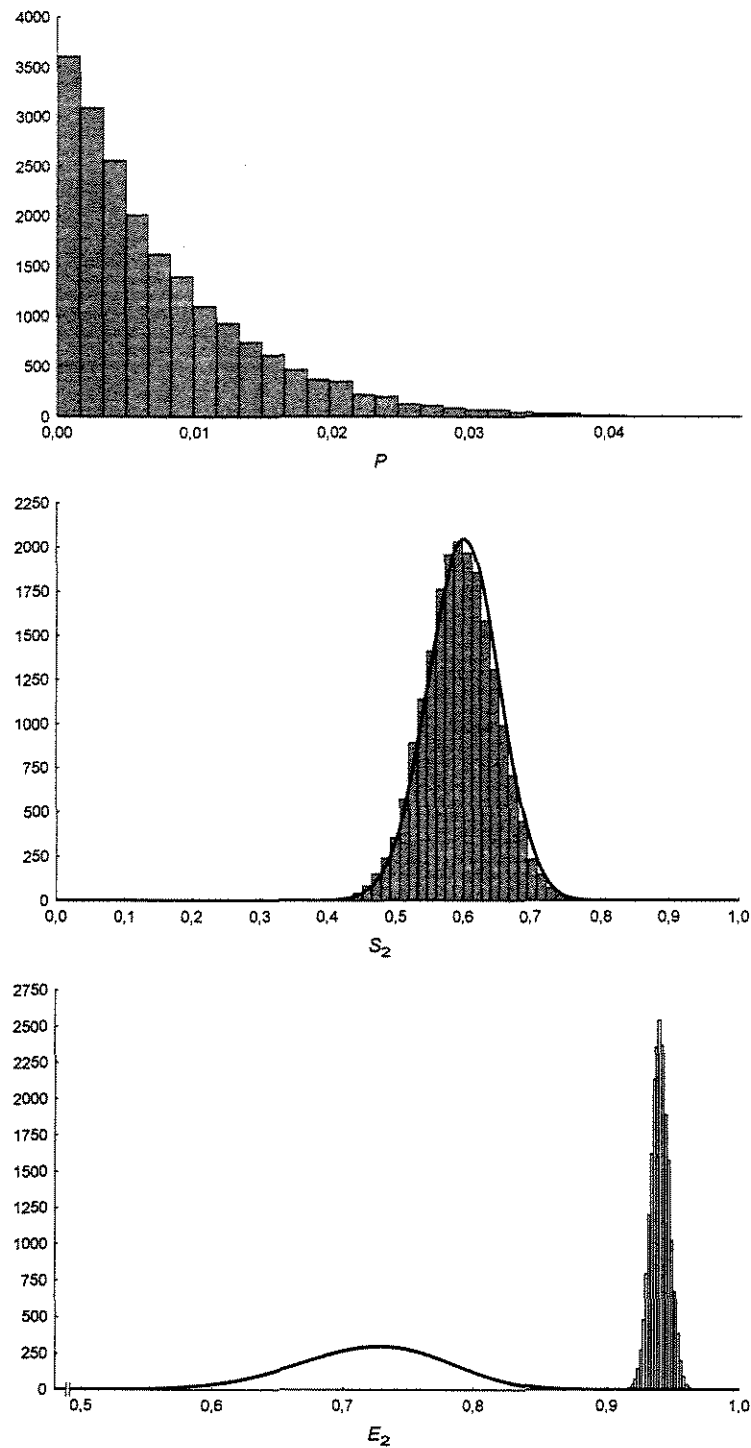
**FIGURA 4.1** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $P$ ,  $S_1$  e  $E_1$ , estimadas utilizando somente os resultados da citologia cervical. Sobrepostas aos histogramas de  $S_1$  e  $E_1$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*.

As distribuições marginais *a posteriori* de  $S_1$  e  $E_1$  são bastante próximas às distribuições *a priori*, conforme as respectivas distribuições representadas nos histogramas e nas curvas apresentados nos painéis central e inferior da Figura 4.1. Nota-se que a distribuição *a posteriori* de  $S_1$  difere-se da *priori* apenas por uma pequena diferença em locação (Figura 4.1, painel central).

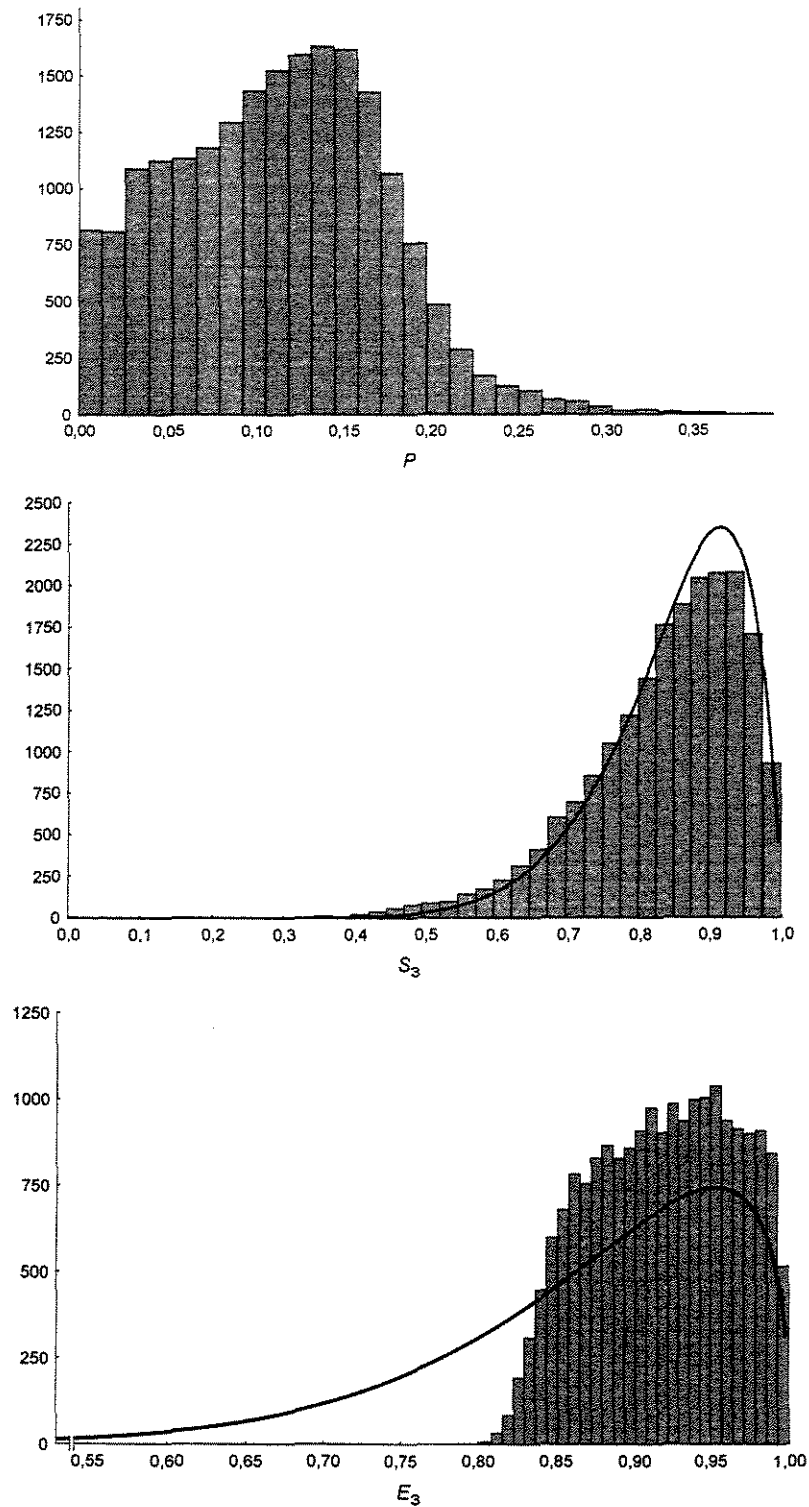
A distribuição marginal *a posteriori* de  $S_2$  também é bastante próxima à respectiva distribuição *a priori* (Figura 4.2, painel central), a não ser por uma pequena diferença em locação. Por outro lado, a distribuição marginal *a posteriori* de  $E_2$  é consideravelmente diferente de sua respectiva distribuição *a priori*, tanto em locação como em variabilidade (Figura 4.2, painel inferior).

A distribuição marginal *a posteriori* de  $S_3$  é também semelhante à sua respectiva distribuição *a priori* (Figura 4.3, painel central), são sendo agora visíveis diferenças em locação. A distribuição marginal *a posteriori* de  $E_3$  é notavelmente diferente de sua respectiva distribuição *a priori* quanto à sua variabilidade (Figura 4.3, painel inferior).

As Figuras 4.1, 4.2 e 4.3 ilustram em seus painéis superiores que as distribuições *a posteriori* de  $P$  apresentam formas bastante diferentes quando estimadas considerando os resultados individuais de cada um dos três testes. Embora as estimativas pontuais de  $P$  sejam próximas quando considerados os resultados da citologia cervical e da captura híbrida (0,108 e 0,114, respectivamente, como mostrado na Tabela 4.8), as respectivas distribuições *a posteriori* de  $P$  apresentam formas muito distintas. Os ganhos obtidos nas inferências sobre o parâmetro  $P$  quando considerados os três testes simultaneamente são discutidos no próximo item.



**FIGURA 4.2** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $P$ ,  $S_2$  e  $E_2$ , estimadas utilizando somente os resultados da inspeção visual. Sobrepostas aos histogramas de  $S_2$  e  $E_2$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*



**FIGURA 4.3** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $P$ ,  $S_3$  e  $E_3$ , estimadas utilizando somente os resultados da Captura Híbrida II. Sobrepostas aos histogramas de  $S_3$  e  $E_3$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*

### 4.3. Desempenho dos testes, considerando-os simultaneamente

A Tabela 4.9 mostra o resultado da aplicação do método de estimação Bayesiana das medidas de desempenho de três testes diagnósticos, apresentado no Item 3.10. Novamente, as informações *a priori* possuem distribuição beta, com os hiperparâmetros apresentados na Tabela 3.6.

**TABELA 4.9** – Médias das distribuições marginais *a priori* e *a posteriori* de  $P$ ,  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$ ,  $VPN_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$ ,  $VPN_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$ , e intervalos de credibilidade 95%. A informação *a posteriori* foi obtida considerando os três métodos simultaneamente

		informação <i>a priori</i>			informação <i>a posteriori</i>		
		média	ICr 95%		média	ICr 95%	
Colpocitologia	$S_1$	0,51	0,368	0,651	0,536	0,421	0,650
	$E_1$	0,98	0,909	0,999	0,970	0,955	0,984
	$VPP_1$	0,96			0,553	0,374	0,736
	$VPN_1$	0,67			0,968	0,948	0,983
IVA	$S_2$	0,60	0,495	0,700	0,529	0,435	0,625
	$E_2$	0,72	0,600	0,825	0,930	0,910	0,947
	$VPP_2$	0,68			0,340	0,224	0,462
	$VPN_2$	0,64			0,966	0,946	0,981
CH II	$S_3$	0,85	0,626	0,991	0,903	0,762	0,987
	$E_3$	0,87	0,626	0,991	0,887	0,859	0,914
	$VPP_3$	0,87			0,353	0,228	0,488
	$VPN_3$	0,85			0,992	0,978	0,999
	$P$	0,50	0,025	0,975	0,064	0,039	0,093

ICr: intervalo de credibilidade

As Figuras 4.4, 4.5 e 4.6 ilustram as distribuições *a posteriori* das medidas de desempenho dos três testes diagnósticos. A distribuição *a posteriori* de  $E_1$  (Figura 4.4,

painel superior direito) é agora bastante diferente de sua respectiva distribuição *a priori*, o que não ocorria quando esta distribuição era estimada considerando apenas os resultados da citologia cervical (Figura 4.1, painel inferior). A distribuição *a posteriori* de  $S_1$  (Figura 4.4, painel superior esquerdo) é semelhante à sua respectiva distribuição *a priori*, com alguma diferença em locação e variabilidade.

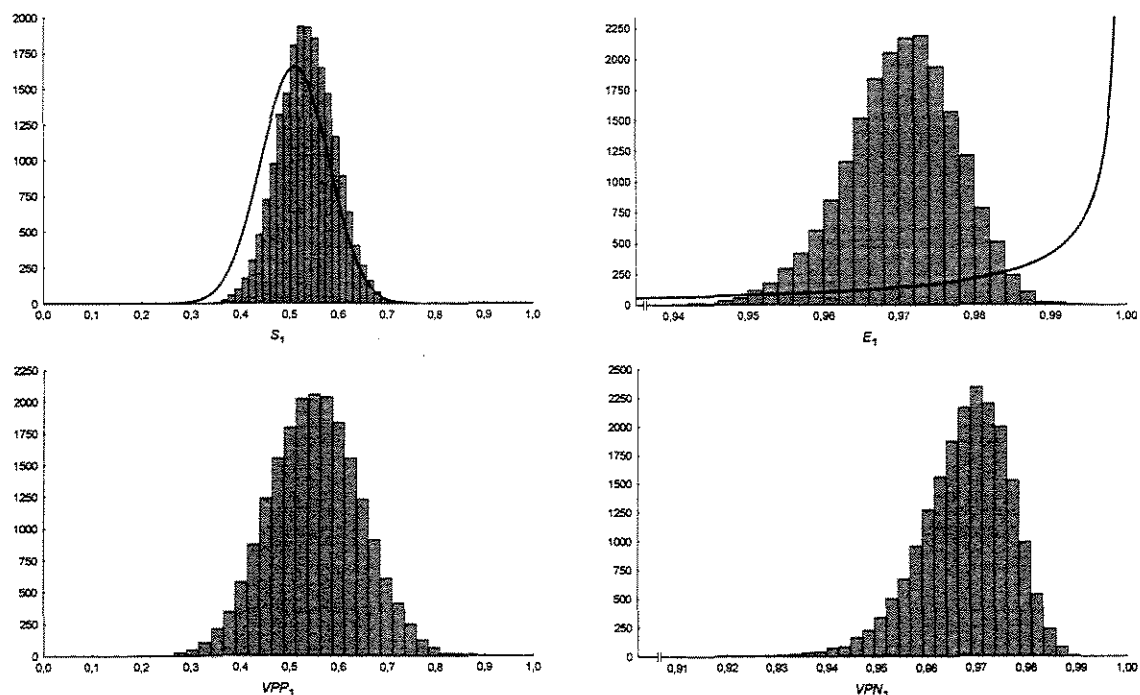
A distribuição *a posteriori* de  $S_2$  (Figura 4.5, painel superior esquerdo) é semelhante à sua respectiva distribuição *a priori* quanto a sua forma, mas é notavelmente diferente em locação. Assim como na situação onde eram considerados apenas os resultados da inspeção visual (Figura 4.2, painel inferior), a distribuição *a posteriori* de  $E_2$  é bastante distinta de sua distribuição *a priori* (Figura 4.5, painel superior direito).

A distribuições *a posteriori* de  $S_3$  e de  $E_3$  (Figura 4.6, painel superior) apresentam agora menor variabilidade do que na situação onde eram estimadas considerando apenas os resultados da captura híbrida (Figura 4.3, painéis central e inferior). A distribuição *a posteriori* de  $E_3$  é agora mais simétrica, mas ainda bem distinta de sua respectiva distribuição *a priori*.

A prevalência de lesões cervicais pré neoplásicas e neoplásicas obtida considerando os três testes simultaneamente é igual a 6,4% (ICr 95%: 3,9% ; 9,3%), sugerindo que  $P$  é pontualmente superestimada quando são utilizados apenas os resultados da captura híbrida (11,4%, conforme Tabela 4.8). Nota-se que esta superestimação também ocorre quando utilizados somente os resultados da citologia cervical (10,8%), mas subestimada quando utilizados somente os resultados da inspeção visual (0,7%). A Figura 4.7 ilustra que a distribuição *a posteriori* de  $P$  estimada



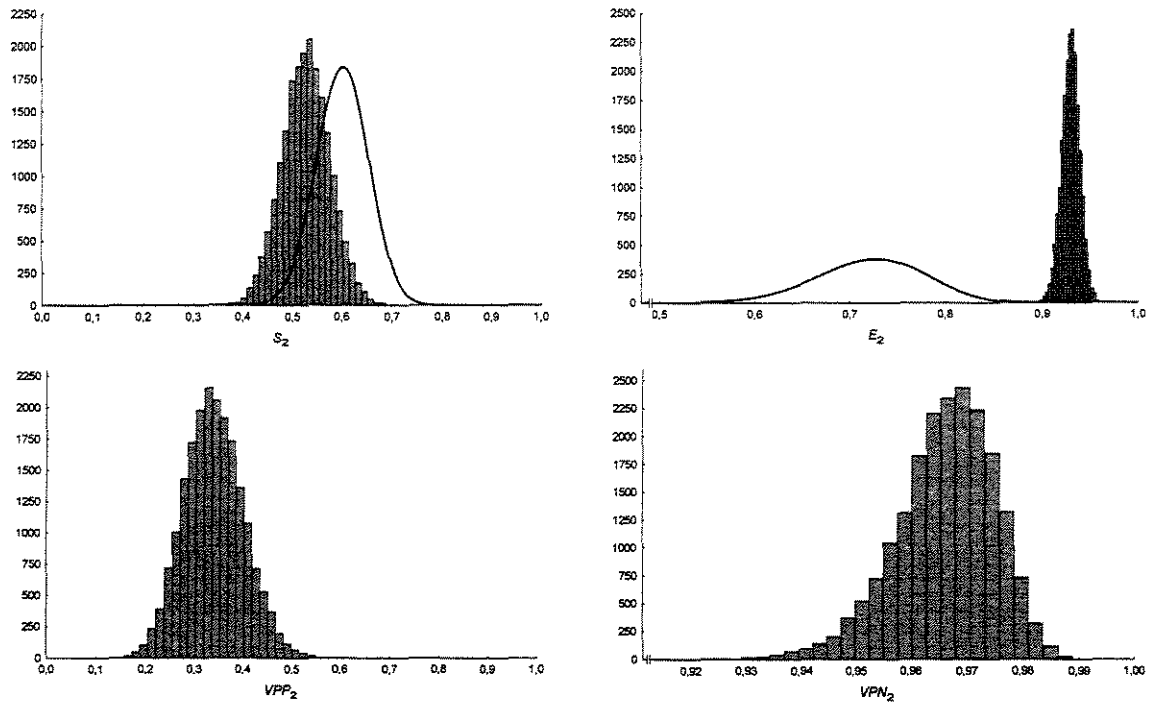
considerando os três testes simultaneamente difere-se bastante das distribuições de  $P$  obtidas considerando um teste de cada vez (painéis superiores das figuras 4.1, 4.2 e 4.3).



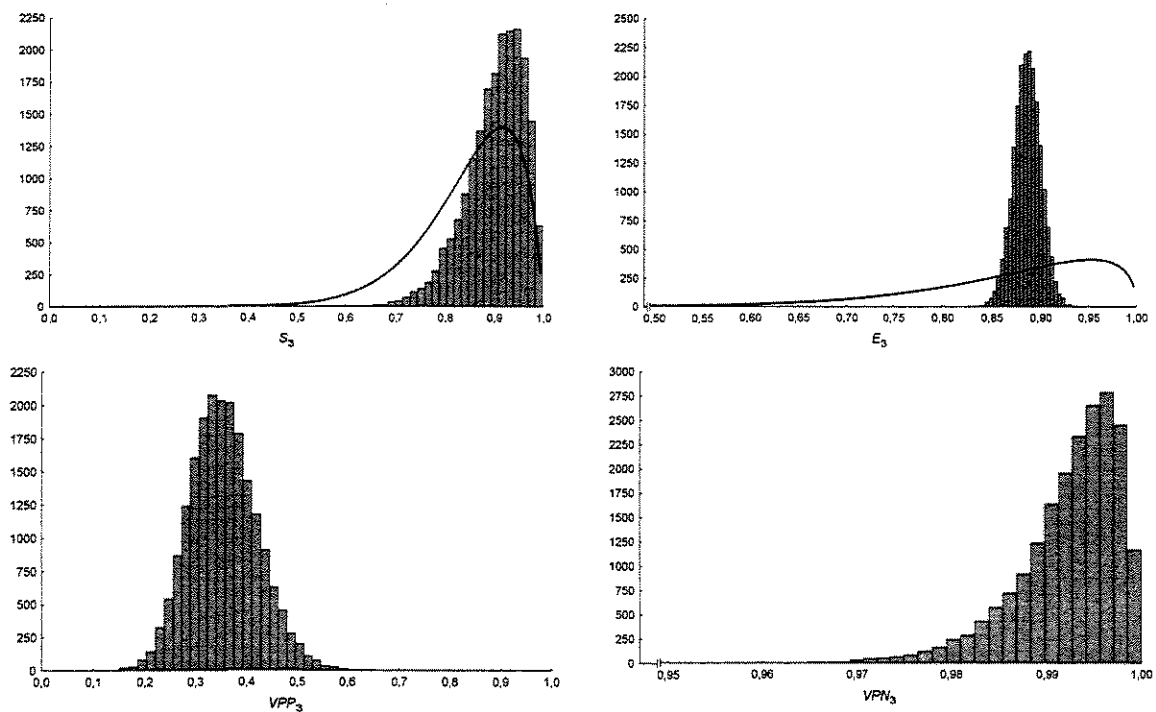
**FIGURA 4.4** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$  e  $VPN_1$  (citologia cervical), obtidas considerando os três testes simultaneamente. Sobrepostas aos histogramas de  $S_1$  e  $E_1$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*

Em relação ao desempenho da citologia cervical, não são notadas profundas diferenças entre as estimativas pontuais *a posteriori* de  $S_1$  e de  $E_1$  e as médias das distribuições *a priori* (Tabela 4.9). Diferenças mais visíveis são notadas para o desempenho da inspeção visual do colo, especialmente para  $E_2$ . A estimativa pontual *a posteriori* deste parâmetro é igual a 0,93, enquanto a média da distribuição *a priori* é de 0,72. Para a captura híbrida II, a média da distribuição *a posteriori* de  $S_3$  (0,90) é maior que a média da distribuição *a priori* (0,85), enquanto não são observadas significativas

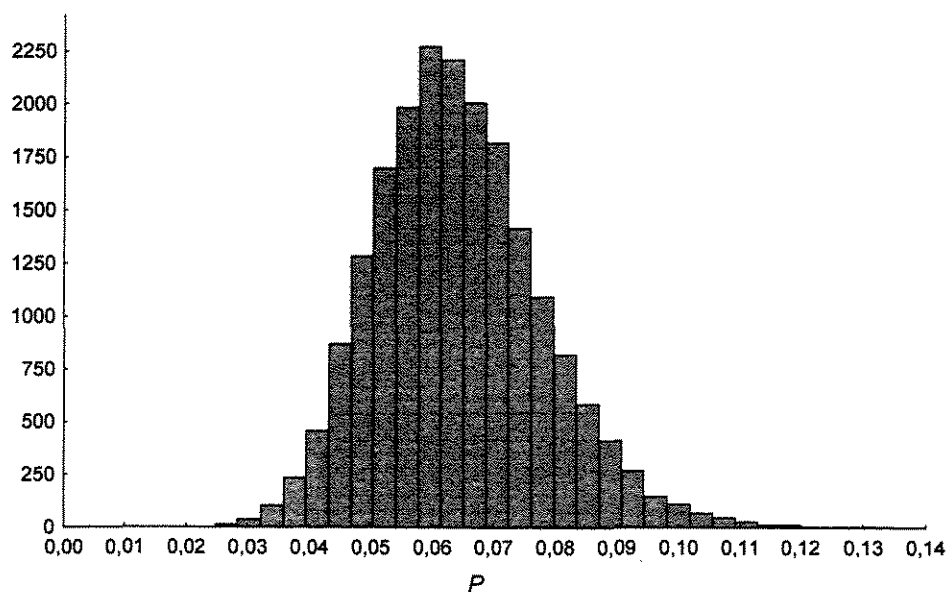
diferenças entre a média da distribuição *a posteriori* de  $E_3$  (0,887) e a média da respectiva distribuição *a priori* (0,87). Em relação a todos os três testes, as diferenças entre os valores positivos *a priori* e *a posteriori* são devidas à mudança da estimativa de  $P$  *a priori* para *a posteriori*.



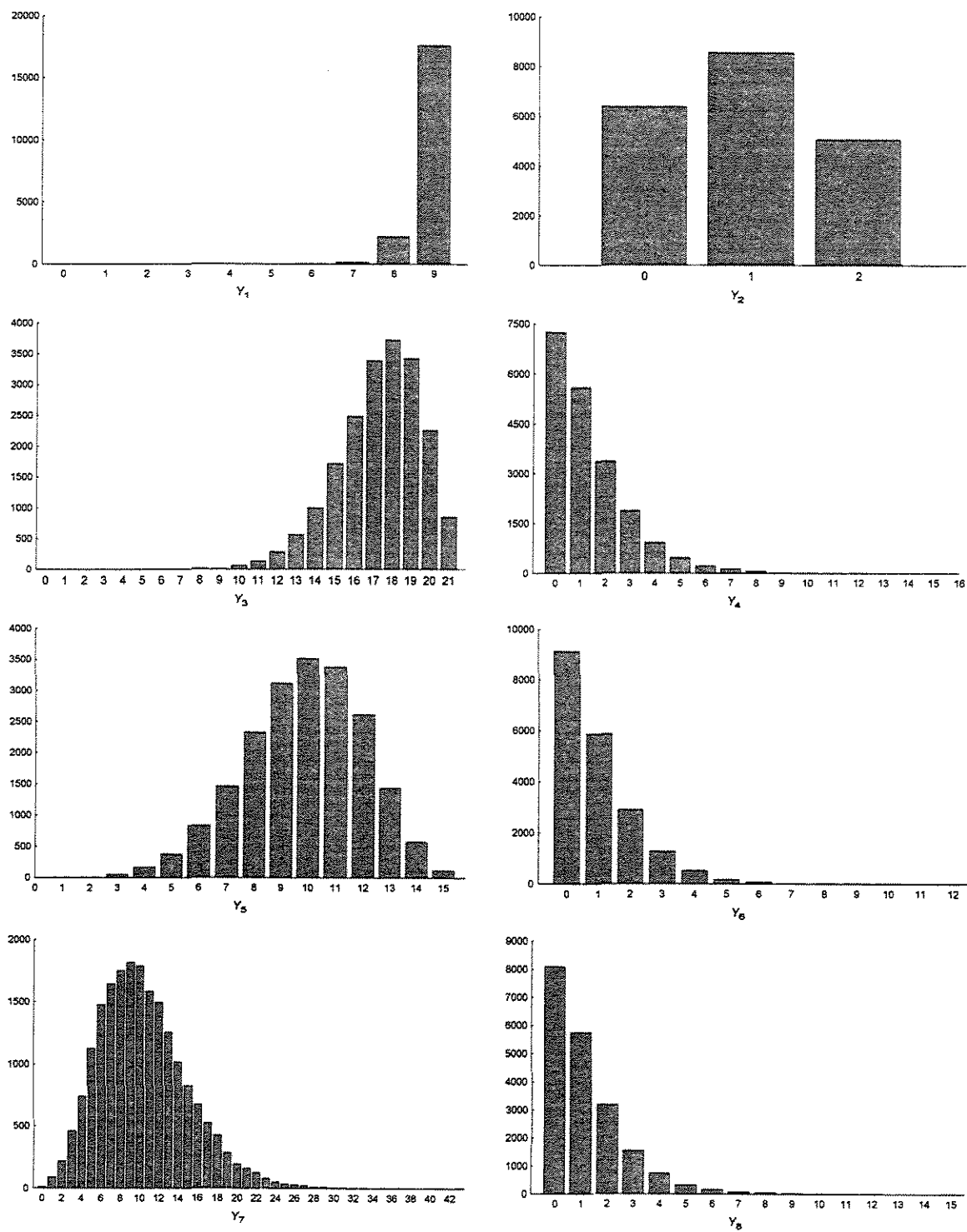
**FIGURA 4.5** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$  e  $VPN_2$ , (inspeção visual com ácido acético) obtidas considerando os três testes simultaneamente. Sobrepostas aos histogramas de  $S_2$  e  $E_2$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*



**FIGURA 4.6** – Histogramas das distribuições *a posteriori* de  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$  (Captura Híbrida II), obtidas considerando os três testes simultaneamente. Sobrepostas aos histogramas de  $S_3$  e  $E_3$  aparecem as curvas que representam as respectivas distribuições *a priori*



**FIGURA 4.7** – Histogramas da distribuição *a posteriori* de  $P$  quando considerados os três testes simultaneamente.



**FIGURA 4.8** – Gráficos de barras representando as distribuições de  $Y_1$  a  $Y_8$ , obtidas por amostradores de Gibbs

**TABELA 4.10** – Médias das distribuições marginais de  $Y_1$  a  $Y_8$ , associadas a cada uma das oito possíveis combinações dos resultados dos métodos diagnósticos

resultado da citologia	resultado da IVA	resultado da CH II	observações amostrais ( $a_i$ )	média de $Y_i$
+	+	+	9	8,8727
+	+	–	2	0,9334
+	–	+	21	17,3346
+	–	–	19	1,3684
–	+	+	15	9,8461
–	+	–	35	0,9657
–	–	+	87	10,3906
–	–	–	621	1,1870

A média de  $Y_i$  é o número esperado de positivos

A Figura 4.8 mostra gráficos de barras representando as distribuições *a posteriori* de  $Y_1$  a  $Y_8$ , obtidas por amostradores de Gibbs. Sendo que cada variável  $Y_i$ ,  $i = 1, \dots, 8$ , representa o número de mulheres realmente portadoras de lesões cervicais, de acordo com cada uma das 8 possíveis combinação dos resultados dos três testes diagnósticos, a média de  $Y_i$  pode ser interpretada como o respectivo número esperado de mulheres portadoras de lesões. A Tabela 4.10 mostra a média de cada distribuição marginal *a posteriori* estimada de  $Y_i$ ,  $i = 1, \dots, 8$ , e o respectivo número de observações amostrais segundo cada combinação de resultados dos testes diagnósticos. O *VPP* para cada combinação de resultados pode ser aproximado pelo quociente entre a respectiva média de  $Y_i$  e o número  $a_i$  de observações amostrais. A Tabela 4.11 mostra os *VPPs* assim encontrados, bem como os *VPPs* para cada teste individualmente e para as possíveis combinações de 2 testes. Nesta Tabela, os *VPPs* para a citologia cervical (0,559),

inspeção visual do colo (0,338) e captura híbrida II (0,352) diferem-se levemente dos apresentados na Tabela 4.9 por serem estimados por formas diferentes.

**TABELA 4.11** – Valores preditivos positivos esperados para cada combinação de resultados dos testes diagnósticos

resultado dos testes			observações amostrais ( $a_i$ )	número esperado de positivos	VPP esperado
citologia	IVA	CH II			
+	+	+	9	8,8727	0,986
+	+	–	2	0,9334	0,467
+	–	+	21	17,3346	0,825
+	–	–	19	1,3684	0,072
–	+	+	15	9,8461	0,656
–	+	–	35	0,9657	0,028
–	–	+	87	10,3906	0,119
–	–	–	621	1,1870	0,002
+	+ / –	+ / –	51	28,5091	0,559
+ / –	+	+ / –	61	20,6179	0,338
+ / –	+ / –	+	132	46,4440	0,352
+	+	+ / –	11	9,8061	0,891
+	+ / –	+	30	26,2073	0,874
+ / –	+	+	24	18,7188	0,780

O dados apresentados na Tabela 4.11 sugerem que, apesar dos *VPPs* isolados da citologia e da IVA serem baixos (0,559 e 0,338, respectivamente), a associação entre resultados positivos a ambos testes apresenta um *VPP* relativamente alto (0,891). Entretanto, nota-se que este *VPP* pode ser reduzido se a CH II apresentar um resultado negativo (0,467). Aparentemente, a melhor associação entre dois testes, em termos de *VPP*, é entre os resultados positivos da citologia e da CH II (*VPP* igual a 0,874), pois, se a IVA apresentar um resultado negativo, esse *VPP* não sofre uma importante redução (o *VPP* seria igual a 0,825). Uma maior discussão sobre a associação dos testes, em termos de *S* e de *E*, será apresentada na próxima seção.

#### **4.4. Desempenho das associações entre os testes diagnósticos**

As medidas do desempenho das associações entre os testes diagnósticos, em série e em paralelo, foram estimadas baseado nas medidas de *S* e *E* para cada teste exibidas na Tabela 4.9 e nas equações apresentadas na seção 3.10.3. A Tabela 4.12 exhibe novamente as estimativas Bayesianas individuais de  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $S_3$  e  $E_3$  (Tabela 4.9) para cada teste e as estimativas de *S* e de *E* para as associações entre os testes. Nota-se que as associações em paralelo mostram ganhos em *S* e as associações em série mostram ganhos em *E*. Enquanto as associações em paralelo entre a colpocitologia e a CH II e entre a IVA e a CH II apresentam *S* estimadas próximas a 0,95, a *S* estimada para a associação entre os três testes é apenas cerca de 3% maior (0,979). Isto sugere que apenas dois testes usados em paralelo bastariam para a obtenção de um efetivo ganho em *S*. Observa-se na Tabela 4.12 que, para qualquer associação entre dois testes, estima-se a *E* em aproximadamente 0,99.

**TABELA 4.12 – Desempenho das associações entre os testes diagnósticos**

Teste		informação <i>a posteriori</i>		
		média	ICr 95%	
Colpocitologia	$S_1$	0,536	0,421	0,650
	$E_1$	0,970	0,955	0,984
IVA	$S_2$	0,529	0,435	0,625
	$E_2$	0,930	0,910	0,947
CH II	$S_3$	0,903	0,762	0,987
	$E_3$	0,887	0,859	0,914
<b>associações em paralelo</b>				
Colpocitologia e IVA	$S_{12(p)}$	0,780	0,703	0,848
	$E_{12(p)}$	0,902	0,879	0,924
Colpocitologia e CH II	$S_{13(p)}$	0,955	0,887	0,994
	$E_{13(p)}$	0,861	0,829	0,891
IVA e CH II	$S_{23(p)}$	0,954	0,885	0,994
	$E_{23(p)}$	0,825	0,793	0,856
os três testes	$S_{123(p)}$	0,979	0,945	0,997
	$E_{123(p)}$	0,801	0,766	0,834
<b>associações em série</b>				
Colpocitologia e IVA	$S_{12(s)}$	0,283	0,205	0,369
	$E_{12(s)}$	0,998	0,997	0,999
Colpocitologia e CH II	$S_{13(s)}$	0,483	0,364	0,603
	$E_{13(s)}$	0,997	0,994	0,998
IVA e CH II	$S_{23(s)}$	0,477	0,368	0,582
	$E_{23(s)}$	0,992	0,988	0,994
os três testes	$S_{123(s)}$	0,256	0,178	0,342
	$E_{123(s)}$	0,9998	0,9996	0,9999

ICr: intervalo de credibilidade

É importante enfatizar que regras de decisão sobre quais testes em associação (e sobre qual o melhor tipo de associação, em série ou em paralelo) oferecem um melhor



desempenho no rastreamento das lesões precursoras não devem basear-se somente nestas medidas de  $S$  e de  $E$ , mas também nas estimativas dos custos e na viabilidade da aplicação de cada teste.

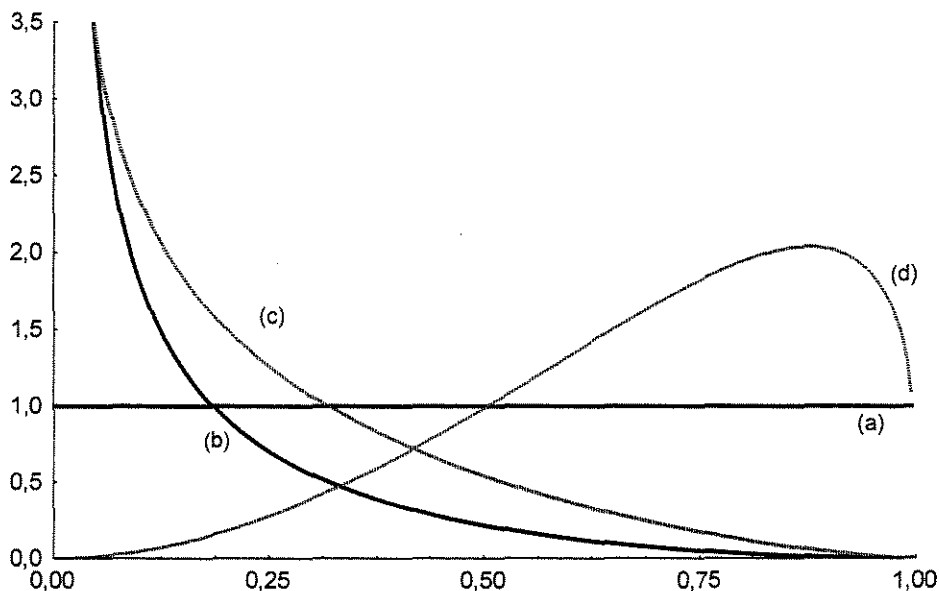
#### 4.5. Sensibilidade do método à distribuição *a priori* de $P$

A Tabela 4.13 mostra que as médias das distribuições marginais *a posteriori* de  $P$ ,  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$ ,  $VPN_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$ ,  $VPN_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$ , estimadas considerando os três métodos simultaneamente, sofrem poucas variações conforme diferentes escolhas para os hiperparâmetros da distribuição *a priori* de  $P$ . Nestas simulações, as distribuições *a priori* de  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $S_3$  e  $E_3$  não foram modificadas.

**TABELA 4.13** – Médias das distribuições marginais *a posteriori* de  $P$ ,  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $VPP_1$ ,  $VPN_1$ ,  $S_2$ ,  $E_2$ ,  $VPP_2$ ,  $VPN_2$ ,  $S_3$ ,  $E_3$ ,  $VPP_3$  e  $VPN_3$ , considerando os três métodos simultaneamente, para diferentes distribuições *a priori* de  $P$

		distribuição <i>a priori</i> de $P$			
		beta(1;1) média 0,5	beta(0,3;2,7) média 0,1	beta(0,6;2,4) média 0,2	beta(2,975;1,275) média 0,7
Colpocitologia	$S_1$	0,536	0,539	0,537	0,529
	$E_1$	0,970	0,970	0,970	0,971
	$VPP_1$	0,553	0,542	0,546	0,577
	$VPN_1$	0,968	0,969	0,969	0,965
IVA	$S_2$	0,529	0,531	0,529	0,524
	$E_2$	0,930	0,930	0,930	0,931
	$VPP_2$	0,340	0,331	0,335	0,359
	$VPN_2$	0,966	0,968	0,967	0,963
CH II	$S_3$	0,903	0,905	0,904	0,896
	$E_3$	0,887	0,886	0,886	0,889
	$VPP_3$	0,353	0,343	0,346	0,375
	$VPN_3$	0,992	0,993	0,993	0,991
	$P$	0,064	0,062	0,063	0,069

As distribuições *a priori* de  $P$ , utilizadas nas simulações apresentadas na Tabela 4.13, têm as suas densidades representadas na Figura 4.9.



**FIGURA 4.9** – Distribuições beta com parâmetros (1;1) (a), (0,3;2,7) (b), (0,6;2,4) (c) e (2,975;1,275) (d)

#### 4.6. Uma comparação com uma abordagem não Bayesiana

Embora o método proposto por HUI e WALTER (1980) seja originalmente voltado à estimação das sensibilidades e das especificidades de dois métodos diagnósticos aplicados simultaneamente em duas populações distintas, uma extensão deste método para a situação onde é estudado o desempenho de três testes em uma única população é descrita abaixo. Se  $T_1$ ,  $T_2$  e  $T_3$  denotam respectivamente resultados positivos aos testes 1, 2 e 3,  $D$  denota que o indivíduo porta a doença, os complementos  $T_1^c$ ,  $T_2^c$  e  $T_3^c$  denotam respectivamente resultados negativos aos testes 1, 2 e 3 e  $D^c$  denota que o indivíduo não porta a doença, então

$$P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 ) = P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 \cap D ) + P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 \cap D^c ).$$

Sendo

$$P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 \cap D ) = P( D ) P( T_1 | D ) P( T_2 | D \cap T_1 \cap T_3 ) P( T_3 | D \cap T_1 \cap T_2 ),$$

sob o pressuposto de que os resultados dos três testes são independentes,

$$P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 \cap D ) = P( D ) P( T_1 | D ) P( T_2 | D ) P( T_3 | D ) = PS_1S_2S_3.$$

Da mesma maneira,

$$\begin{aligned} P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 \cap D^c ) &= P( D^c ) P( T_1 | D^c ) P( T_2 | D^c ) P( T_3 | D^c ) \\ &= (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3). \end{aligned}$$

Conseqüentemente,

$$P( T_1 \cap T_2 \cap T_3 ) = PS_1S_2S_3 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3),$$

e analogamente é possível demonstrar também que

$$P( T_1 \cap T_2 \cap T_3^c ) = PS_1S_2(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3,$$

$$P( T_1 \cap T_2^c \cap T_3 ) = PS_1(1-S_2)S_3 + (1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3),$$

$$P( T_1 \cap T_2^c \cap T_3^c ) = PS_1(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)E_2E_3,$$

$$P( T_1^c \cap T_2 \cap T_3 ) = P(1-S_1)S_2S_3 + (1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3),$$

$$P(T_1^c \cap T_2 \cap T_3^c) = P(1-S_1)S_2(1-S_3) + (1-P)E_1(1-E_2)E_3,$$

$$P(T_1^c \cap T_2^c \cap T_3) = P(1-S_1)(1-S_2)S_3 + (1-P)E_1E_2(1-E_3)$$

e

$$P(T_1^c \cap T_2^c \cap T_3^c) = P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)E_1E_2E_3.$$

Sejam  $a_1, \dots, a_8$  os números observados, em uma amostra aleatória, de indivíduos cujas combinações dos resultados dos testes são representadas na Tabela 4.14. Sendo  $\theta$  o vetor de parâmetros  $\theta' = \{P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3\}$ , a função de verossimilhança  $L(\theta | a_1, \dots, a_8)$  é dada por

$$\begin{aligned} L(\theta | a_1, \dots, a_8) = & [PS_1S_2S_3 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3)]^{a_1} \\ & \times [PS_1S_2(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3]^{a_2} \\ & \times [PS_1(1-S_2)S_3 + (1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3)]^{a_3} \\ & \times [PS_1(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)E_2E_3]^{a_4} \\ & \times [P(1-S_1)S_2S_3 + (1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3)]^{a_5} \\ & \times [P(1-S_1)S_2(1-S_3) + (1-P)E_1(1-E_2)E_3]^{a_6} \\ & \times [P(1-S_1)(1-S_2)S_3 + (1-P)E_1E_2(1-E_3)]^{a_7} \\ & \times [P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)E_1E_2E_3]^{a_8}. \end{aligned}$$

As derivadas parciais do logaritmo de  $L(\theta | a_1, \dots, a_8)$  em relação a cada parâmetro, igualadas a zero, formam um sistema de equações que permitem a obtenção das estimativas de máxima-verossimilhança. Estes parâmetros podem ser estimados iterativamente, por algoritmos como o de Newton-Raphson ou o EM (*expectation-maximization*). Com o auxílio do programa de computador TAGS (POUILLOT et al., 2002), desenvolvido em linguagem R (IHAKA e GENTLEMAN, 1996), foram obtidas as estimativas apresentadas na Tabela 4.15, segundo o método de Newton-Raphson.

O método de Newton-Raphson utiliza para a primeira iteração “chutes iniciais” para cada parâmetro. Para a obtenção dos resultados descritos na Tabela 4.15, os “chutes iniciais” foram iguais às médias das distribuições *a priori* apresentadas na Tabela 3.6. Para verificar a sensibilidade do método a estes “chutes iniciais”, as estimativas de máxima-verossimilhança foram obtidas várias vezes, verificando-se que para diferentes “chutes iniciais” as estimativas obtidas não variaram.

**TABELA 4.13** – Representação do número de indivíduos  $a_1, \dots, a_8$  segundo a combinação dos resultados dos métodos diagnósticos e a respectiva contribuição à verossimilhança

método diagnóstico			número de indivíduos	contribuição à verossimilhança
citologia	IVA	CH II		
+	+	+	$a_1$	$PS_1S_2S_3 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3)$
+	+	-	$a_2$	$PS_1S_2(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3$
+	-	+	$a_3$	$PS_1(1-S_2)S_3 + (1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3)$
+	-	-	$a_4$	$PS_1(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)E_2E_3$
-	+	+	$a_5$	$P(1-S_1)S_2S_3 + (1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3)$
-	+	-	$a_6$	$P(1-S_1)S_2(1-S_3) + (1-P)E_1(1-E_2)E_3$
-	-	+	$a_7$	$P(1-S_1)(1-S_2)S_3 + (1-P)E_1E_2(1-E_3)$
-	-	-	$a_8$	$P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3) + (1-P)E_1E_2E_3$

Da Tabela 4.15, nota-se que o método clássico estima uma prevalência maior (0,090, IC 95%: 0,040 ; 0,191). As especificidades de cada teste diagnóstico são semelhantes, mas as sensibilidades da citologia cervical e da inspeção visual são menores quando estimadas pelo método clássico.

**TABELA 4.15** – Comparação entre os resultados dos métodos Bayesiano e clássico

		método Bayesiano			Newton-Raphson		
		média	ICr 95%		estimativa	IC 95%	
Colpocitologia	$S_1$	0,536	0,421	0,650	0,433	0,206	0,692
	$E_1$	0,970	0,955	0,984	0,974	0,946	0,987
IVA	$S_2$	0,529	0,435	0,625	0,315	0,164	0,519
	$E_2$	0,930	0,910	0,947	0,949	0,925	0,965
CH II	$S_3$	0,903	0,762	0,987	0,890	0,260	0,995
	$E_3$	0,887	0,859	0,914	0,909	0,843	0,949
	$P$	0,064	0,039	0,093	0,090	0,040	0,191

ICr: intervalo de credibilidade

IC: intervalo de confiança

Segundo HUI e WALTER (1980), em uma situação em que são aplicados  $R$  testes a  $S$  populações, existem  $(2^R - 1)S$  graus de liberdade para estimar  $(2R + 1)S$  parâmetros. No presente estudo,  $R = 3$  e  $S = 1$ , e o número de graus de liberdade é igual ao número de parâmetros. Se  $S = 1$  e  $R$  igual a 1 ou 2, o número de graus de liberdade seria menor que o número de parâmetros, e o método clássico não seria aplicável. Por este motivo, HUI e WALTER (1980) propõe como alternativa o uso de duas ou mais populações para estimar as medidas de desempenho de dois testes diagnósticos dentro do contexto clássico. Nota-se que o método Bayesiano não é sujeito a esta limitação.

#### 4.7. Desempenho dos testes, considerando covariáveis

O desempenho dos testes, em termos de  $S$  e  $E$ , é descrito a seguir, considerando a idade e a gravidez como covariáveis. A covariável gravidez, como descrito na seção 3.9.2, refere-se à condição da mulher quando participou do estudo. Foram ajustados três modelos, sendo que o primeiro contém apenas a idade como covariável e o segundo

contém apenas a covariável gravidez. O terceiro modelo contém ambas variáveis e um termo de interação.

Sendo  $X_1$  a idade das mulheres, conforme a notação introduzida na seção 3.10.3,  $W$  é dado por  $(X_1 - \bar{x})/10$ , onde  $\bar{x}$  é a média de  $X_1$ . O quociente 10 é usado apenas para evitar valores grandes nas funções exponenciais presentes nas densidades condicionais *a posteriori*, também mostradas na seção 3.10.3. Para estimar  $S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3$ , as sensibilidades e especificidades da citologia cervical, da IVA e da CH II, respectivamente, e  $P$ , a prevalência de lesões, tendo a idade como covariável, foram geradas 100.000 amostras de Gibbs para cada uma destas densidades condicionais *a posteriori*, conforme o algoritmo proposto, sendo que as 20.000 primeiras amostras foram descartadas. Observou-se que todas as cadeias geradas para cada parâmetro convergiram, e, em cada cadeia, foram consideradas amostras em saltos de 50 elementos. Assim, inferências para cada parâmetro utilizaram cadeias de 1600 elementos. Foram fixados os hiperparâmetros  $a_{10} = \ln[0,51/(1-0,51)]$ ,  $a_{20} = \ln[0,6/(1-0,6)]$ ,  $a_{30} = \ln[0,85/(1-0,85)]$ ,  $a_{40} = \ln[0,98/(1-0,98)]$ ,  $a_{50} = \ln[0,72/(1-0,72)]$ ,  $a_{60} = \ln[0,87/(1-0,87)]$ ,  $a_{70} = \ln[0,1/(1-0,1)]$ ,  $a_{j1} = 0$ ,  $j = 1, \dots, 7$ ,  $b_{j0} = b_{j1} = 0,1$ ,  $j = 1, \dots, 6$ , e  $b_{70} = b_{71} = 0,5$ , sendo que a escolha dos valores para os hiperparâmetros  $a_{10}$  a  $a_{60}$  baseou-se nos valores mostrados na Tabela 3.6 e para os demais hiperparâmetros, a escolha foi subjetiva.

A Tabela 4.16 apresenta estatísticas descritivas para cada um destes parâmetros. Nota-se que os intervalos de credibilidade 95% para  $\beta_{11}$ ,  $\beta_{21}$  e  $\beta_{31}$  contêm o valor 0, o que sugere que a idade das mulheres não influencia a  $S$  dos testes. Por outro lado,  $\beta_{51}$  e  $\beta_{61}$  são estimados em 0,3580 (ICr95%:0,0755; 0,6460) e 0,3255 (ICr95%:0,0411; 0,5874), sugerindo algum efeito da idade sobre  $E_2$  e  $E_3$ . O parâmetro  $\beta_{71}$  foi estimado em -0,8964

(ICr95%: -1,3592; -0,4788), sugerindo haver um efeito da idade sobre a prevalência  $P$  de lesões. A partir destes parâmetros, estimou-se  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  e  $P$ , conforme mostrado nas Tabelas 4.17 e 4.18.

**TABELA 4.16** – Estatísticas descritivas para os parâmetros do modelo 1, que introduz a idade das mulheres como covariável

parâmetro	média	desvio padrão	intervalo de credibilidade 95%	
$\beta_{10}$	0,0580	0,2718	-0,4699	0,5911
$\beta_{20}$	0,0379	0,2576	-0,4715	0,5359
$\beta_{30}$	1,7754	0,2890	1,2244	2,3093
$\beta_{40}$	3,7859	0,2316	3,3577	4,2751
$\beta_{50}$	2,7982	0,1509	2,5110	3,0994
$\beta_{60}$	2,1534	0,1484	1,8915	2,4608
$\beta_{70}$	-2,8069	0,2442	-3,3006	-2,3507
$\beta_{11}$	-0,0549	0,2486	-0,5245	0,4467
$\beta_{21}$	0,4634	0,2453	-0,0034	0,9516
$\beta_{31}$	-0,1045	0,2737	-0,6193	0,4166
$\beta_{41}$	-0,1949	0,2004	-0,5717	0,2029
$\beta_{51}$	0,3580	0,1419	0,0755	0,6460
$\beta_{61}$	0,3255	0,1377	0,0411	0,5874
$\beta_{71}$	-0,8964	0,2250	-1,3592	-0,4788



**TABELA 4.17** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da citologia cervical e da inspeção visual com ácido acético, segundo a idade das mulheres

idade (anos)	citologia cervical		inspeção visual	
	$S_1$	$E_1$	$S_2$	$E_2$
18	0,5338 (0,3380 ; 0,7328)	0,9819 (0,9637 ; 0,9931)	0,3438 (0,1943 ; 0,5111)	0,9029 (0,8585 ; 0,9399)
20	0,5314 (0,3488 ; 0,7178)	0,9814 (0,9642 ; 0,9924)	0,3636 (0,2239 ; 0,5214)	0,9093 (0,8713 ; 0,9412)
25	0,5251 (0,3803 ; 0,6777)	0,9801 (0,9663 ; 0,9901)	0,4166 (0,2977 ; 0,5467)	0,9235 (0,8973 ; 0,9457)
30	0,5185 (0,3939 ; 0,6474)	0,9785 (0,9672 ; 0,9874)	0,4727 (0,3593 ; 0,5889)	0,9354 (0,9164 ; 0,9521)
35	0,5118 (0,3750 ; 0,6484)	0,9765 (0,9655 ; 0,9853)	0,5297 (0,3954 ; 0,6603)	0,9454 (0,9287 ; 0,9597)
40	0,5050 (0,3442 ; 0,6705)	0,9741 (0,9619 ; 0,9841)	0,5848 (0,4161 ; 0,7414)	0,9537 (0,9353 ; 0,9680)
45	0,4984 (0,3106 ; 0,7054)	0,9713 (0,9551 ; 0,9840)	0,6359 (0,4344 ; 0,8156)	0,9606 (0,9399 ; 0,9759)
50	0,4919 (0,2602 ; 0,7382)	0,9678 (0,9435 ; 0,9848)	0,6818 (0,4400 ; 0,8699)	0,9664 (0,9432 ; 0,9820)
55	0,4858 (0,2186 ; 0,7784)	0,9637 (0,9288 ; 0,9854)	0,7220 (0,4504 ; 0,9139)	0,9712 (0,9461 ; 0,9867)
60	0,4800 (0,1787 ; 0,8120)	0,9588 (0,9096 ; 0,9861)	0,7565 (0,4523 ; 0,9431)	0,9752 (0,9487 ; 0,9902)

Os intervalos de credibilidade 95% aparecem entre parênteses

**TABELA 4.18** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da CH II e de  $P$ , segundo a idade das mulheres

idade (anos)	captura híbrida II		$P$
	$S_3$	$E_3$	
18	0,8638 (0,7263 ; 0,9473)	0,8367 (0,7675 ; 0,9059)	0,1959 (0,1126 ; 0,3082)
20	0,8630 (0,7404 ; 0,9425)	0,8458 (0,7879 ; 0,9075)	0,1687 (0,1019 ; 0,2592)
25	0,8600 (0,7666 ; 0,9293)	0,8667 (0,8252 ; 0,9105)	0,1141 (0,0730 ; 0,1660)
30	0,8554 (0,7782 ; 0,9163)	0,8849 (0,8544 ; 0,9172)	0,0760 (0,0491 ; 0,1097)
35	0,8490 (0,7669 ; 0,9093)	0,9005 (0,8749 ; 0,9243)	0,0504 (0,0288 ; 0,0771)
40	0,8407 (0,7350 ; 0,9155)	0,9140 (0,8872 ; 0,9369)	0,0334 (0,0156 ; 0,0562)
45	0,8305 (0,6883 ; 0,9239)	0,9255 (0,8950 ; 0,9504)	0,0223 (0,0084 ; 0,0425)
50	0,8186 (0,6284 ; 0,9345)	0,9353 (0,8999 ; 0,9617)	0,0150 (0,0020 ; 0,0331)
55	0,8051 (0,5603 ; 0,9456)	0,9437 (0,9046 ; 0,9706)	0,0102 (0,0023 ; 0,0261)
60	0,7903 (0,4931 ; 0,9549)	0,9508 (0,9080 ; 0,9782)	0,0070 (0,0012 ; 0,0204)

Os intervalos de credibilidade 95% aparecem entre parênteses

Valores preditivos positivos ( $VPP$ ) e negativos ( $VPN$ ) foram obtidos destas estimativas de  $S$ ,  $E$  e  $P$ , como mostrados nas Tabelas 4.19 e 4.20. Sendo estas medidas altamente dependentes de  $P$ , nota-se que  $VPP_1$ ,  $VPP_2$  e  $VPP_3$  diminuem conforme a idade avança, enquanto as mulheres menos jovens apresentam maiores  $VPNs$  para os testes. A captura híbrida apresenta menores  $VPPs$  que a citologia cervical para todas as

idades apresentadas nas Tabelas 4.19 e 4.20, o que sugere que a captura híbrida produz um número grande de falsos positivos.

**TABELA 4.19** – Estimativas dos valores preditivos da citologia cervical e da inspeção visual com ácido acético, segundo a idade das mulheres

idade (anos)	citologia cervical		inspeção visual	
	$VPP_1$	$VPN_1$	$VPP_2$	$VPN_2$
18	0,8698 (0,7208 ; 0,9576)	0,8931 (0,7868 ; 0,9595)	0,4562 (0,2648 ; 0,6512)	0,8480 (0,7341 ; 0,9273)
20	0,8459 (0,6954 ; 0,9432)	0,9093 (0,8262 ; 0,9626)	0,4434 (0,2730 ; 0,6195)	0,8744 (0,7862 ; 0,9366)
25	0,7676 (0,6161 ; 0,8873)	0,9402 (0,8937 ; 0,9713)	0,4095 (0,2747 ; 0,5489)	0,9242 (0,8783 ; 0,9577)
30	0,6603 (0,4960 ; 0,8019)	0,9607 (0,9338 ; 0,9796)	0,3737 (0,2518 ; 0,5075)	0,9554 (0,9294 ; 0,9746)
35	0,5310 (0,3423 ; 0,7053)	0,9740 (0,9561 ; 0,9875)	0,3372 (0,2008 ; 0,4785)	0,9741 (0,9553 ; 0,9877)
40	0,3983 (0,2026 ; 0,5995)	0,9826 (0,9670 ; 0,9932)	0,3013 (0,1482 ; 0,4713)	0,9850 (0,9699 ; 0,9946)
45	0,2823 (0,1062 ; 0,4997)	0,9882 (0,9748 ; 0,9964)	0,2670 (0,1025 ; 0,4664)	0,9912 (0,9789 ; 0,9978)
50	0,1929 (0,0506 ; 0,4271)	0,9919 (0,9798 ; 0,9982)	0,2354 (0,0667 ; 0,4637)	0,9948 (0,9851 ; 0,9991)
55	0,1295 (0,0225 ; 0,3554)	0,9944 (0,9835 ; 0,9991)	0,2070 (0,0424 ; 0,4651)	0,9969 (0,9894 ; 0,9997)
60	0,0866 (0,0100 ; 0,2869)	0,9961 (0,9867 ; 0,9996)	0,1820 (0,0262 ; 0,4626)	0,9981 (0,9924 ; 0,9999)

Os intervalos de credibilidade aparecem entre parênteses

**TABELA 4.20** – Estimativas dos valores preditivos da CH II, segundo a idade das mulheres

idade (anos)	captura híbrida II	
	$VPP_3$	$VPN_3$
18	0,5571 (0,3425 ; 0,7859)	0,9608 (0,9049 ; 0,9893)
20	0,5279 (0,3347 ; 0,7457)	0,9675 (0,9257 ; 0,9899)
25	0,4529 (0,2978 ; 0,6331)	0,9793 (0,9589 ; 0,9918)
30	0,3789 (0,2558 ; 0,5304)	0,9869 (0,9803 ; 0,9923)
35	0,3109 (0,1879 ; 0,4562)	0,9922 (0,9870 ; 0,9964)
40	0,2520 (0,1230 ; 0,4072)	0,9953 (0,9909 ; 0,9983)
45	0,2034 (0,0768 ; 0,3795)	0,9971 (0,9936 ; 0,9992)
50	0,1643 (0,0456 ; 0,3641)	0,9982 (0,9954 ; 0,9997)
55	0,1335 (0,0262 ; 0,3434)	0,9989 (0,9967 ; 0,9998)
60	0,1094 (0,0142 ; 0,3288)	0,9993 (0,9976 ; 0,9999)

Os intervalos de credibilidade 95% aparecem entre parênteses

Para demonstrar a aplicação do método Bayesiano com uma covariável categórica, ajustou-se um segundo modelo com a covariável gravidez atual ( $X_2$ ). Esta covariável assume 1 quando a mulher estava grávida no momento em que os testes

foram aplicados, e zero caso contrário. Os parâmetros estimados por este modelo aparecem na Tabela 4.21. Os hiperparâmetros foram fixados como no modelo anterior. Novamente, foram geradas 100.000 amostras de Gibbs para cada densidade condicional *a posteriori*, sendo descartados os 20.000 primeiros valores e consideradas amostras em saltos de 50 elementos. Os intervalos de credibilidade 95% para  $\beta_{11}$  a  $\beta_{71}$  contêm o valor 0, o que sugere que a gravidez não exerce efeito sobre  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  ou  $P$ . As Tabelas 4.22 e 4.23 mostram que as estimativas de  $S$  e  $E$  são semelhantes, segundo a covariável gravidez atual.

**TABELA 4.21** – Estatísticas descritivas para os parâmetros do modelo que introduz a gravidez atual como covariável, na estimação da  $S$  e da  $E$  dos testes, e da prevalência  $P$  de lesões

parâmetro	média	desvio padrão	intervalo de credibilidade 95%	
$\beta_{10}$	0,1278	0,2665	-0,3960	0,6475
$\beta_{20}$	-0,1031	0,2599	-0,6226	0,4257
$\beta_{30}$	1,7747	0,2985	1,2136	2,3551
$\beta_{40}$	3,7008	0,2147	3,3056	4,1451
$\beta_{50}$	2,7583	0,1505	2,4801	3,0470
$\beta_{60}$	2,0606	0,1296	1,8203	2,3205
$\beta_{70}$	-2,6442	0,2217	-3,0880	-2,2117
$\beta_{11}$	0,0208	0,3096	-0,6257	0,6163
$\beta_{21}$	-0,0775	0,3056	-0,6512	0,5226
$\beta_{31}$	0,0393	0,3158	-0,5719	0,6377
$\beta_{41}$	-0,0226	0,3049	-0,6325	0,5827
$\beta_{51}$	0,1609	0,2955	-0,4091	0,7570
$\beta_{61}$	-0,2145	0,2797	-0,7688	0,3153
$\beta_{71}$	0,4408	0,5334	-0,6931	1,4098

**TABELA 4.22** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da citologia cervical e da IVA, segundo a covariável gravidez atual

gravidez atual	citologia cervical		IVA	
	$S_1$	$E_1$	$S_2$	$E_2$
não	0,5314 (0,4023; 0,6564)	0,9754 (0,9646; 0,9844)	0,4747 (0,3492; 0,6048)	0,9398 (0,9227; 0,9547)
sim	0,5358 (0,3536; 0,7139)	0,9738 (0,9510; 0,9879)	0,4565 (0,2873; 0,6385)	0,9466 (0,9105; 0,9722)

(Os intervalos de credibilidade aparecem entre parênteses)

**TABELA 4.23** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da CH II e de  $P$ , segundo a covariável gravidez atual

gravidez atual	CH II		$P$
	$S_3$	$E_3$	
não	0,8512 (0,7709; 0,9133)	0,8864 (0,8606; 0,9106)	0,0677 (0,0436; 0,0987)
sim	0,8517 (0,7228; 0,9332)	0,8598 (0,7805; 0,9202)	0,1102 (0,0340; 0,2386)

(Os intervalos de credibilidade aparecem entre parênteses)

Um terceiro modelo foi ajustado, considerando simultaneamente as variáveis idade e gravidez atual. Conforme a notação introduzida na seção 3.10.4, a matriz  $W$  tem agora dimensão  $n \times 4$ , tendo em sua primeira coluna o valor 1, em sua segunda coluna  $(X_1 - \bar{x})/10$ , onde  $X_1$  é a idade das mulheres e  $\bar{x}$  é a média de  $X_1$ , em sua terceira coluna  $X_2$  (a gravidez atual, codificada em valores 0 e 1), e em sua quarta coluna o produto  $X_1 X_2$ , representando a interação entre as duas variáveis. Os parâmetros  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  e  $P$  são relacionados a  $X_1$  e  $X_2$  conforme as equações

$$\begin{aligned}
\ln \frac{S_1}{1-S_1} &= \beta_{10} + \beta_{11}X_1 + \beta_{12}X_2 + \beta_{13}X_1X_2, \\
\ln \frac{S_2}{1-S_2} &= \beta_{20} + \beta_{21}X_1 + \beta_{22}X_2 + \beta_{23}X_1X_2, \\
\ln \frac{S_3}{1-S_3} &= \beta_{30} + \beta_{31}X_1 + \beta_{32}X_2 + \beta_{33}X_1X_2, \\
\ln \frac{E_1}{1-E_1} &= \beta_{40} + \beta_{41}X_1 + \beta_{42}X_2 + \beta_{43}X_1X_2, \\
\ln \frac{E_2}{1-E_2} &= \beta_{50} + \beta_{51}X_1 + \beta_{52}X_2 + \beta_{53}X_1X_2, \\
\ln \frac{E_3}{1-E_3} &= \beta_{60} + \beta_{61}X_1 + \beta_{62}X_2 + \beta_{63}X_1X_2, \text{ e} \\
\ln \frac{P}{1-P} &= \beta_{70} + \beta_{71}X_1 + \beta_{72}X_2 + \beta_{73}X_1X_2,
\end{aligned}$$

onde aparecem agora 28 parâmetros. Para auxiliar a escolha dos hiperparâmetros, foi ajustado previamente um outro modelo, sem os parâmetros  $\beta_{j3}$ ,  $j = 1, \dots, 7$ , que representam os coeficientes associados à interação entre  $X_1$  e  $X_2$ . Ao verificar a convergência das cadeias geradas por este modelo prévio, fixou-se  $a_{jl}$ ,  $j = 1, \dots, 7$ ,  $l = 0, 1, 2$ , segundo as médias das distribuições *a posteriori* obtidas. Os hiperparâmetros  $a_{j3}$ ,  $j = 1, \dots, 7$ , foram fixados em zero, e  $b_{jl}$ ,  $j = 1, \dots, 7$ ,  $l = 0, 1, 2$ , foram fixados em 0,01. A Tabela 4.24 mostra as estatísticas descritivas *a posteriori* para cada parâmetro.

**TABELA 4.24** – Estatísticas descritivas para os parâmetros do modelo que introduz a idade e a gravidez atual como covariáveis, com termos de interação, na estimação da  $S$  e da  $E$  da citologia cervical, da IVA e da CH-II, e da prevalência  $P$  de lesões

parâmetro	média	desvio padrão	intervalo de credibilidade 95%	
$\beta_{10}$	-0,0998	0,2685	-0,6268	0,4161
$\beta_{20}$	-0,2305	0,2502	-0,7078	0,2712
$\beta_{30}$	1,6712	0,2872	1,1298	2,2515
$\beta_{40}$	3,8054	0,2320	3,3769	4,2731
$\beta_{50}$	2,9769	0,1706	2,6796	3,3465
$\beta_{60}$	2,2740	0,1558	1,9975	2,6060
$\beta_{70}$	-2,7108	0,1959	-3,1051	-2,3578
$\beta_{11}$	-0,0432	0,2454	-0,5267	0,4376
$\beta_{21}$	0,7665	0,2483	0,3129	1,2887
$\beta_{31}$	-0,1829	0,2799	-0,7160	0,3588
$\beta_{41}$	-0,2934	0,2048	-0,6935	0,1133
$\beta_{51}$	0,5321	0,1573	0,2301	0,8318
$\beta_{61}$	0,3405	0,1447	0,0336	0,6170
$\beta_{71}$	-0,8593	0,1881	-1,2242	-0,4889
$\beta_{12}$	0,0633	0,3080	-0,5240	0,6751
$\beta_{22}$	0,0181	0,3155	-0,6009	0,6275
$\beta_{32}$	0,1087	0,3096	-0,4664	0,7111
$\beta_{42}$	-0,0432	0,3055	-0,6340	0,5748
$\beta_{52}$	0,5261	0,2969	-0,0663	1,0973
$\beta_{62}$	-0,3463	0,2866	-0,8885	0,2259
$\beta_{72}$	0,0832	0,2846	-0,4950	0,6280
$\beta_{13}$	-0,0086	0,0970	-0,1931	0,1811
$\beta_{23}$	-0,0009	0,1014	-0,2079	0,1978
$\beta_{33}$	-0,0050	0,0994	-0,1906	0,1827
$\beta_{43}$	-0,0006	0,1001	-0,2095	0,1862
$\beta_{53}$	-0,0137	0,1012	-0,2142	0,1843
$\beta_{63}$	-0,0129	0,0986	-0,2111	0,1839
$\beta_{73}$	-0,0046	0,0980	-0,1895	0,1880



Assim como o primeiro modelo, que usa somente a idade como covariável, o terceiro modelo também não evidencia alguma significativa variação de  $S_1$ ,  $S_3$ ,  $E_1$  e  $E_3$  conforme a idade das mulheres. Os resultados mostrados na Tabela 4.24 evidenciam um efeito da idade em  $S_2$  ( $\beta_{21}$  estimado em 0,7665, ICr95% 0,3129 ; 1,2887) e em  $E_2$  ( $\beta_{51}$  estimado em 0,5321, ICr95% 0,2301 ; 0,8318). Dentre os coeficientes  $\beta_{j2}$  relativos à gravidez,  $j = 0, \dots, 7$ , não é evidente algum efeito da gravidez sobre os parâmetros. Os intervalos de credibilidade para  $\beta_{j3}$  associados à interação entre  $X_1$  e  $X_2$  incluem o valor 0 quando  $j = 0, \dots, 7$ , sugerindo que o efeito da interação entre a idade e a gravidez sobre os parâmetros não é importante.

As Tabelas 4.25 e 4.26 mostram estimativas de  $S_1$ ,  $S_2$ ,  $S_3$ ,  $E_1$ ,  $E_2$ ,  $E_3$  e  $P$ , de acordo com a idade das mulheres e a gravidez atual, obtidas segundo os resultados do terceiro modelo. Estes resultados mostram que as mulheres grávidas não apresentam maior prevalência de lesões conforme a idade (Tabela 4.26). As estimativas de  $S_2$  e  $E_2$  apresentam um crescimento conforme a idade. As estimativas de  $S_1$ ,  $E_1$ ,  $S_3$  e  $E_3$  não apresentam diferenças importantes entre grávidas e não grávidas. As estimativas de  $E_3$  são um pouco maiores para as mulheres não grávidas (esta diferença é associada ao efeito relativo a  $\beta_{42}$ ), entretanto, estas diferenças não parecem ser importantes do ponto de vista clínico.

**TABELA 4.25** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da citologia cervical e da inspeção visual, segundo a idade das mulheres e a gravidez atual

idade (anos)	citologia cervical		inspeção visual	
	$S_1$	$E_1$	$S_2$	$E_2$
<b>mulheres grávidas</b>				
18	0,5068 (0,2765 ; 0,7389)	0,9833 (0,9608 ; 0,9948)	0,2114 (0,0914 ; 0,3782)	0,9329 (0,8762 ; 0,9695)
20	0,5048 (0,2869 ; 0,7284)	0,9826 (0,9602 ; 0,9941)	0,2360 (0,1099 ; 0,4030)	0,9394 (0,8904 ; 0,9716)
25	0,4997 (0,3039 ; 0,7018)	0,9804 (0,9602 ; 0,9923)	0,3074 (0,1658 ; 0,4699)	0,9532 (0,9169 ; 0,9772)
30	0,4945 (0,3069 ; 0,6904)	0,9778 (0,9568 ; 0,9906)	0,3911 (0,2269 ; 0,5641)	0,9637 (0,9362 ; 0,9822)
35	0,4893 (0,2960 ; 0,6879)	0,9745 (0,9516 ; 0,9883)	0,4820 (0,2915 ; 0,6685)	0,9718 (0,9480 ; 0,9866)
<b>mulheres não grávidas</b>				
18	0,4915 (0,3002 ; 0,7008)	0,9846 (0,9683 ; 0,9944)	0,2051 (0,1039 ; 0,3340)	0,8950 (0,8472 ; 0,9349)
20	0,4895 (0,3149 ; 0,6814)	0,9839 (0,9684 ; 0,9937)	0,2294 (0,1267 ; 0,3529)	0,9049 (0,8654 ; 0,9393)
25	0,4842 (0,3421 ; 0,6399)	0,9819 (0,9689 ; 0,9914)	0,3003 (0,1984 ; 0,4124)	0,9260 (0,9008 ; 0,9482)
30	0,4789 (0,3530 ; 0,6103)	0,9795 (0,9684 ; 0,9883)	0,3846 (0,2835 ; 0,4988)	0,9424 (0,9248 ; 0,9587)
35	0,4737 (0,3437 ; 0,6062)	0,9766 (0,9657 ; 0,9849)	0,4771 (0,3494 ; 0,6101)	0,9551 (0,9401 ; 0,9694)

Os intervalos de credibilidade aparecem entre parênteses

**TABELA 4.26** – Estimativas de  $S$  e  $E$  da CH II e de  $P$ , segundo a idade das mulheres e a gravidez atual

idade	captura híbrida II		<i>P</i>
(anos)	<i>S</i> <sub>3</sub>	<i>E</i> <sub>3</sub>	
<b>mulheres grávidas</b>			
18	0,8743 (0,7205 ; 0,9624)	0,7971 (0,6707 ; 0,9022)	0,2182 (0,1079 ; 0,3670)
20	0,8719 (0,7304 ; 0,9591)	0,8082 (0,6947 ; 0,9042)	0,1902 (0,0965 ; 0,3182)
25	0,8646 (0,7455 ; 0,9480)	0,8338 (0,7402 ; 0,9127)	0,1325 (0,0686 ; 0,2218)
30	0,8553 (0,7398 ; 0,9385)	0,8562 (0,7718 ; 0,9205)	0,0905 (0,0473 ; 0,1535)
35	0,8438 (0,7100 ; 0,9316)	0,8758 (0,7989 ; 0,9319)	0,0612 (0,0311 ; 0,1059)
<b>mulheres não grávidas</b>			
18	0,8654 (0,7312 ; 0,9511)	0,8491 (0,7775 ; 0,9159)	0,2016 (0,1177 ; 0,3110)
20	0,8629 (0,7418 ; 0,9447)	0,8581 (0,7966 ; 0,9174)	0,1749 (0,1043 ; 0,2630)
25	0,8553 (0,7591 ; 0,9270)	0,8785 (0,8380 ; 0,9218)	0,1205 (0,0792 ; 0,1691)
30	0,8455 (0,7627 ; 0,9111)	0,8960 (0,8672 ; 0,9269)	0,0817 (0,0563 ; 0,1110)
35	0,8334 (0,7436 ; 0,9022)	0,9110 (0,8867 ; 0,9345)	0,0549 (0,0363 ; 0,0767)

Os intervalos de credibilidade aparecem entre parênteses

## *5. Discussão*

Objetivando avaliar o desempenho da citologia convencional e em meio líquido e da captura híbrida II, COSTE et al. (2003) submeteram toda uma amostra de 1757 mulheres aos três métodos e a um padrão ouro definido pela associação entre os resultados da colposcopia e de uma biópsia, evitando assim, que os resultados do estudo fossem influenciados pela TDV. Por outro lado, métodos estatísticos de estimação de medidas de desempenho, como a proposta Bayesiana explicitada no presente estudo, poderiam ter fornecido resultados confiáveis, sem que um número tão grande de mulheres fosse submetido aos exames que compõem o padrão ouro. A aplicação deste teste de referência implica custos e técnicas invasivas, cuja necessidade é então aqui questionada. O método Bayesiano descrito no presente estudo, bem como a alternativa clássica apresentada no item 4.5, forneceram resultados satisfatórios sem que um padrão ouro fosse considerado. Entretanto, algumas considerações em relação ao método Bayesiano devem ser feitas.

A maior limitação do método Bayesiano está no pressuposto de que os testes diagnósticos considerados são estatisticamente condicionalmente independentes. Este

pressuposto pode não ser verdadeiro (BRENNER, 1996), e, como alternativa, torna-se necessário introduzir na análise a informação da covariância entre cada dois testes. Com esta finalidade, modelos de classe latente foram propostos por ESPLAND e HANDELMAN (1989) e por YANG e BECKER (1997), e modelos de efeitos aleatórios foram propostos por QU et al. (1996), QU e HADGU (1998) e HADGU e QU (1998). Entretanto, DENDUKURI e JOSEPH (2001) advertem que todas estas alternativas não Bayesianas exigem que seja considerado um mínimo de quatro testes diagnósticos para que os parâmetros de interesse sejam estimáveis, mesmo que cada autor utilize um método diferente de tratar a relação de dependência entre os testes, pelo fato do número de graus de liberdade ser inferior ao número de parâmetros dos modelos quando considerados três testes ou menos. A alternativa Bayesiana a estas propostas é o uso de duas extensões do método de JOSEPH et al. (1995), propostas por DENDUKURI e JOSEPH (2001). Uma destas extensões é similar ao modelo de QU et al. (1996), que considera a variação dos parâmetros sobre a população modelando a dependência condicional entre os múltiplos testes usando efeitos aleatórios, dentro de um contexto Bayesiano. A outra extensão DENDUKURI e JOSEPH (2001) denominam de modelo de efeitos fixos, modelando a dependência condicional entre os testes usando a covariância entre eles. Uma segunda proposta Bayesiana foi apresentada recentemente por GEORGIADIS et al. (2003), com um algoritmo mais simples. Porém, por problemas de identificabilidade, seus resultados apresentam uma grande dependência das distribuições *a priori*. Tanto os modelos propostos por DENDUKURI e JOSEPH (2001) quanto o modelo de GEORGIADIS et al. (2003) usam amostradores de Gibbs na obtenção dos parâmetros de interesse.

Uma outra consideração importante é relativa a uma crítica ao método apresentada por ANDERSEN (1997) ao método proposto por JOSEPH et al. (1995), que demonstra empiricamente que o desvio padrão das distribuições *a posteriori* dos

parâmetros não necessariamente diminui à medida que o tamanho amostral é aumentado. Isto parece um resultado contraditório, pois amostras grandes deveriam gerar resultados mais precisos. Os parâmetros estimados seriam também demasiadamente dependentes da escolha das distribuições *a priori*, e este fato não poderia ser contornado pelo uso de uma amostra grande. JOSEPH (1997) admite que este comentário revela as dificuldades inerentes da estimação de medidas de desempenho de um teste diagnóstico na ausência de um padrão ouro, mas observa que ANDERSEN (1997) utiliza em seus exemplos distribuições *a priori* contendo um excessivo grau de incerteza sobre os parâmetros.

Outras limitações surgem do ponto de vista biológico. A citologia cervical é baseada em uma interpretação altamente subjetiva de alterações morfológicas, e é dependente da qualidade das amostras coletadas (RATNAM et al., 2000). A natureza repetitiva do trabalho de rastrear muitas lâminas leva à fadiga, que invariavelmente resulta em erros de interpretação. As medidas do desempenho da citologia devem, portanto, ser interpretadas com uma certa cautela, pois não refletem necessariamente o desempenho do método, mas o possível desempenho de uma equipe de citologistas que fazem uso do método. A mesma consideração é aplicável à inspeção visual do colo do útero.

Estas limitações, explicitadas do ponto de vista estatístico e biológico, não constituem entretanto falhas do método Bayesiano aqui descrito. São, por outro lado, considerações que ajudarão a direcionar futuros estudos que objetivarão a construção de modelos mais realistas.

A inclusão de covariáveis (ou “variáveis de controle”) em modelos que buscam medir o desempenho dos métodos diagnósticos deve ser incentivada em estudos futuros.

Uma covariável importante, no contexto de detecção de lesões precursoras do câncer cervical, é a idade da mulher. KOSS (2000) e SCHIFFMAN et al. (2000b) não aconselham o uso de testes de HPV no rastreamento primário de mulheres jovens, devida a alta prevalência de infecções neste grupo etário. Dentre estas mulheres, apenas uma pequena porcentagem desenvolve lesões precursoras de alto grau (KOSS, 2000), sendo que a maioria das infectadas apresenta lesões que tendem a regredir. Desta forma, muitos casos “positivos” gerados pelos testes de HPV podem ocasionar acompanhamentos e biópsias desnecessárias, além de ansiedade para a mulher. Mesmo o desempenho da CH II pode variar segundo a idade da mulher. HOWARD et al. (2002) estimaram que a *S* em detectar NIC 2-3 ou câncer cervical é de 98,1% para as mulheres com idade até 30 anos e de 88,4% para as mulheres com mais de 30 anos. Neste mesmo estudo, a *E* foi estimada em 46,6% para as mulheres com idade até 30 anos e em 66,1% para as mulheres com mais de 30 anos. Esta variação da *S* e *E* segundo a idade também foi demonstrada por SHLAY et al. (2000). O modelo Bayesiano aqui proposto não demonstrou variações importantes da *S* e da *E* da citologia cervical ou da CH II conforme a idade, embora tenha evidenciado uma redução da *S* e da *E* da IVA para as mulheres mais jovens.

Embora o modelo Bayesiano não tenha evidenciado algum efeito da gravidez sobre a prevalência de lesões, a literatura médica indica que esta covariável tem papel importante na história natural da doença. Segundo ARENA et al. (2002), a gravidez pode favorecer o desenvolvimento de infecções, particularmente o HPV. Estes autores mencionam também que a população de maior risco, entre as gestantes, é aquela com idade abaixo de 26 anos. FIFE et al. (1999) mostraram resultados consistentes com a hipótese de ativação do vírus pelas mudanças fisiológicas observadas durante a gravidez. Entretanto, a associação entre gravidez e a prevalência de lesões depende de outros

fatores, como o período da gravidez em que as amostras para os exames foram coletadas.

Com os resultados do presente estudo, avaliando a plausibilidade biológica dos modelos, é possível concluir que a proposta de análise Bayesiana ofereceria um benefício substancial nos futuros estudos do desempenho de métodos voltados à detecção das lesões cervicais.



## 6. Conclusões

Tradicionalmente, para evitar resultados tendenciosos, estudos sobre as medidas de desempenho dos métodos voltados ao diagnóstico de lesões do colo do útero necessitam que todas as mulheres amostradas sejam submetidas a um teste de referência (padrão ouro). Desta forma, muitas mulheres sem evidências clínicas da doença são submetidas à biópsias do colo. O presente estudo demonstrou que os métodos Bayesianos são eficientes alternativas para que estas biópsias sejam evitadas, dispensando a necessidade de um padrão ouro. Isto representaria uma redução de custos e de procedimentos invasivos.

Baseado nas informações *a priori* apresentadas, estima-se que a citologia cervical, a inspeção visual do colo com ácido acético e a captura híbrida II tenham sensibilidades de 0,536, 0,529 e 0,903, respectivamente, e especificidades de 0,970, 0,930 e 0,887, respectivamente, para o diagnóstico de lesões cervicais.

O *VPP* foi estimado em 0,553 para a citologia cervical, em 0,340 para a inspeção visual e em 0,353 para a captura híbrida II, considerando uma prevalência de lesões cervicais estimada em 6,4%. O *VPP* é maior para a citologia cervical devido a este

método apresentar uma maior especificidade que os demais (0,970). Entretanto, mesmo apresentando uma especificidade relativamente alta (0,930), a inspeção visual do colo tem um *VPP* baixo, devido à baixa sensibilidade (0,529). O *VPP* também é baixo para a captura híbrida, sugerindo que, apesar do método apresentar uma sensibilidade e uma especificidade relativamente altas (aqui estimadas em 0,903 e 0,887, respectivamente), muitos resultados positivos não serão de fatos associados a mulheres portadoras de lesões cervicais.

Aparentemente, uma eficiente associação entre dois testes, em termos de *VPP*, é dada pelos resultados positivos da citologia e da CH II (*VPP* igual a 0,874). O rastreamento do câncer cervical inevitavelmente detecta alterações que nunca irão progredir para a doença propriamente dita (RAFFLE et al., 2003), mas que podem gerar apreensões em mulheres saudáveis, o que exige uma certa cautela no uso dos *VPPs* aqui estimados. Estas medidas referem-se às chances que uma mulher tem de possuir uma alteração, dado o resultado de um teste ou a combinação de resultados de dois ou mais testes. Mas, perante estas chances, a discussão sobre a conduta médica a ser tomada perante estes resultados extrapola os objetivos do presente estudo.

Associações em paralelo entre os resultados dos testes são capazes de trazer vantagens em termos de *S*. A associação em paralelo entre a colpocitologia e a IVA tem uma *S* estimada em 0,78, ainda inferior à *S* da CH II, estimada em 0,903. Por outro lado, as associações entre a colpocitologia e a IVA e entre a colpocitologia e a CH II têm *S* estimada em 0,955 e 0,954, respectivamente, superiores às *S* individuais estimadas para cada teste. Por outro lado, associações em série trazem vantagens em termos de *E*. As associações em série entre quaisquer dois testes têm *E* estimada em aproximadamente 0,99.

Ao analisar o efeito da idade e da gravidez sobre o desempenho diagnóstico da citologia cervical, da IVA e da CH II, verificou-se que a gravidez não afeta as sensibilidades e especificidades de forma significativa. O modelo estatístico não mostrou evidências de que a gravidez é responsável por uma maior prevalência de lesões. E em adição, o efeito que a idade exerce sobre a prevalência de lesões não é dependente da gravidez, conforme os coeficientes do modelo que traduzem a interação entre a idade e a gravidez.

As sensibilidades da citologia cervical e da CH II não variam conforme a idade de forma significativa. Também não varia de forma significativa a especificidade da citologia cervical conforme a idade das mulheres. Entretanto, o estudo mostrou evidências de que a especificidade da CH II é menor para as mulheres mais jovens.

## *7. Referências Bibliográficas<sup>1</sup>*

ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Diagnostic tests 2: predictive values. **British Medical Journal**, v. 309, n. 6947, p. 102, 1994.

ANDERSEN, S. Re: Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. **American Journal of Epidemiology**, v.145, n.3, p.290, 1997.

ARENA, S.; MARCONI, M.; UBERTOSI, M.; FREGA, A.; ARENA, G.; VILLANI, C. HPV and pregnancy: diagnostic methods, transmission and evolution. **Minerva Gynecology**, v.54, n.3, p.225-237, 2002.

BEGG, C.B. Biases in the assessment of diagnostic tests. **Statistics in Medicine**, v. 6, n. 4, p. 411-423, 1987.

---

<sup>1</sup> Apresentadas segundo a norma técnica NBR 6023 da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

BEGG, C.B. Advances in statistical methodology for diagnostic medicine in the 1980's. **Statistics in Medicine**, v. 10, n. 12, p. 1887-1895, 1991.

BEGG, C.B.; GREENES, R.A. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. **Biometrics**, v.39, n.1, p.207-215, 1983.

BELINSON, J.L.; PRETORIUS, R.G.; ZHANG, W.H.; WU, L.Y.; QIAO, Y.L.; ELSON, P. Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. **Obstetrics & Gynecology**, v.98, n.3, p.441-444, 2001a.

BELINSON, J.L.; QIAO, Y.L.; PRETORIUS, R.G.; ZHANG, W.H.; ELSON, P.; LI, L.; PAN, Q.J.; FISCHER, C.; LÖRINCZ, A.T.; ZAHNISER, D. Shanxi Province Cervical Cancer Screening Study: a cross-sectional comparative trial of multiple techniques to detect cervical neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v.83, n.2, p.439-444, 2001b.

BLAND, J.M.; ALTMAN, D.G. Bayesians and frequentists. **British Medical Journal**, v. 317, p.1151, 1998.

BLUMENTHAL, P.D.; GAFFIKIN, L.; CHIRENJE, Z.M.; McGRATH, J.; WOMACK, S.; SHAH, K. Adjunctive testing for cervical cancer in low resource settings with visual inspection, HPV, and the PAP smear. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v.72, p.47-53, 2001.

BLUMENTHAL, P.; SANGHVI, H. Atlas for unaided visual inspection of the cervix. Baltimore e Harare: JHPIEGO Corporation e University of Zimbabwe Medical School, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2002. Disponível em: <<http://www.inca.org.br/cancer/epidemiologia/estimativa2002/estimativas.html>>. Acesso em: 20 mar. 2003.

BRENNER, H. How independent are multiple 'independent' diagnostic classifications? **Statistics in Medicine**, v.15, p.1377-1386, 1996.

BROOKS, S.P.; GELMAN, A. General methods for monitoring convergence of iterative simulations. **Journal of Computational and Graphical Statistics**, v.7, p.434-455, 1997.

BROWNE, R.H. Using the sample range as a basis for calculating sample size in power calculations. **The American Statistician**, v.55, n.4, p.293-298, 2001.

CASELLA, G.; GEORGE, E.I. Explaining the Gibbs sampler. **The American Statistician**, v.46, n.3, p.167-174, 1992.

CHIB, S.; GREENBERG, E. Understanding the Metropolis-Hastings algorithm. **The American Statistician**, v.49, n.4, p.327-335, 1995.

CLAVEL, C.; MASURE, M.; PUTAUD, I.; THOMAS, K.; BORY, J.P.; GABRIEL, R.; QUEREUX, C.; BIREMBAUT, P. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. **Journal of Clinical Pathology**, v.51, n.10, p.737-740, 1998.

COX, J.T.; LORINCZ, A.T.; SCHIFFMAN, M.H.; SHERMAN, M.E.; CULLEN, A.; KURMAN, R.J. Human papillomavirus testing by hybrid capture appears to be useful in triaging women with a cytologic diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance. **American Journal of Obstetrics Gynecology**, v.172, n.3, p. 946-954, 1995.

CRONJÉ, H.S.; PARHAM, G.P.; COOREMAN, B.F., de BEER, A.; DIVALL, P.; BAM, R.H. A comparison of four screening methods for cervical neoplasia in a developing country. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.188, n.2, p.395-400, 2003.

CUZICK, J. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening. **Journal of the American Medical Association**, v.283, n.1, p.108-109, 2000.

CUZICK, J.; SZAREWSKI, A.; TERRY, G.; HO, L.; HANBY, A.; MADDOX, P.; ANDERSON, M.; KOCJAN, G.; STEELE, S.T.; GUILLEBAUD, J. Human papillomavirus testing in primary cervical screening. **The Lancet**, v.345, n.8964, p.1533-1536, 1995

CUZICK, J.; SASIENI, P.; DAVIES, P.; ADAMS, J.; NORMAND, C.; FRATER, A.; VAN BALLEGOOIJEN, M.; VAN DEN AKKER, E. A systematic review of the role of human papillomavirus testing within a cervical screening programme. **Health Technology Assessment**, v.3, n.14, p.1-196. 1999

DEMISSIE, K.; WHITE, N.; JOSEPH, L.; ERNST, P. Bayesian estimation of asthma prevalence, and comparison of exercise and questionnaire diagnostics in the absence of a gold standard. **Annals of Epidemiology**, v.8, n.3, p.201-208, 1998.

DENDUKURI, N.; JOSEPH, L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. **Biometrics**, v. 57, n.1, p.208-217, 2001.

DENNY, L.; KUHN, L.; POLLACK, A.; WRIGHT JR, T.C. Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. **Cancer**, v.94, p.1699-1707, 2002.

ENØE, C.; GEORGIADIS, M.P.; JOHNSON, W.O. Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease state is unknown. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 45, n.1-2, p.61-81, 2000.

ENØE, C.; ANDERSEN, S.; SØRENSEN, V.; WILLEBERG, P. Estimation of sensitivity, specificity and predictive values of two serologic tests for the detection of antibodies against *Actinobacillus pleuropneumoniae* serotype 2 in the absence of a reference test (gold standard). **Preventive Veterinary Medicine**, v. 51, p.227-243, 2001.

ESPELAND, M.A.; HANDELMAN, S.L. Using latent class models to characterize and assess relative error in discrete measurements. **Biometrics**, v.45, p.587-599, 1989.

FAHEY, M.T.; IRWIG, L.; MACASKILL, P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **American Journal of Epidemiology**, v.141, n.7, p.680-689, 1995.

FIFE, K.H.; KATZ, B.P.; BRIZENDINE, E.J.; BROWN, D.R. Cervical human papillomavirus deoxyribonucleic acid persists throughout pregnancy and decreases in the postpartum period. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.180, n.5, 1110-1114, 1999.



FRANCO, E.L.; FERENCZY, A. Assessing gains in diagnostic utility when human papillomavirus testing is used as an adjunct to papanicolaou smear in the triage of women with cervical cytologic abnormalities. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v.182, n.2, p.382-386, 1999.

FREDMAN, L. Bayesian statistical methods. **British Medical Journal**, v.313, p.569-570, 1996.

GAFFIKIN, L.; LAUTERBACH, M.; BLUMENTHAL, P.D. Performance of visual inspection with acetic acid for cervical cancer screening: a qualitative summary of evidence to date. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v.58, n.8, p.543-550, 2003.

GELFAND, A.E.; SMITH, A.F.M. Sampling-Based approaches to calculating marginal densities. **Journal of the American Statistical Association**, v.85, n.410, p.398-409, 1990.

GELMAN, A.; RUBIN, D.B. Inference from iterative simulation using multiple sequences. **Statistical Science**, v.7, p.457-511, 1992.

GEMAN, S.; GEMAN, D. Stochastic relaxation, Gibbs distributions and the Bayesian restoration of images. **IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence**, v.6, p.721-741, 1984.

GEORGIADIS, M.P.; JOHNSON, W.O.; GARDNER, I.A.; SINGH, R. Correlated-adjusted estimation of sensitivity and specificity of two diagnostic tests. **Journal of the Royal Statistical Society Series C, Applied Statistics**, v.52, n.1, p.63-76, 2003.

HADGU, A.; QU, Y. A biomedical application of latent class models with random effects. **Applied Statistics**, v.47, p.603-616, 1998.

HASTINGS, W.K. Monte Carlo sampling methods using Markov chains and their applications. **Biometrika**, v.57, p.97-109, 1970.

HITT, E. Cancer in the Americas. **The Lancet Oncology**, v.4, p.9, 2003.

HOPMAN, E.H.; KENEMANS, P.; HELMERHORST, Th.J.M. Positive predictive rate of colposcopic examination of the cervix uteri: an overview of literature. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v.53, n.2, p.97-106, 1998.

HOWARD, M; SELLORS, J; KACZOROWSKI, J. Optimizing the hybrid capture II human papillomavirus test to detect cervical intraepithelial neoplasia. **Obstetrics & Gynecology**, v.100, n.5, p.972-980, 2002.

HUI, S.L.; WALTER, S.D. Estimating the error rates of diagnostic tests. **Biometrics**, v.36, p.167-171, 1980.

IHAKA, R.; GENTLEMAN, R. R: a language for data analysis and graphics. **Journal of Computational and Graphics Statistics**, n.5, p.299-314, 1996.

JENKINS, D. Diagnosing human papillomaviruses: recent advances. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v.14, n.1, p.53-62, 2001.

JOSEPH, L. The first author replies. **American Journal of Epidemiology**, v.145, n.3, p.291, 1997.

JOSEPH, L.; GYORKOS, T.W. Inferences for likelihood ratios in the absence of a gold standard. **Medical Decision Making**, v.16, n.4, p.412-417, 1996.

JOSEPH, L.; GYORKOS, T.W.; COUPAL, L. Bayesian estimation of disease prevalence and the parameters of diagnostic tests in the absence of a gold standard. **American Journal of Epidemiology**, v.141, n.3, p.263-272, 1995.

KOSS, L.G. Human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. **Journal of the American Medical Association**, v.283, n.19, p.2525, 2000.

LANDIS, J.R.; KOCH, G.G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, v.33, p.159-174, 1977.

LEE, N.W.; KIM, D.; PARK, J.T.; KIM, A. Is the human papillomavirus test in combination with the Papanicolaou test useful for management of patients with diagnoses of atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions ? **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v.125, n.11, 1453-1457.

LÖRINCZ, A.T. Molecular methods for the detection of human papillomavirus infection. **Obstetrics and Gynecology Clinics of North America**, v.23, n.3, p.707-730, 1996.

LÖRINCZ, A.T.; CASTLE, P.E.; SHERMAN, M.E.; SCOTT, D.R.; GLASS, A.G.;  
WACHOLDER, S.; RUSH, B.B.; GRAVITT, P.E.; SCHUSSLER, J.E.; SCHIFFMAN, M.

Viral load of human papillomavirus and risk of CIN3 or cervical cancer. **The Lancet**, v.360, p.228-229, 2002.

LÖRINCZ, A.T.; RICHART, R.M. Human papillomavirus DNA testing as an adjunct to cytology in cervical screening programs. **Archives of Pathology and Laboratory Medicine**, v.127, n.11, 959-1457.

LYTWYN, A.; SELLORS, J.W.; MAHONY, J.B.; DAYA, D.; CHAPMAN, W.; ELLIS, N.; ROTH, P.; LÖRINCZ, A.T.; GAFNI, A. Comparison of human papillomavirus DNA testing and repeat Papanicolaou test in women with low-grade cervical cytologic abnormalities: a randomized trial. **Canadian Medical Association Journal**, v.163, n.6, p.701-707, 2000.

MARTINEZ, E.Z.; TORRES, J.C.C.; LOUZADA-NETO, F. Algumas considerações sobre os valores preditivos e a razão de verossimilhanças de um método diagnóstico. **Femina**, v.30, n.8, p.557-561, 2002.

McCRORY, D.C. et al. **Evaluation of cervical cytology**. Evidence report / technology assessment n.5. (Prepared by Duke University under Contract n. 290-97-0014). AHCPR publication n. 99-E010. Rockville: Agency for Health Care Policy and Research, 1999.

McINTOSH, N. et al. (eds.) **Cervical cancer prevention guidelines for low-resource settings**. Baltimore: JHPIEGO Corporation, 2000.

MEDRONHO, R.A.; PEREZ, M.A. Testes diagnósticos. In: MEDRONHO, R.A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2002. cap.18, p.259-270.

METROPOLIS, N.; ROSENBLUTH, A.W.; ROSENBLUTH, M.N.; TELLER, A.H.; TELLER, E. Equations of state calculations by fast computing machines. **Journal of Chemical Physics**, v.21, p.1087-1092, 1953.

METROPOLIS, N.; ULAM, S. The Monte Carlo Method. **Journal of the American Statistical Association**, v.44, n.247, p.335-341, 1949.

MITCHELL, M.F.; SCHOTTENFELD, D.; TORTOLERO-LUNA, G.; CANTOR, S.B.; RICHARDS-KORTUM, R. Colposcopy for the diagnosis of squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis. **Obstetrics & Gynecology**, v.91, n.4, p.626-631, 1998.

MOSELHI, M. Human papillomavirus detection to screen for cervical cancer. **Journal of the American Medical Association**, v.284, n.1, p.39, 2000

NANDA, K.; MYERS, E.R. Selecting a cervical cytology screening test – what are the issues? **Journal of Clinical Outcomes Management**, v.8, n.3, p. 29-32, 2001.

NANDA, K.; MCCRORY, D.C.; MYERS, E.R.; BASTIAN, L.A.; HASSELBLAD, V.; HICKEY, J.D.; MATCHAR, D.B. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. **Annals of Internal Medicine**, v.132, p.810-819, 2000.

NUOVO, J.; MELNIKOW, J.; HOWELL, L.P. New tests for cervical cancer screening. **American Family Physician**, v.64, n.5, p.780-786, 2001.

PEREIRA, C.A.B. Estatística e informação. **Boletim da Associação Brasileira de Estatística**, ano XI, n.30, p.31-37, 1995.

POUILLOT, R.; GERBIER, G.; GARDNER, I.A. "TAGS", a program for the evaluation of test accuracy in the absence of a gold standard. **Preventive Veterinary Medicine**, n.53, p.67-81, 2002.

QU, Y.; HADGU, A. A model for evaluating sensitivity and specificity for correlated diagnostic tests in efficacy studies with an imperfect reference test. **Journal of the American Statistical Association**, v.93, n.443, p.920-928, 1998.

QU,Y.; TAN, M.; KUTNER, M.H. Random effects models in latent class analysis for evaluating accuracy of diagnostic tests. **Biometrics**, v.52, p.797-810, 1996.

RAFFLE, A.E.; ALDEN, B.; QUINN, M.; BABB, P.J.; BRETT, M.T. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modeling of cases and deaths prevented. **British Medical Journal**, v.326, n.7395, p. 901-905, 2003.

RATNAM, S.; FRANCO, E.L.; FERENCZY, A. Human papillomavirus testing for primary screening of cervical cancer precursors. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v.9, p.945-951, 2000.

REID, M.C.; LACHS, M.S.; FEINSTEIN, A.R. Use of methodological standards in diagnostic test research: getting better but still not good. **Journal of the American Medical Association**, v.274, n.8, p.645-651, 1995.

RIIS, P. Perspectives on the Fifth Revision of the Declaration of Helsinki. **Journal of the American Medical Association**, v.284, n.23, p.3045-3046, 2000.

SALMERÓN, J.; LAZCANO-PONCE, E.; LÖRINCZ, A.; HERNÁNDEZ, M.; HERNÁNDEZ, P.; LEYVA, A.; URIBE, M.; MANZANARES, H.; ANTUNEZ, A.; CARMONA, E.; RONNETT, B.M.; SHERMAN, M.E.; BISHAI, D.; FERRIS, D.; FLORES, Y.; YUNES, E.; SHAH, K.V.

Comparison of HPV-based assays with Papanicolaou smears for cervical cancer screening in Morelos State, Mexico. **Cancer Causes and Control**, v.14, p.505-512, 2003.

SANKARANARAYANAN, R.; WESLEY, R.; SOMANATHAN, T.; DHAKAD, N.; SHYAMALAKUMARY, B.; AMMA, N.R.; PARKIN, D.M.; NAIR, M.K. Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. **Cancer**, v.83, n.10, p.2150-2156, 1998.

SANKARANARAYANAN, R.; SHYAMALAKUMARY, B.; WESLEY, R.; AMMA, N.R.; PARKIN, D.M.; NAIR, M.K. Visual inspection with acetic acid in the early detection of cervical cancer and precursors. **International Journal of Cancer**, v.80, p.161-163, 1999.

SCHIFFMAN, M.H.; BAUER, H.M.; HOOVER, R.N.; GLASS, A.G.; CADELL, D.M.; RUSH, B.B.; SCOTT, D.R.; SHERMAN, M.E.; KURMAN, R.J.; WACHOLDER, S.; STANTON, C.K.; MANOS, M.M. Epidemiologic evidence showing that human papillomavirus infection causes most cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of the National Cancer Institute**, v.85, n.12, 1993.

SCHIFFMAN, M.; HERRERO, R.; HILDESHEIM, A.; SHERMAN, M.E.; BRATTI, M.; WACHOLDER, S.; MARIO, A.; HUTCHINSON, M.; MORALES, J.; GREENBERG, M.;

LORINCZ, A.T. HPV DNA testing in cervical cancer screening: results from women in a high-risk province of Costa Rica. **Journal of the American Medical Association**, v.283, n.1, p.87-93, 2000a.

SCHIFFMAN, M.; HILDESHEIM, A.; HERRERO, R.; BRATTI, M. In reply: human papillomavirus testing as a screening tool for cervical cancer. **Journal of the American Medical Association**, v.283, n.19, p.2525-2526, 2000b.

SCHNEIDER, A.; HOYER, H.; LOTZ, B.; LEISTRITZA, S.; KÜHNE-HEID, R.; NINDL, I.; MÜLLER, B.; HAERTING, J.; DÜRST, M. Screening for high-grade cervical intra-epithelial neoplasia and cancer by testing for high-risk HPV, routine cytology or colposcopy. **International Journal of Cancer**, v.89, p.529-534, 2000.

SHLAY, J.C.; DUNN, T.; BYERS, T.; BARÓN, A.E.; DOUGLAS, J.M. Prediction of cervical intraepithelial neoplasia grade 2–3 using risk assessment and human papillomavirus testing in women with atypia on Papanicolaou Smears. **Obstetrics & Gynecology**, v.96, n.3, p.410-416, 2000.

SOLOMON, D.; DAVEY, D.; KURMAN, R.; MORIARTY, A.; O'CONNOR, D.; PREY, M.; RAAB, S.; SHERMAN, M.; WILBUR, D.; WRITH, T.; YOUNG, N. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **Journal of the American Medical Association**, v.287, n.16, p.2114-2119, 2002.

SPIEGELHALTER, D.J.; MYLES, J.P.; JONES, D.R.; ABRAMS, K.R. An introduction to bayesian methods in health technology assessment. **British Medical Journal**, v.319, p.508-512, 1999.



SPIEGELHALTER, D.; THOMAS, A.; BEST, N.; LUNN, D. **The BUGS project**. Cambridge: Medical Research Council, Biostatistics Unit, 2003. Disponível em: <<http://www.mrc-bsu.cam.ac.uk/bugs/>>. Acesso em: 20 mar. 2003.

UNIVERSITY OF ZIMBABWE / JHPIEGO CERVICAL CANCER PROJECT. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. **The Lancet**, v.353, n.9156, p.869-873, 1999.

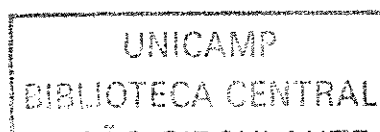
VALLE, P.S.; MARTIN, S.W.; SKJERVE, E. A Bayesian approach to estimating the performance of a bovine virus diarrhoea virus (BVDV) antibody ELISA bulk-tank milk test. **Preventive Veterinary Medicine**, v. 50, n.1-2, p.71-87, 2001.

YANG, I.; BECKER, M.P. Latent variable modeling of diagnostic accuracy. **Biometrics**, v.53, p.948-958, 1997.

WESLEY, R.; SANKARANARAYANAN, R.; MATHEW, B.; CHANDRALEKHA, B.; AYSHA BEEGUM, A.; AMMA, N.S.; NAIR, M.K. Evaluation of visual inspection as a screening test for cervical cancer. **British Journal of Cancer**, v.75, n.3, p.436-440, 1997

WORLD MEDICAL ASSOCIATION. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. **Journal of the American Medical Association**, v.284, n.23, p.3043-3045, 2000.

WRIGHT, T.C.; LYNETTE, D.; KUHN, L.; POLLACK, A.; LORINCZ, A. HPV DNA testing of self-collected vaginal samples compared with cytologic screening to detect cervical cancer. **Journal of the American Medical Association**, v.283, n.1, p.81-86, 2000.



ZHOU, X. Maximum likelihood estimators of sensitivity and specificity corrected for verification bias. **Communications in Statistics – Theory and Methods**, v.22, n.11, p.3177-3198, 1993.

## *8. Bibliografia de Normatizações*

CRUZ, A.C.; PEROTA, M.L.L.R.; MENDES, M.T.R. **Elaboração de referências (NBR6023/2000)**. Rio de Janeiro: Interciência, 2000. 71 p.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. **Sistema de Bibliotecas. Normas para apresentação de documentos científicos**. Curitiba: Editora da UFPR, 2001. 10v.

## *Anexo 1*

# *Estatística Bayesiana*

Os métodos estatísticos filosoficamente dividem-se em dois grupos: o clássico (ou freqüentista) e o Bayesiano (BLAND e ALTMAN,1998). No Brasil (e, provavelmente, em todos os outros países), o método clássico é o mais utilizado na análise dos dados das publicações médicas, sendo que o método Bayesiano é praticamente desconhecido pela maioria dos pesquisadores desta área. Por outro lado, verifica-se no meio acadêmico um crescente número de estatísticos adeptos dos métodos Bayesianos, o que pode ocasionar em um curto prazo uma maior ocorrência de pesquisas médicas que utilizam estes métodos.

A origem do método Bayesiano é atribuída ao inglês Thomas Bayes, um pastor da Igreja Presbiteriana que viveu entre 1701 e 1761. As idéias centrais surgiram do texto “*An essay towards solving a problem in the doctrine of chances*”, publicado em 1763 em *The Philosophical Transactions of the Royal Society*, onde Thomas Bayes descreve uma técnica usada para estimar a probabilidade de um evento ocorrer sob uma determinada

circunstância, usando uma estimativa “a priori” da probabilidade de sua ocorrência. O texto foi publicado após a morte de Bayes, sendo que o manuscrito original foi enviado para publicação pelo seu amigo, Richard Price, que o encontrou entre os seus pertences. Até o início do século XX, o trabalho de Bayes ainda era ignorado por muitos estatísticos. A ausência de recursos computacionais exigidos pelas aplicações dos métodos Bayesianos fez com que somente a partir da segunda metade do século XX esta filosofia estatística encontrasse um espaço na pesquisa científica. Atualmente, a aplicação de métodos Bayesianos nas diversas áreas do conhecimento é facilitada por programas de computador específicos, como o WinBUGS 1.4, voltado a algoritmos MCMC (SPIEGELHALTER et al., 2003).

PEREIRA (1995) explica que dois tipos de informação são considerados pelo método Bayesiano: a proveniente do conhecimento do cientista e aquela contida em dados observados. Enquanto o método clássico utiliza somente estes dados observados, a “evidência experimental”, o método Bayesiano representa a opinião do cientista por uma distribuição de probabilidades que será calibrada pela observação dos dados. A informação vinda do conhecimento do cientista é chamada de “a priori”, enquanto que a informação já calibrada pela observação dos dados é a chamada “a posteriori”.

A escolha da informação *a priori* pode basear-se em pesquisas anteriores ou no conhecimento que o pesquisador acumulou ao longo de sua vida profissional. Em outras situações não existe uma base objetiva para a escolha da informação *a priori*, sendo esta determinada exclusivamente pela expectativa subjetiva do pesquisador, que estaria transmitindo seu “sentimento” ao modelo probabilístico que representa esta distribuição. No presente estudo, a informação *a priori* é expressa por uma síntese das estimativas da sensibilidade e da especificidade dos testes diagnósticos usados no diagnóstico das

lesões precursoras do câncer cervical estimadas em uma seleção de trabalhos publicados. A amostra utilizada no estudo serviu para calibrar estas informações *a priori*, nos fornecendo a informação *a posteriori* que permitiu fazer inferências sobre as medidas de desempenho dos testes.

A informação *a priori* para um parâmetro  $\theta$  de interesse é representada por um modelo probabilístico, cuja distribuição é denotada por  $\pi(\theta)$ . Por exemplo, se desejamos estimar por métodos Bayesianos a sensibilidade de um teste diagnóstico, podemos definir que  $\pi(\theta)$  tem distribuição beta com parâmetros  $\alpha$  e  $\beta$ . Como o parâmetro de interesse é  $\theta$ , então  $\alpha$  e  $\beta$  são denominados hiperparâmetros, e geralmente são valores fixados pelo pesquisador. A função densidade de  $\theta$  é dada por

$$\pi(\theta) = \frac{1}{B(\alpha; \beta)} \theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1} I_{(0,1)}(\theta),$$

onde  $B(\cdot, \cdot)$  é uma função beta e  $I_{(0,1)}(\theta)$  é uma função indicadora, que é igual a 1 se  $\theta$  for um número entre 0 e 1, e 0, caso contrário. A escolha de uma distribuição beta é justificada pelo fato de  $\theta$ , neste exemplo, assumir valores entre 0 e 1, e pela flexibilidade da distribuição em assumir diversas formas de acordo com as escolhas de  $\alpha$  e  $\beta$ . Seja  $V$  uma variável aleatória, definida pelo número de verdadeiros positivos produzidos pelo teste. Supondo que temos à nossa disposição um padrão ouro, e o número de indivíduos portadores da doença é  $n_D$ , temos que a probabilidade de observarmos  $V=v$  verdadeiros positivos, dado que a sensibilidade do teste é  $\theta$ , é

$$\pi(V=v|\theta) = \binom{n_D}{v} \theta^v (1-\theta)^{n_D-v} I_{(0,1,2,\dots,n_D)}(v).$$

O teorema de Bayes diz que

$$\pi(\theta | v) = \frac{\pi(V=v|\theta) \pi(\theta)}{\int_{\theta} \pi(V=v|\theta) \pi(\theta) d\theta} \propto \pi(V=v|\theta) \pi(\theta),$$

ou seja, a distribuição *a posteriori* de  $\theta$ ,  $\pi(\theta | v)$ , é proporcional ao produto entre a distribuição *a priori* de  $\theta$  e  $\pi(V=v|\theta)$ . De um modo genérico,  $\pi(V=v|\theta)$  é uma função que caracteriza os dados amostrais, e é denominada função de verossimilhança, sendo denotada por  $L(\theta)$ . Utilizando o teorema de Bayes, temos que

$$\begin{aligned} \pi(\theta | v) &= \frac{\binom{n_D}{v} \theta^v (1-\theta)^{n_D-v} \theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1} I_{(0,1)}(\theta)}{\int_0^1 \binom{n_D}{v} \theta^v (1-\theta)^{n_D-v} \theta^{\alpha-1} (1-\theta)^{\beta-1} d\theta} \\ &= \frac{\theta^{v+\alpha-1} (1-\theta)^{n_D-v+\beta-1}}{B(v+\alpha; n_D-v+\beta)} I_{(0,1)}(\theta), \end{aligned}$$

o que mostra que a distribuição *a posteriori* para  $\theta$  é definida por uma distribuição beta com parâmetros  $v + \alpha$  e  $n_D - v + \beta$ . A partir desta distribuição *a posteriori* são produzidas inferências para o parâmetro  $\theta$ . Uma estimativa  $\hat{\theta}$  de  $\theta$  pode ser obtida pela média ou pela mediana da distribuição *a posteriori*. Com  $\alpha$  e  $\beta$  conhecidos, uma estimativa  $\hat{\theta}$  de  $\theta$  obtida pela média de  $\theta | V=v$  é obtida por

$$\hat{\theta} = \frac{v + \alpha}{n_D + \alpha + \beta},$$

diferente do estimador  $\hat{\theta} = V / n_D$  obtido pelos métodos de inferência clássica. A distribuição da informação *a posteriori* fornecida pelo método Bayesiano permite estimar o chamado intervalo de credibilidade (ICr), através dos percentis de  $\theta | V=v$ . Esta medida é similar ao intervalo de confiança (IC) gerado pelo método clássico, onde um IC 95% significa que se o experimento fosse repetido um número grande de vezes, de cada 100

destas repetições, aproximadamente 95 produziriam um intervalo que contém o verdadeiro (e desconhecido) valor do parâmetro estimado. Por sua vez, o ICr 95% é um intervalo em que se estima que há uma chance de 95% do verdadeiro valor do parâmetro estimado estar nele contido.

Em algumas situações, não queremos estimar um parâmetro  $\theta$ , mas um vetor  $\theta = \{ \theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k \}$  de  $k$  parâmetros. Sendo estes parâmetros independentes, a informação *a priori*  $\pi(\theta)$  para  $\theta$  é dada por  $\pi(\theta) = \pi(\theta_1) \times \pi(\theta_2) \times \dots \times \pi(\theta_k)$ , onde cada parâmetro não possui necessariamente a mesma distribuição. Sendo  $\mathbf{t} = \{ t_1, t_2, \dots, t_n \}$  observações de uma amostra aleatória  $\mathbf{T} = \{ T_1, T_2, \dots, T_n \}$  tamanho  $n$ , a distribuição *a posteriori* para  $\theta$  é dada por

$$\pi(\theta | \mathbf{T}=\mathbf{t}) = \pi(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t}) \propto L(\theta) \pi(\theta).$$

Como esta distribuição é escrita em função de um conjunto de parâmetros, é denominada distribuição *a posteriori* conjunta para  $\theta$ . Para podermos fazer inferências sobre cada parâmetro  $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$ , precisamos das distribuições  $\pi(\theta_1 | \mathbf{T}=\mathbf{t})$ ,  $\pi(\theta_2 | \mathbf{T}=\mathbf{t})$ , ...,  $\pi(\theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t})$ . Estas distribuições são chamadas de distribuições *a posteriori* marginais para  $\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k$ , e são obtidas por métodos de integração:

$$\begin{aligned} \pi(\theta_1 | \mathbf{T}=\mathbf{t}) &= \int_{\theta_2} \int_{\theta_3} \dots \int_{\theta_k} \pi(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t}) d\theta_2, d\theta_3, \dots, d\theta_k, \\ \pi(\theta_2 | \mathbf{T}=\mathbf{t}) &= \int_{\theta_1} \int_{\theta_3} \dots \int_{\theta_k} \pi(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t}) d\theta_1, d\theta_3, \dots, d\theta_k, \\ &\dots \\ \pi(\theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t}) &= \int_{\theta_1} \int_{\theta_2} \dots \int_{\theta_{k-1}} \pi(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k | \mathbf{T}=\mathbf{t}) d\theta_1, d\theta_2, \dots, d\theta_{k-1}. \end{aligned}$$

Uma estimativa Bayesiana de  $\hat{\theta}_1$  de  $\theta_1$ , por exemplo, pode ser obtida pela média (ou melhor, pela esperança)



$$E(\theta_1 | T=t) = \int_{\theta_2} \int_{\theta_3} \dots \int_{\theta_k} \theta_1 \pi(\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_k | T=t) d\theta_2, d\theta_3, \dots, d\theta_k.$$

No entanto, nem sempre é fácil resolver estas integrais. Uma solução é o uso de métodos numéricos ou de métodos de aproximações, como o método de Laplace. Uma outra solução consiste em simular as distribuições marginais através dos chamados métodos Monte Carlo (METROPOLIS e ULAM, 1949). Assim, por exemplo,  $\theta_1$  pode ser estimado pela média dos valores simulados para a distribuição marginal  $\pi(\theta_1 | T=t)$ .

Mais especificamente, estas distribuições marginais são obtidas pelo chamado método Monte Carlo via cadeias de Markov (abreviado por MCMC, de *Markov chain Monte Carlo*). Para a compreensão do conceito de cadeia de Markov, seja  $J$  um conjunto arbitrário, por exemplo, o conjunto dos números inteiros  $\{0, 1, 2, 3, \dots\}$ . Sejam  $T_{(0)}, T_{(1)}, T_{(2)}, \dots$ , variáveis aleatórias, sendo que  $T = \{T_{(j)}, j \in J\}$  denota a família destas variáveis aleatórias. Tal família de variáveis é chamada de processo estocástico, se estas variáveis aleatórias são definidas em um mesmo espaço de probabilidades. Os valores de  $T_{(j)}$  são comumente chamados de estados, sendo que as variáveis aleatórias da sequência  $T_{(0)}, T_{(1)}, T_{(2)}, \dots$ , assumem valores dentro de um conjunto enumerável  $K$  chamado de espaço dos estados. Um processo  $T$  é uma cadeia de Markov se o seu  $i$ -ésimo estado ( $i \in J$ ) é dependente apenas do seu estado imediatamente anterior, mas independe de todos os demais estados anteriores. Matematicamente falando,

$$P(T_{(i)} = k | T_{(0)}, T_{(1)}, T_{(2)}, \dots, T_{(i-1)}) = P(T_{(i)} = k | T_{(i-1)}),$$

para algum  $i \geq 1$  e  $k \in K$ . Uma cadeia de Markov é assim representada por uma série de variáveis aleatórias cujos estados movem-se sem possuir uma “memória” dos estados

anteriores. O método MCMC consiste então em simular uma variável aleatória através de uma cadeia de Markov, cuja distribuição assintoticamente se aproxima das distribuições  $\pi(\theta_1|\mathbf{T}=\mathbf{t})$ ,  $\pi(\theta_2|\mathbf{T}=\mathbf{t})$ , ...,  $\pi(\theta_k|\mathbf{T}=\mathbf{t})$ .

Dentre os métodos MCMC utilizados com este propósito, dois são mais usuais: os amostradores de Gibbs (introduzidos por GEMAN e GEMAN (1984)) e o algoritmo de Metropolis-Hastings. Ambos métodos consistem em gerar amostras para  $\theta_1|\mathbf{T}=\mathbf{t}$ ,  $\theta_2|\mathbf{T}=\mathbf{t}$ , ...,  $\theta_k|\mathbf{T}=\mathbf{t}$ , não diretamente a partir de  $\pi(\theta|\mathbf{T}=\mathbf{t})$ , mas a partir das distribuições condicionais  $\pi(\theta_1|\theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ ,  $\pi(\theta_2|\theta_1, \theta_3, \dots, \theta_k, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ , ...,  $\pi(\theta_k|\theta_1, \theta_2, \dots, \theta_{k-1}, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ , que podem ser escritas a partir da distribuição *a posteriori* conjunta  $\pi(\theta|\mathbf{T}=\mathbf{t})$ . Quando estas distribuições condicionais possuem uma forma conhecida, os amostradores de Gibbs são obtidos por um algoritmo da forma:

- (i) estabeleço valores iniciais  $\theta^{(0)}$  para cada parâmetro de  $\theta$ , os chamados “chutes iniciais”;
- (ii) estabeleço um número  $N$  de ciclos (os estados da cadeia de Markov), e, para  $i = 1, \dots, N$ , seguem iterativamente os passos (iii) a (vi):
- (iii) gero um valor  $\theta_1^{(i)}$  de  $\pi(\theta_1|\theta_2^{(i-1)}, \theta_3^{(i-1)}, \dots, \theta_k^{(i-1)}, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ ;
- (iv) gero um valor  $\theta_2^{(i)}$  de  $\pi(\theta_2|\theta_1^{(i)}, \theta_3^{(i-1)}, \dots, \theta_k^{(i-1)}, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ ;
- (v) gero um valor  $\theta_3^{(i)}$  de  $\pi(\theta_3|\theta_1^{(i)}, \theta_2^{(i)}, \dots, \theta_4^{(i-1)}, \dots, \theta_k^{(i-1)}, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ ;  
e assim por diante, até
- (vi)  $\theta_k^{(i)}$  de  $\pi(\theta_k|\theta_1^{(i)}, \theta_2^{(i)}, \dots, \theta_{k-1}^{(i)}, \mathbf{T}=\mathbf{t})$ .

Após um número  $d$  relativamente grande de iterações, temos  $(\theta_1^{(d)}, \theta_2^{(d)}, \theta_3^{(d)}, \dots, \theta_k^{(d)})$ . Sob algumas condições, GEMAN e GEMAN (1984) mostraram que:

- (a)  $(\theta_1^{(d)}, \theta_2^{(d)}, \theta_3^{(d)}, \dots, \theta_k^{(d)})$  converge em distribuição para  $(\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k)$ ;
- (b) a densidade conjunta de  $(\theta_1^{(d)}, \theta_2^{(d)}, \theta_3^{(d)}, \dots, \theta_k^{(d)})$  converge para a “verdadeira” densidade conjunta com uma taxa geométrica  $d$ ; e
- (c) para alguma função  $G$  de  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k$  com esperança existente,

$$\lim_{d \rightarrow \infty} \frac{1}{d} \sum_{l=1}^d (\theta_1^{(l)}, \theta_2^{(l)}, \theta_3^{(l)}, \dots, \theta_k^{(l)}) \xrightarrow{q.c.} E(G(\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k)).$$

Este último resultado é chamado de teorema ergódico (GELFAND e SMITH, 1990), onde a notação  $Z_d \xrightarrow{q.c.} Z$  denota que  $Z_d$  converge quase certamente a  $Z$ , ou seja,  $P(\lim_{d \rightarrow \infty} Z_d = Z) = 1$ . Assim, a partir destes resultados,  $N$  ciclos produzem  $N$  valores  $(\theta_1^{(i)}, \theta_2^{(i)}, \theta_3^{(i)}, \dots, \theta_k^{(i)})$ ,  $i = 1, \dots, N$ , onde a densidade dos valores gerados para  $\theta_1^{(i)}, \theta_2^{(i)}, \theta_3^{(i)}, \dots, \theta_k^{(i)}$  estimam respectivamente as densidades  $\theta_1, \theta_2, \theta_3, \dots, \theta_k$ .

Geralmente descartam-se os primeiros  $b$  valores de cada cadeia gerada, para que as cadeias sejam supostamente independentes dos “chutes iniciais”  $\theta^{(0)}$ , sendo esta etapa chamada de *burn-in* ou “queima”. A escolha de  $N$  é condicionada à taxa de convergência da cadeia, sendo que alguns métodos podem ser utilizados para analisar e diagnosticar esta convergência (ver, por exemplo, GELMAN e RUBIN, 1992, e BROOKS e GELMAN, 1997).

Nota-se que quando as distribuições condicionais não possuem distribuição conhecida, os amostradores de Gibbs não podem ser usados. Neste caso, uma alternativa é o uso do algoritmo de Metropolis-Hastings, que se originou em um artigo de METROPOLIS et al. (1953) publicado em uma revista de fisicoquímica, que trata da

modelagem da posição de moléculas de uma substância química. O algoritmo foi posteriormente generalizado por HASTINGS (1970). Uma didática revisão do método foi publicada por CHIB e GREENBERG (1995).

A convivência entre estatísticos clássicos e Bayesianos não é pacífica. Os Bayesianos argumentam que o método estatístico clássico “abandona por completo a experiência do cientista no momento da análise de seus dados” (PEREIRA, 1995), subtraindo de certa forma o raciocínio indutivo que deveria ser essencial ao sucesso da pesquisa. Por sua vez, os clássicos acusam os Bayesianos de promoverem análises esotéricas de dados, onde os resultados são demasiadamente abstratos, podendo ser manipulados de acordo com a escolha conveniente da opinião *a priori*. Entretanto, os métodos Bayesianos não foram concebidos com a finalidade de produzir fraudes, conforme o desejo do pesquisador. Quando bem utilizados, esclarecendo a motivação da opinião *a priori* utilizada, os métodos Bayesianos podem contribuir satisfatoriamente para o progresso de muitos trabalhos científicos.

## *Anexo 2*

### *Termo de consentimento*

Cada mulher participou do estudo somente após a assinatura de um termo de consentimento informado na primeira consulta, cujo conteúdo é integralmente reproduzido a seguir. No cabeçalho do termo de consentimento aparece o título de um estudo que está sendo desenvolvido simultaneamente ao presente trabalho, sendo ambos parte de uma mesma linha de pesquisa.

## **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

**Título do Estudo:** Comparação da citologia oncológica (CO), inspeção visual, cervicografia e teste para detecção do Papillomavírus Humano (HPV) como métodos de rastreamento de lesões pré neoplásicas e neoplásicas cervicais

**Pesquisadores:** Renata C Gontijo; Sophie FM Derchain.

### **Dados da participante**

Nome \_\_\_\_\_ Idade \_\_\_\_\_  
RG nº \_\_\_\_\_ HC \_\_\_\_\_  
Endereço \_\_\_\_\_ nº \_\_\_\_\_  
Cidade \_\_\_\_\_ CEP \_\_\_\_\_ Telefone \_\_\_\_\_

#### **1. Justificativa e objetivo do estudo**

O câncer do colo de útero (a parte do útero que avança sobre o espaço da vagina) é a terceira doença maligna mais freqüente entre as mulheres do mundo inteiro. Muitos estudos científicos demonstraram uma forte correlação entre as infecções genitais causadas por determinados grupos de vírus e o desenvolvimento de câncer do colo de útero anos mais tarde. Esses vírus, do grupo do papilomavírus humano (HPV), são adquiridos geralmente durante as relações sexuais e são detectados em praticamente todos os casos de câncer do colo de útero. Para poder planejar um estudo sobre prevenção deste câncer, primeiro necessitamos obter informação precisa a respeito da prevalência da doença nas mulheres que vêm neste ambulatório. Este estudo reunirá este tipo de informação através do preenchimento de um questionário sobre a saúde das participantes, coleta de amostras de exames do colo de útero a procura de uma eventual infecção pelo HPV ou lesão precursora no colo do útero (ferida).

#### **2. Planejamento do estudo:**

Este estudo será realizado na UNICAMP com 3000 participantes. Durante a visita você responderá um questionário, será submetida a um exame médico geral que inclui um exame pélvico realizado pelo médico responsável pelo estudo e será colhida uma amostra do colo do útero.

### 3. Descrição dos procedimentos

O primeiro passo será uma pequena palestra na sala de espera que lhe explicará o estudo detalhadamente.

Os seguintes critérios serão verificados por ocasião da sua inclusão no estudo. Se algum deles estiver presente você não será incluída no estudo: se você não tem o útero; se você já apresentou Papanicolaou alterado e está em tratamento para esta alteração ou se colheu Papanicolaou a menos de três meses.

Se você não apresentar nenhum critério de exclusão, pediremos que você responda um questionário contendo perguntas sobre informações pessoais tais como escolaridade; saúde reprodutiva e história sexual e práticas sexuais. Após este questionário, o exame físico será nesta seqüência:

Um exame pélvico interno no qual o médico verificará se você apresenta alguma anormalidade no colo de útero; uma escovinha plástica será utilizada para retirar algumas células do seu colo de útero para um exame de citologia cervical (Papanicolaou) e um exame de DNA de HPV (se você não tiver nenhuma experiência a respeito desse exame informe o médico para que ele lhe explique); o médico aplicará ácido acético no colo do útero e vai olhar a procura de alguma lesão (ferida). Este exame se chama inspeção visual e por fim serão feitas duas fotografias do seu colo de útero, este exame se chama cervicografia. As fotos depois de reveladas, mostrarão seu colo em grande aumento.

O material da citologia será encaminhado ao Laboratório de Citopatologia do CAISM, o material coletado para captura híbrida será encaminhado ao Laboratório de Procedimentos Especializados também no CAISM, e as cervicografias serão reveladas no CAISM, mas a sua leitura será feita na Itália, pelo Dr. Silvano Costa, que está cooperando com este estudo. Se for necessário fazer uma biópsia, este material será avaliado pelo Departamento de Anatomia Patológica da FCM/UNICAMP.

### 4. Riscos associados com o estudo

Os procedimentos usados para a colheita de amostras durante o exame pélvico são indolores e são os procedimentos normalmente realizados em mulheres sexualmente ativas. São realizados de rotina em muitos países nos programas de controle de câncer de colo do útero. No Brasil, o mais utilizado é o exame de citologia cervical. Os outros exames - captura híbrida para HPV DNA, cervicografia e a inspeção visual - são métodos que serão utilizados junto com o Papanicolaou. Isto levará a um aumento do tempo do exame ginecológico, mas não trará nenhum outro risco ou desconforto. Além disso, se algum dos seus exames for positivo, você terá que voltar para fazer colposcopia.

## 5. Benefícios do estudo

Você fará um exame de Papanicolaou, cervicografia e um exame para detectar infecção pelo HPV. Você também receberá orientação sobre quaisquer anormalidades que possam vir a ser reveladas pelos resultados dos exames.

## 6. Exames aos quais será submetida em consequência da pesquisa

A amostra colhida durante o exame será analisada por técnicos de nossos laboratórios. O médico lhe informará os resultados do seu Papanicolaou, da captura de híbridos e da cervicografia dentro das oito semanas. Se um ou mais dos resultados dos exames coletados na primeira consulta vier alterado (possível infecção por HPV ou lesão precursora- ferida), você deverá fazer um outro exame chamado colposcopia, com eventual biópsia, para verificar se realmente você tem doença. Isto será realizado no ambulatório de patologia cervical pelos médicos responsáveis pela pesquisa. Se todos os seus exames vierem negativos, você poderá ser escolhida para fazer colposcopia. isto será realizado no mesmo dia em que você vier buscar seus resultados. Se o resultado da colposcopia indicar alguma anormalidade, o médico lhe explicará a importância de tal resultado e você será tratada ou chamada para acompanhamento

## 7. Direito a fazer perguntas e/ou retirar-se do estudo

Você pode fazer perguntas sobre o estudo e tem direito de retirar-se do estudo quando quiser. Se você tiver alguma pergunta, por favor entre em contato com: Dra. Renata Gontijo ou Dra. Sophie Derchain no telefone 3788 9305 das 8:00 às 17:00 horas.

## 8. Participação voluntária

A sua participação é voluntária. Negar-se a tomar parte ou continuar o estudo não implica nenhuma penalidade ou perda de benefícios ou de atenção que lhe sejam devidos por seu prestador de saúde. Sua participação será tratada com absoluto sigilo. Seu nome não será mencionado nos informes do estudo. Seus dados médicos e as fotografias do colo do útero (cervicogramas) serão enviados para Itália para leitura, sempre respeitando as exigências da Diretiva de Proteção de Dados da União Européia (95/46/EC) e/ou a lei equivalente aplicável. Você pode ter acesso a seus dados pessoais. Este termo de consentimento foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da FCM UNICAMP e qualquer recurso ou reclamação poderá ser efetuada pelo **Fone 3788 8936**

Assinatura da participante \_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador \_\_\_\_\_

Campinas, \_\_\_\_\_ 2001



## *Anexo 3*

### *Check list*

Após assinar o termo de consentimento (Anexo 2) na primeira consulta, um *check list* cujo conteúdo é integralmente reproduzido a seguir serviu para verificar se a mulher preenchia os critérios de inclusão do estudo.



## CHECK LIST

1. CÓDIGO
2. DATA  /  /  (d/m/ano)

A paciente será elegível para o estudo se a resposta for SIM para todos os seguintes itens:

1. Mulher ? ☐ Sim ☐ Não
2. Idade entre 18 e 55 anos ? ☐ Sim ☐ Não
3. Sem deficiência imunológica como corticoterapia, radioterapia, neoplasias, quimioterapia , transplante ou HIV ? ☐ Sim ☐ Não
4. Útero intacto ? ☐ Sim ☐ Não
5. Sem lesões atuais cervicais relacionadas ao HPV, NIC ou câncer ? ☐ Sim ☐ Não
6. Sem lesões atuais vulvares relacionadas ao HPV ? ☐ Sim ☐ Não
7. Sem relações sexuais, medicação intravaginal ou exame ginecológica nos últimos três dias ? ☐ Sim ☐ Não
8. Último Papanicolaou há mais de três meses ? ☐ Sim ☐ Não

## *Anexo 4*

### *Questionário*

Na primeira consulta, após assinarem o termo de consentimento, as mulheres que preencheram os critérios de inclusão tiveram seus dados anotados em um questionário pré-estruturado, integralmente reproduzido a seguir.

## RASTREAMENTO

1. Código   
2. Data  /  /  (d/m/ano)

### DADOS GERAIS

3. Data de nascimento:  /  /  (d/m/ano)  
4. Estado conjugal:  
(1) solteira    (2) vive junto    (3) casada    (4) viúva    (5) divorciada  
5. Educação:  anos de estudo  
6. Raça:  
(1) branca    (2) negra    (3) mista    (4) outras

### HISTÓRICO MÉDICO

7. Data da última menstruação:  /  /   
8. Idade do primeiro intercursos sexual:  anos de idade  
(se virgo, preencher com 00 e pule para a questão 12)  
9. Você está grávida?    (0) Não    (1) Sim    (2) Ignorado  
10. Número de:  
 gestações =  partos +  cesáreas +  abortos / natimortos  
11. Número de  parceiros sexuais desde a primeira relação  
12. Número de  parceiros sexuais durante os últimos 12 meses

14. Contracepção:

(1) Hormonal – número de anos:

(2) Camisinha

(3) DIU

(4) Laqueadura tubária

(5) Outros

## FATORES DE RISCO

16.Citologia prévia:

(1) sim Quantas em toda vida?

Quando foi a última?  meses atrás

(2) nunca

17. História de HPV/NIC :

- (1) condiloma vulvar
- (2) condiloma anal
- (3) condiloma oral
- (4) NIC
- (5) Carcinoma

165

19 . História de uso de drogas: (1) Sim (2) Não

## EXAME FÍSICO

**1. CITOLOGIA COLHIDA COM:** (1) Escova endocervical

(2) Espátula de Ayre

**(3) escova + espátula**

**2. RESULTADO DA CITOLOGIA:**

(0) Normal

**(5) Carcinoma**

**(1) Lesão de baixo grau**

**(6) Adenocarcinoma**

**(2) Lesão de alto grau**

**(9) Inadequada**

(3) ASCUS

(4) ASCUS

**3. CAPTURA HÍBRIDA:** (0) Não

(1) sim

**RESULTADO:** RLU \_\_\_\_\_

## INDEX

**4. RESULTADO DA INSPEÇÃO VISUAL :** (0) Normal

(1) Anormal

**(2) Atípico**

### (3) Sugestivo de câncer

**(0) Negativa**

**(1) Positiva**

## 6. CONDUTA:

**(0) Todos os exames negativos – retirada do estudo**

(1) Todos os exames negativos - será submetida à colposcopia ( 5% - randomizado)

**(2) Lesões em vulva ou vagina (independente dos exames) – avaliação colposcópica**

**(3) Um ou mais exames alterados – avaliação colposcópica**