

Viés de espectro: porque generalistas e especialistas não se conectam

A doença arterial coronariana (DAC) existe em um espectro: varia das lesões iniciais observadas em vítimas de trauma jovens¹ até a morte súbita cardíaca ou infarto do miocárdio com choque cardiogênico. Ainda assim, os estudos diagnósticos que comparam as características clínicas e os testes diagnósticos com uma referência padrão, geralmente, funcionam como se a doença fosse uma entidade homogênea. Esta abordagem dicotômica em relação à precisão diagnóstica é medida como sensibilidade e especificidade, razões de probabilidade, odds ratio diagnóstica e a área sob a curva ROC (*receiver operating characteristic*).² Ransahoff e Feinstein reconheceram que “a menos que um espectro apropriadamente amplo seja escolhido para os pacientes doentes e não doentes que compreendem a população do estudo”, o teste diagnóstico pode resultar em estimativas espúrias do desempenho diagnóstico.³ Entretanto, este artigo argumenta que não é possível ter um espectro suficientemente amplo de pacientes que seja de valor para uma descrição única do diagnóstico, prognóstico e terapia de qualquer condição comum como a DAC.

As características clínicas e diagnósticas de doenças como a DAC mudam conforme aumenta a gravidade da doença. Os generalistas, particularmente clínicos de atenção primária, provavelmente vêem manifestações menos graves da DAC do que os especialistas. Por isso, dependendo do grau de especialização da clínica, a apresentação da doença pode criar associações clínicas espúrias ou não apresentar associações clínicas legítimas.

A solução proposta para esta apresentação diferente da doença em diferentes contextos clínicos é reconhecer que nenhuma classe única de clínicos pode definir as características clínicas ou a história natural da doença. Existirão características clínicas, fatores de risco e prognósticos diferentes em todos os níveis de especialização.

Distorção da precisão diagnóstica e prognóstica

Estimativas seriamente errôneas podem ocorrer se uma doença for definida por técnicas invasivas. Isto algumas vezes é chamado de “viés de investigação diagnóstica” e ocorre quando pacientes com resultados anormais de testes são encaminhados de maneira desproporcional para testes invasivos. Este viés resulta em estimativas infladas da sensibilidade do teste e baixa especificidade do teste de maneira não realista.³⁻⁹ O teorema de Bayes¹⁰ ou análise de regressão¹¹ pode ser utilizado para corrigir este viés de “investigação diagnóstica”. George Diamond mostrou que ainda assim é possível definir a história natural da DAC se o cardiologista souber qual a proporção de pacientes vistos pelo clínico encaminhador que está sendo enviada para o cardiologista.^{10,25} *Na prática, isto nunca é conhecido.*

Associações clínicas positivas espúrias

Nos anos 1970, o prolapso da valva mitral era considerado uma condição grave que estava associada com altas taxas de dor no peito, dispnéia, anormalidades eletrocardiográficas, arritmias, acidentes vasculares cerebrais e necessidade de cirurgia de valva mitral.^{12,13} Os estudos foram feitos com pacientes que tinham sido encaminhados ao cardiologista devido a estes aspectos clínicos e para os quais se detectou o prolapso de valva mitral na ecocardiografia. Entretanto, quando critérios diagnósticos ecocardiográficos estritos foram aplicados prospectivamente em uma amostra comunitária de sujeitos em Framingham, Massachusetts, não se encontrou nenhuma associação destes mesmos aspectos clínicos com o prolapso de valva mitral.¹⁴

Similarmente, a cardiomiopatia hipertrófica foi primeiramente descrita como um distúrbio altamente sintomático e letal por centros de referência terciários,¹⁵ mas estudos comunitários subsequentes mostraram que a cardiomiopatia hipertrófica é um distúrbio relativamente benigno.¹⁶ Nestes casos, as associações espúrias foram criadas pela investigação cuidadosa de pessoas mais doentes (encaminhadas) sem um estudo semelhante de pessoas saudáveis.

A DAC apresenta um problema de espectro semelhante. O prognóstico de pacientes com depressão grave do segmento ST em teste de esforço é ruim, com uma alta prevalência de DAC séria, necessidade de revascularização precoce e risco de morte súbita cardíaca.^{17,18} Entretanto, em um grupo de pacientes que estava clinicamente estável e que foi submetido a 6 testes de exercícios mensais, Podrid et al mostraram que pacientes com estes testes de esforço positivos tiveram uma taxa de mortalidade anual de apenas 1,4%.¹⁹ A razão para a discrepância entre os dados de Podrid e de outros estudos é que a maior parte dos estudos provém de centros de referência onde a indicação usual destes testes de esforço é a ocorrência de angina recente, mudanças no padrão da angina ou quando os pacientes estão sendo avaliados para cirurgias não cardíacas maiores. Pacientes clinicamente estáveis normalmente não são submetidos a testes de esforço regulares. Por isso, não existe história natural de isquemia cardíaca grave sem a consideração do seu contexto clínico.

Associações clínicas negativas espúrias

As associações clínicas positivas espúrias foram resultado do exame ou do teste de pacientes que estavam doentes e da não realização de estudos semelhantes naqueles que não estavam similarmente afetados. O viés de referência pode também resultar na perda de associações clínicas importantes. Por exemplo, se todos os pacientes submetidos à angiografia coronariana tiverem angina pectoris, então, as características de dor no peito deixarão de ter significância diagnóstica e prognóstica quando definida pela angiografia coronariana.²⁰ O sintoma de angina, particularmente se limitante à tolerância ao esforço ou piorar progressivamente, tem significância prognóstica importante. O achado de ausência de desvantagem prognóstica para pacientes com angina em comparação com sujeitos assintomáticos que passaram por teste de esforço na *Cleveland Clinic* é uma consequência da prática clínica de realizar a angiografia coronariana geralmente em pacientes com angina nesta clínica, reservando testes de esforço para pacientes menos sintomáticos e com menor risco de morte.²¹

O diagnóstico de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é um problema comum na prática médica porque a ICC é uma condição séria que não tem um teste diagnóstico específico. Espera-se que o ensaio hormonal do peptídeo natriurético do tipo B (BNP) possa fornecer o próximo avanço no diagnóstico de ICC. Efetivamente, o teste se mostrou de muito valor no diagnóstico de ICC na atenção primária²² e no departamento de emergência dos hospitais.²³ Entretanto, a prevalência de doença cardíaca séria é alta na clínica cardíaca, na qual a ICC pode resultar em mudanças importantes no manejo. O uso do BNP para fazer o diagnóstico de ICC neste contexto tem sido desapontador, talvez, porque os cardiologistas já tenham conhecimento da estrutura e do funcionamento do coração do paciente através do uso da ecocardiografia.²⁴

Conclusões

Algumas conclusões resultam de considerações sobre o processo de encaminhamento. Os especialistas em cada um dos níveis de referência verão pacientes parecidos, com aspectos clínicos e prognósticos semelhantes. Se o encaminhamento for seletivo, os médicos no mesmo nível terão mais em comum um com o outro do que com os clínicos que encaminharam os pacientes. A experiência de um especialista terá aplicabilidade limitada para os clínicos que encaminharam pacientes para ele. Inversamente, a abordagem do médico encaminhador pode ter menos validade para o especialista, uma vez que o paciente tenha sido encaminhado para este médico.

Cada clínico descreve diferentes manifestações da mesma doença. Todas as manifestações da doença são verdadeiras e todas são diferentes. Não existe uma descrição e um prognóstico unificadores para uma doença em particular que independa do nível de referência. É importante que generalistas e especialistas percebam e respeitem que eles vêm um espectro diferente da doença, com diferentes manifestações e desfechos. A falha em entender esta discrepância amostral tem resultado, e continuará resultando, em uma desconexão terapêutica entre estes grupos.

Michael Jelinek, MD, FRACP, FACC

St Vincent's Hospital; Melbourne, Victoria, Australia

Acknowledgements: The author is grateful for the advice given by George Diamond, Paul Glasziou, and Gordon Guyatt, and many colleagues in Melbourne, Australia, in the preparation of this article.

1. **Joseph A**, Ackerman D, Talley JD, et al. Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims—an autopsy study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:459–67.
2. **Bossuyt PM**, Reitsma JB, Bruns DE, et al. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *BMJ* 2003;326:41–4.
3. **Ransohoff DF**, Feinstein AR. Problems of spectrum and bias in evaluating the efficacy of diagnostic tests. *N Eng J Med* 1978;299:926–30.
4. **Philbrick JT**, Horwitz RJ, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: groups, analysis and bias. *Am J Cardiol* 1980;46:807–12.
5. **Rozanski A**, Diamond GA, Berman D, et al. The declining specificity of exercise radionuclide ventriculography. *N Eng J Med* 1983;309:518–22.
6. **Morise AP**, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J* 1995;130:741–7.
7. **Cecil MP**, Kosinski AS, Jones MT, et al. The importance of work-up (verification) bias in assessing the accuracy of SPECT thallium-201 testing for the diagnosis of coronary artery disease. *J Clin Epidemiol* 1996;49:735–42.
8. **Roger VL**, Pellikka PA, Bell MR, et al. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation* 1997;95:405–10.
9. **Miller TD**, Hodge DO, Christian TF, et al. Effects of adjustment for referral bias on the sensitivity and specificity of single photon emission computed tomography for the diagnosis of coronary artery disease. *Am J Med* 2002;112:290–7.
10. **Diamond GA**. Reverend Bayes' silent majority. An alternative factor affecting sensitivity and specificity of exercise electrocardiography. *Am J Cardiol* 1986;5:1175–80.
11. **Begg CB**, Greenes RA. Assessment of diagnostic tests when disease verification is subject to selection bias. *Biometrics* 1983;39:207–15.
12. **Nishimura RA**, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse. Long-term follow-up of 237 patients. *N Eng J Med* 1985;313:1305–9.
13. **Duren DR**, Becker AE, Dunning AJ. Long-term follow-up of idiopathic mitral valve prolapse: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:42–7.
14. **Freed LA**, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Eng J Med* 1999;341:1–7.
15. **McKenna W**, Deanfield J, Faruqi A, et al. Prognosis in hypertrophic cardiomyopathy: role of age and clinical, electrocardiographic and hemodynamic features. *Am J Cardiol* 1981;47:532–8.
16. **Maron BJ**, Olivetto I, Spirito P, et al. Epidemiology of hypertrophic cardiomyopathy-related death: revisited in a large non-referral-based patient population. *Circulation* 2000;102:858–64.
17. **Ellestad MH**, Wan MK. Predictive implications of stress testing. Follow-up of 2700 subjects after maximum treadmill stress testing. *Circulation* 1975;51:363–9.
18. **Dagenais GR**, Rouleau, Christen A, et al. Survival of patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Circulation* 1982;65:452–6.
19. **Podrid PJ**, Graboyes TB, Lown B. Prognosis of medically treated patients with profound ST-segment depression during exercise testing. *N Eng J Med* 1981;305:1111–6.
20. **Jelinek M**. Clinical epidemiology: a deconstruction. *Intern Med J* 2005;35:104–5.
21. **Christopher Jones R**, Pothier CE, Blackstone EH, et al. Prognostic importance of presenting symptoms in patients undergoing exercise testing for evaluation of known or suspected coronary disease. *Am J Med* 2004;117:380–9.
22. **Cowie MR**, Struthers AD, Wood DA, et al. Value of natriuretic peptides in assessment of patients with possible new heart failure in primary care. *Lancet* 1997;350:1349–53.
23. **Maisel AS**, Krishnaswamy P, Nowak RM, et al. Rapid measurement of B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of heart failure. *N Eng J Med* 2002;347:161–7.
24. **Packer M**. Should B-type natriuretic peptide be measured routinely to guide the diagnosis and management of chronic heart failure? *Circulation* 2003;108:2950–3.
25. **Diamond GA**, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Eng J Med* 1979;300:1350–8.