

RT-MAE 9615

**APLICAÇÃO DA INFERÊNCIA BAYESIANA NO ESTUDO DAS
PROBABILIDADES DE DIAGNÓSTICO, POR COLONOSCOPIA,
DAS AFEÇÕES COLORRETAIS EM PORTADORES DA
SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
COM DIARRÉIA.**

by

**Marcelo Averbach, Raul Cutait,
Sérgio Wechsler, Paulo Corrêa,
and
José Luiz Alvim Borges**

**Palavras-Chave: AIDS, Bayesian Updating, Diagnostic
(Key words)**

**Classificação AMS: 62P10, 62C12, 62P99.
(AMS Classification)**

- Junho de 1996 -

APLICAÇÃO DA INFERÊNCIA BAYESIANA NO ESTUDO DAS PROBABILIDADES DE DIAGNÓSTICO, POR COLONOSCOPIA, DAS AFECÇÕES COLORRETAIS EM PORTADORES DA SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA COM DIARRÉIA.

Marcelo Averbach, Raul Cutait,
Sérgio Wechsler, Paulo Corrêa, José Luiz Alvim Borges

RESUMO

A diarreia é um frequente sintoma apresentado por indivíduos portadores da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. A colonoscopia tem papel preponderante na investigação da etiologia da diarreia.

O presente estudo foi realizado visando estabelecer probabilidades de diagnóstico para padrões endoscópicos observados. Para tanto, uma série de 86 pacientes portadores de AIDS e diarreia foram estudados prospectivamente. Após estabelecimento de probabilidades de diagnósticos a priori, os paciente foram submetidos a colonoscopia com biópsias seriadas dos segmentos examinados, mesmo na ausência de alterações endoscópicas.

A relação dos diagnósticos histopatológicos realizados com os aspectos endoscópicos observados forneceu informações, que combinadas com as probabilidades a priori, originaram as probabilidades de diagnósticos atuais, que representam as probabilidades de determinado padrão endoscópico relacionar-se a um patógeno específico.

Os resultados obtidos demonstram que apesar de determinado achado endoscópico poder sugerir ao colonoscopista um diagnóstico etiológico, este deve ser confirmado através de biópsias e estudo histopatológico.

INTRODUÇÃO

Cerca de 50% dos portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) apresentam diarreia em alguma fase da evolução da doença ^(2,3). Esta habitualmente se estende por longos períodos e se caracteriza por várias evacuações líquidas diárias que acabam por espoliar o indivíduo, sendo um fator limitante para o convívio social e o exercício das atividades habituais.

A diarreia, nessa população, é de origem infecciosa, podendo ser causadas por vírus, bactérias, fungos ou protozoários⁽⁶⁾.

O estabelecimento de um diagnóstico etiológico específico, que pode ser feito em cerca de 70% das vezes⁽¹⁾ é fundamental para a introdução de terapêutica específica.

As alterações colonoscópicas observadas nesses pacientes são muito variáveis, desde o aspecto normal ou alterações inflamatórias tênues, até a presença de intenso processo inflamatório, ou até mesmo de ulcerações extensas⁽¹⁾.

O objetivo desse estudo é estabelecer probabilidades de diagnóstico das infecções e seus agentes causais com base nos achados colonoscópicos de pacientes portadores de AIDS e diarreia.

CASUÍSTICA E MÉTODO

No período de novembro de 1993 a março de 1995 foram estudados prospectivamente 86 pacientes portadores de AIDS com diarreia que se manifestava por um período mínimo de três semanas. Desses, 75 eram do sexo masculino e 11 do feminino, com idade variando de 22 a 71 anos (mediana = 33 anos).

Os pacientes foram submetidos a colonoscopia, procurando-se sempre atingir o ceco e transpor a válvula ileocecal para exame do fleo terminal. Foram praticadas biópsias de todos os segmentos examinados, mesmo na ausência de alterações macroscópicas.

Os produtos obtidos por biópsias foram fixados em solução de formol, incluídos em parafina. Os blocos resultantes foram cortados na espessura de 5µm. Os cortes foram montados em lâminas e corados pela hematoxilina e eosina, pela técnica de Ziehi-Neelsen-Furaco e pela coloração de Comori-Grocott.

Os fragmentos com alterações histopatológicas inflamatórias mais evidentes foram submetidos a estudo imuno-histoquímico pelo método ABC⁽⁴⁾, utilizando-se anticorpos monoclonais anti-citomegalovirus, anti-herpes vírus tipos 1 e 2 e anti-*Mycobacterium bovis*.

As probabilidades de diagnóstico condicionadas aos achados colonoscópicos foram quantificadas. Para tanto, utilizou-se a inferência bayesiana, que leva em consideração a experiência prévia do observador e fornece distribuições dinâmicas de probabilidade.

Previamente ao início do estudo foram estabelecidas probabilidades de diagnóstico a priori, para cada achado endoscópico em relação aos diagnósticos histopatológicos (tabela 1). Os achados endoscópicos foram assim estratificados: cólon endoscopicamente normal, processo inflamatório sem ulcerações, processo inflamatório com ulcerações e presença de lesão tumoral. Os pacientes foram agrupados em quatro categorias de diagnósticos mais frequentes: colite pelo citomegalovirus (CMV), infecção pelo *Cryptosporidium sp.*, outros achados específicos que não CMV e *Cryptosporidium sp.* e processo inflamatório inespecífico.

RESULTADOS

O diagnóstico histopatológico estratificou os pacientes como previamente mencionado.

Foi então estudada a relação entre as alterações endoscópicas observadas e os patógenos mais frequentemente identificados (tabela 2).

Utilizando-se as técnicas de inferência bayesiana, que combina a função de verossimilhança com as probabilidades de diagnóstico a priori, obteve-se a distribuição de probabilidades de diagnóstico a posteriori, cujos parâmetros encontram-se na tabela 3.

Em seguida, transformando-se os parâmetros de distribuição em porcentagem, obtiveram-se as seguintes probabilidades atuais de diagnóstico, condicionadas aos achados colonoscópios (Tabela 4):

Estes valores referem-se às probabilidades de possível diagnóstico para um paciente subsequente, segundo o resultado de sua colonoscopia.

DISCUSSÃO

A AIDS, cuja prevalência no mundo vem aumentando de maneira progressiva e alarmante, é comumente acompanhada de distúrbios digestivos. Dentre estes, destaca-se a diarreia, pela sua frequência e, em especial, por ser um fator determinante da piora da qualidade de vida dos pacientes⁽⁷⁾. Assim sendo, é fundamental a identificação dos agentes etiológicos responsáveis, para que tratamentos específicos possam ser instituídos.

Dentro do arsenal propedêutico disponível, salienta-se a colonoscopia, não só por permitir uma ampla avaliação das alterações endoscópicas da mucosa, mas também por possibilitar a realização de biópsias para avaliação histopatológica, e coleta de material para exames a fresco e culturas.

Em consequência do aumento da demanda de exames colonoscópicos para pacientes portadores de AIDS, alterações exuberantes e diagnósticos até então pouco freqüentes passaram a ser observados. Os aspectos endoscópicos têm sido descritos esporadicamente^(8,9,10) e a ausência de padronização dos relatos de literatura torna mais difícil a compreensão das alterações visualizadas, bem como a sua associação com os agentes etiológicos.

A incidência dos diversos patógenos associados aos quadros diarreicos em pacientes com AIDS é variável segundo diferentes publicações^(3,7,9,10).

Em nosso meio, as principais causas envolvidas na diarreia dessa população foram por nós estudadas⁽¹⁾. O CMV foi o agente mais freqüente, identificado em 27,4% dos pacientes, seguido do *Cryptosporidium* sp., diagnosticado em 17,4%.

Com a finalidade de tornar a colonoscopia nos pacientes portadores de AIDS e diarreia um exame com conclusões mais objetivas, procurou-se estabelecer as probabilidades de diagnósticos etiopatogênicos específicos, para cada padrão endoscópico observado.

Para tanto, lançou-se mão de uma análise bayesiana, que leva em consideração a experiência anterior do examinador através de probabilidades estabelecidas a priori. Assim, quanto maior o tamanho da amostra em questão, menor a interferência dessas probabilidades nos resultados finais. Assim sendo, a distribuição de probabilidades deve ser constantemente atualizada, conforme forem aumentando a experiência do examinador e o tamanho da amostra. Os resultados dessa análise, decorrentes da combinação das probabilidades estabelecidas a priori com os dados obtidos no presente estudo, determinaram as probabilidades de diagnóstico segundo cada padrão endoscópico, para um próximo paciente cujo diagnóstico histopatológico contribuirá para a atualização dessas probabilidades. Essas, por sua vez, aplicar-se-ão ao paciente seguinte.

Os dados alcançados quantificam probabilisticamente a impressão diagnóstica do colonoscopista, permitindo uma tradução objetiva dos achados endoscópicos. Tais dados, apesar de não substituírem o exame histopatológico, podem orientar o patologista e permitir o tratamento presuntivo de pacientes que não tenham acesso a exames imuno-histoquímicos, ou cuja gravidade do quadro clínico requeira a introdução imediata de tratamento específico. Assim, por exemplo, um paciente com AIDS e diarreia apresentando ulcerações à colonoscopia terá uma probabilidade de 49,1% de ser portador de colite por CMV; por outro lado, a probabilidade do paciente em questão ser portador de *Cryptosporidium sp.* é de 4,9%, etc...

CONCLUSÃO

A partir das informações obtidas no presente estudo, pôde-se concluir que, as probabilidades de diagnósticos etiológicos atuais para um paciente portador de AIDS e diarreia, exibindo colite com ulcerações, são: 49,1% para colite por CMV, 4,9% para infecção pelo *Cryptosporidium sp.*, 13,3% para outros achados específicos e 32,7% para colite inespecífica. Em pacientes portadores de colite sem ulcerações, as probabilidades diagnósticas são: 13,0% para colite pelo CMV, 19,9% para infecção pelo *Cryptosporidium sp.*, 4,3% para outros achados específicos e 62,8% de colite inespecífica. Diante de um cólon endoscopicamente normal, as probabilidades diagnósticas são de 5,4% para colite pelo CMV, 12,2% para infecção pelo *Cryptosporidium sp.*, 15,0% para outros achados específicos e 67,4% para colite inespecífica. Portanto, embora determinado aspecto endoscópico possa sugerir ao colonoscopista o diagnóstico etiopatogênico, deve-se confirmar a impressão diagnóstica através de biópsias e estudo histopatológicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. AVERBACH, M. Alterações colonoscópicas em portadores da síndrome da imunodeficiência adquirida com diarreia. Tese de Doutorado. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - 1995.
2. COLEBUNDERS, R.; FRANCIS, H.; MANN, J.M.; BILA, K.M.; IZALEY, L.; KIMPUTU, L.; BEHETS, F.; VAN DER GROEN, G.; QUINN, T.C.; CURRAN, J.W.; PIOT, P. Persistent diarrhea, strongly associated with HIV infection in Kinshasa, Zaire. *Am. J. Gastroenterol.*, v.82, p.859-64, 1987.
3. GREENSON, J.K.; BELITSOS, P.C.; YARDLEY, J.H.; BARTLETT, J.G. Enteropathy: occult enteric infections and duodenal mucosal alterations in chronic diarrhea. *Ann. Int. Med.*, 114: 366-372, 1991.
4. HSU, S.M.; RAINEL, L.; FANGER, H. A comparative study of the peroxidase-antiperoxidase method and an avidin-biotin complex method for studying polypeptide hormones with radioimmunoassay antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.*, v.75, p.734-8, 1981.
5. JANOFF, E.N.; SMITH, P.D. Perspectives on gastrointestinal infections in AIDS. *Gastroenterol. Clin. North Am.*, v.17, p. 451-63, 1988.
6. LAUGHON, B.E.; DRUCKMAN, D.A.; VERNON, A.; QUINN, T.C.; POLK, B.F.; MODLIN, J.F.; YOLKEN, R.H.; BARTLETT, J.G. Prevalence of enteric pathogens in homosexual men with or without acquired immunodeficiency syndrome. *Gastroenterology*, v.94, p. 984-93, 1988.
7. LUBECK, D.P.; BENNETT, C.L.; MAZONSON, P.D.; FIFER, S.K.; FRIES, J.F. Quality of life and health service use among HIV-infected patients with chronic diarrhea. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, v.6, p. 478-84, 1993.
8. MORENO, A.; GATELL, J.M.; MENSA, J.; VALLS, M.E.; VILA, J.; CLARAMONTE, X.; MIRO, J.M.; MALLOLAS, J.; ZAMORA, L.; LOZANO, L.; et al. Incidence of enteropathogens in patients with human immunodeficiency virus infection. *Med. Clin. (Barc.)*, v. 102, p. 205-8, 1994.
9. RENÉ, E.; MARCHE, C.; REGNIER, B.; SAIMOT, A.G.; VILDE, J.L.; PERRONE, C.; MICHON, C.; WOLF, M.; CHEVALIER, T.; VALLOT, T.; BRUN-VESINET, F.; PANGON, B.; DELUOL, A.M.; CAMUS, F.; ROZE, C.; PIGNON, J.P.; MIGNON, M.; BONFILS, S. Intestinal infection in patients with acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study in 132 patients. *Dig. Dis. Sci.*, v. 34, p. 773-80, 1989.

10. SMITH, P.D.; LANE, H.C.; GILL, V.G.; MANISCHEWITZ, J.F.; QUINNAN, G.V.; FAUCI, A.S. MASUR, H. Intestinal infections in patients with the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). Etiology and response to therapy. *Ann. Intern. Med.*, v.108, p.328-33, 1988.

Tabela 1 - Distribuição de probabilidades de diagnósticos a priori

Colonoscopia	Patógenos			
	CMV	Cryptosporidium sp.	Outros	Inespecífico
Normal	5%	4%	2%	89%
Úlcera	50%	15%	8%	27%
Inflamação	20%	12%	6%	62%
Tumor	2%	2%	90%	6%

Tabela 2 - Alterações endoscópicas segundo os resultados histopatológicos

Aspecto Endoscópico	Patógenos				
	CMV	Cryptosporidium sp.	Inesp.	Outros	Total
Inflamação	3(12,5%)	6(60,0%)	17(41,5%)	1(9,1%)	27
Normal	1(4,2%)	3(30,0%)	10(24,4%)	4(36,4%)	18
Úlcera	20(83,3%)	1(10,0%)	14(35,1%)	6(54,5%)	41
TOTAL	24(100%)	10(100%)	41(100%)	11(100%)	86(100%)

Tabela 3 - Parâmetros das distribuições (Dirichlet) a posteriori

Colonoscopia.	Patógenos			
	CMV	Cryptosporidium sp.	Outros	Inespecífico
Normal	1,5	3,4	4,2	18,8
Úlcera	25,1	2,5	6,8	16,7
Inflamação	4,6	7,0	1,5	22,1
Tumor	0,7	0,7	31,5	2,1

Tabela 4- Distribuição de probabilidades de diagnóstico a posteriori
segundo os achados endoscópicos

Colonoscopia.	Patógenos			
	CMV	Cryptosporidium sp.	Outros	Inespecífico
Normal	5,4%	12,2%	15,0%	67,4%
Úlcera	49,1%	4,9%	13,3%	32,7%
Inflamação	13,0%	19,9%	4,3%	62,8%
Tumor	2,0%	2,0%	90,0%	6,0%

ÚLTIMOS RELATÓRIOS TÉCNICOS PUBLICADOS

- 9601 - MENTZ, R.P.; MORETTIN, P.A. and TOLOI, C.M.C. Bias correction for estimators of the residual variance in the ARMA (1,1) Model. São Paulo, IME-USP, 1996. 21p. (RT-MAE-9601)
- 9602 - SINGER, J.M.; PERES, C.A.; HARLE, C.E. Performance of Wald's test for the Hardy-Weiberg equilibrium with fixed sample sizes. São Paulo, IME-USP, 1996.15p. (RT-MAE-9602).
- 9603 - SINGER, J.M. and E. SUYAMA, E. Dispersion structure, Hierarchical models, Random effects models, Repeated measures. São Paulo, IME-USP, 1996. 21p. (RT-MAE-9603).
- 9604 - LIMA, A.C.P. and SEN, P.K. A Matrix-Valued Counting Process with First-Order Interactive Intensities. São Paulo, IME-USP, 1996, 25p. (RT-MAE-9604)
- 9605 - BOTTER, D.A. and SINGER, J.M. Experimentos com Intercâmbio de Dois Tratamentos e Dois Períodos: Estratégias para Análise e Aspectos Computacionais, São Paulo, IME-USP, 1996. 18p. (RT-MAE-9605)
- 9606- MORETTIN, P.A. From Fourier to Wavelet Analysis of Time Series. São Paulo, IME-USP, 1996. 11p. (RT-MAE-9606)
- 9607 - SINGER, J.M. Regression Models for Bivariate Counts. São Paulo, IME-USP, 1996. 20p. (RT-MAE-9607)
- 9608 - CORDEIRO, G.M. and FERRARI, S.L.P. A method of moments for finding Bartlett-type corrections. São Paulo, IME-USP, 1996. 11p. (RT-MAE-9608)
- 9609 - VILCA-LABRA, F.; ARELLANO-VALLE, R.B.; BOLFARINE, H. Elliptical functional models. São Paulo, IME-USP, 1996. 20p. (RT-MAE-9609)
- 9610 - BELITSKY, V.; FERRARI, P.A.; KONNO, M. A Refinement of Harris-FKG Inequality for Oriented Percolation. São Paulo, IME-USP, 1996. 13p. (RT-MAE-9610)
- 9611 - GIMENEZ, P.; BOLFARINE, H. Unbiased Score Functions in Error-In-Variables Models. São Paulo, IME-USP, 1996. 23p. (RT-MAE-9611)
- 9612 - BUENO, V.C. Comparing component redundancy allocation in K-out-of-n system. IME-USP, 1996. 10p. (RT-MAE-9612)

9613 - GALEA, M.; PAULA, G.A.; BOLFARINE, H. Local influence in elliptical linear regression models. IME-USP, 1996. 14p. (RT-MAE-9613)

9614 - LIMA, C.R.; BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M.C. Linear calibration in multiplicative measurement error models. IME-USP, 1996. 12p. (RT-MAE-9614)

The complete list of "Relatórios do Departamento de Estatística", IME-USP, will be sent upon request.

**Departamento de Estatística
IME-USP
Caixa Postal 66.281
05389-970 - São Paulo, Brasil**