

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENGENHARIA**

**AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO TESTE
RESPIRATÓRIO COM ^{14}C -URÉIA PARA
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO
*Helicobacter pylori***

Aluno: Zildete Rocha

**Orientadora: Ângela Fortini Macedo Ferreira
Co-orientador: Paulo de Carvalho Tófani**

DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

**AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO TESTE RESPIRATÓRIO COM ^{14}C -URÉIA PARA
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO *Helicobacter pylori***

ZILDETE ROCHA

Orientadora: Profa. Ângela Fortini Macedo Ferreira
Co-orientador: Dr. Paulo de Carvalho Tófani

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-graduação em Ciências e Técnicas Nucleares da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Ciências e Técnicas Nucleares.

Belo Horizonte
Escola de Engenharia da UFMG

1999



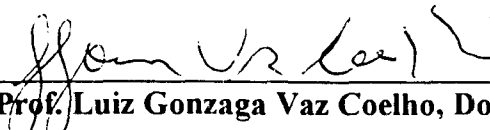
DEPARTAMENTO DE ENGENHARIA NUCLEAR
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS E TÉCNICAS NUCLEARES

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO:

“Avaliação Estatística do Teste Respiratório com ^{14}C -Uréia para Diagnóstico da Infecção pelo *Helicobacter pylori*”

NOME DO ALUNO: ZILDETE ROCHA

Dissertação defendida e aprovada pela Comissão Examinadora constituída por:



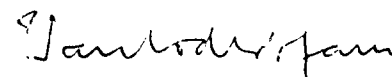
Prof. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Doutor



Prof. Wanderley Ramalho, Mestre

ORIENTADOR: 

Prof. Angela Fortini Macedo Ferreira, Mestre

CO-ORIENTADOR: 

Prof. Paulo de Carvalho Tófani, Doutor

Belo Horizonte, 25 de maio de 1999

Área de Concentração: Aplicação de Radioisótopos e Técnicas de Radioproteção.

Este trabalho foi realizado no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear, da Comissão Nacional de Energia Nuclear, e constituiu tarefa do Programa Saúde

Meus Agradecimentos

- Ao Dr. Silvestre Paiano Sobrinho, Superintendente do CDTN, que incentivou e possibilitou o desenvolvimento deste trabalho como tarefa do programa de atividades do Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear.
- À Professora Ângela Fortini Macedo Ferreira, M.Sc., pelo apoio durante todo o curso e pela orientação crítica e precisa, durante a realização deste trabalho.
- Ao Dr. Paulo de Carvalho Tófani, por sua valiosa contribuição no estabelecimento do plano inicial, como co-orientador e pelo incentivo.
- Ao Dr. Luiz Gonzaga Vaz Coelho, Médico, Professor e Pesquisador do Hospital das Clínicas da UFMG, pioneiro do teste respiratório no Brasil, pelo apoio, incentivo e orientações relativas aos conceitos médicos e a toda equipe do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição, Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo (GEN-CAD).
- A todos os professores e funcionários do Departamento de Engenharia Nuclear pelo apoio dado durante todo o curso.
- À Professora Solange Vaz Coelho, Coordenadora de Desenvolvimento Científico e Tecnológico do CDTN, pelo incentivo, sem o qual este trabalho não teria sido realizado.
- Ao Engenheiro João Mário Andrade Pinto, Coordenador de Apoio Técnico e Científico do CDTN, pelas contribuições à realização deste trabalho.
- À Dra. Cláudia de V.S. Sabino, Pesquisadora do CDTN, pela essencial contribuição para implantação do diagnóstico e pelo apoio à realização deste trabalho.
- Ao Bioquímico Yvon Chausson, que atuou sistematicamente na execução do teste respiratório desde sua implantação, registrando cuidadosamente todos os dados e colocando-os à disposição para consultas.
- A Física Rose Mary Gomes do Prado Souza, M.Sc., pelas contribuições e incentivos à realização deste trabalho
- Aos colegas e amigos da Supervisão de Reator e Radioanálise, de todo o CDTN e em especial à Química Helena Eugênia L. Palmieri, M.Sc.; ao Físico Guilherme Roedel, M.Sc.; ao Estatístico Otaviano Francisco Neves e à Bibliotecária Lenira Lúcia S. Passos Ferreira, M.Sc., pelo incentivo e pelas colaborações recebidas.
- Aos Professores do Departamento de Estatística da UFMG, Wanderley Ramalho,

- M.Sc., Dra. Maria de Lourdes Moreira Fernandes, Maria de Lourdes N. Granha, M.Sc. e Valéria Aquino, pelo apoio ao tratamento estatístico dos dados .
- A Márcia M. Costa de Castro e a Roseli da Silva Francisco Taveira pela digitação do trabalho.
- E a muitos outros que de uma maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ANEXOS

1.	INTRODUÇÃO	1
2.	ANTECEDENTES E ESTADO DA ARTE	3
2.1	Definições e Conceitos	4
2.2	Princípio do Radiodiagnóstico	5
2.3	Detecção do ^{14}C em Cintilador Líquido	6
2.3.1	<i>A Cintilação</i>	7
2.3.2	<i>O Detector de Cintilador Líquido</i>	9
2.3.3	<i>O Coquetel de Cintilação</i>	11
2.3.4	<i>Tubos de Contagem</i>	12
2.3.5	<i>A Contagem de Amostras</i>	13
2.3.6	<i>Background, Quenching e Ruídos Eletrônicos</i>	13
2.4	Aspectos de Proteção Radiológica	16
2.5	Avaliação da Qualidade de um Teste Diagnóstico	18
3.	DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÃO DO RADIODIAGNÓSTICO	20
3.1	Desenvolvimento e Implantação do Teste Respiratório	20
3.2	Execução e Obtenção do Resultado do Teste Respiratório	20
3.2.1	<i>Obtenção de Amostras de CO_2 do Ar Expirado</i>	21
3.2.2	<i>Determinação da Atividade do ^{14}C na Amostra e Obtenção do Resultado do Teste Respiratório</i>	23

3.3	Métodos Estatísticos de Determinação de Valor de Corte em Testes Diagnósticos	25
3.3.1	<i>Método das Curvas ROC ("Receiver Operator Characteristics Curves")</i>	25
3.3.2	<i>Método das Razões de Verossimilhança (Likelihood Ratios Method)</i>	26
3.3.3	<i>Método da Distribuição dos Resultados dos Indivíduos Negativos</i>	28
3.3.4	<i>Método da Regressão Logística</i>	29
4.	AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO TESTE RESPIRATÓRIO	32
4.1	Determinação do Ponto de Corte por Método Independente de Padrão Ouro.	32
4.2	Conjuntos de Resultados Utilizados na Avaliação	36
4.3	Tratamento e Análise Estatística dos Dados	37
4.4	Experimentos de Validação da Metodologia de Determinação do Valor de Corte.	43
4.5	Monitoramento da Estabilidade do Processo	46
4.6	Análise Adicional	48
5.	CONCLUSÕES E SUGESTÕES	50
5.1	Conclusões	50
5.2	Fatores Potencialmente Causadores de Variabilidade e de Instabilidade nos Resultados do Teste	51
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

Lista de Tabelas

TABELA 1	Rotina Médica - Resultados da Aplicação Rotineira do Teste Respiratório. Conjunto "Prática Clínica".....	59
TABELA 2 -	Medicados em 91.....	61
TABELA 3 -	Polícia Militar.....	68
TABELA 4 -	Estudantes de Medicina.....	70
TABELA 5 -	Pré-Tratados.....	71
TABELA 6 -	Voluntários Pioneiros.....	72
TABELA 7 -	Projeto Baby.....	73
TABELA 8 -	Resultados do Experimento de Validação da Metodologia de Obtenção do Valor de Corte.....	74

Lista de Figuras

FIGURA 1 -	Esquema Básico do Processo de Detecção em Cintilador Líquido.....	7
FIGURA 2 -	Níveis de energia de uma estrutura eletrônica π de moléculas de cintiladores orgânicos.....	8
FIGURA 3 -	Diagrama de Bloco Simplificado de um Analisador de Cintilação em Líquido.....	9
FIGURA 4 -	Detector de Cintilador Líquido, Modelo TRI-Carb 2550 TR/LL Packard Instrument Company.....	10
FIGURA 5 -	Eliminação do C-14 pelas Vias Respiratórias (em 24 h) e Urinária (em 72 h) por Indivíduos "Colonizados" e "Não Colonizados" pelo <i>Hp</i>	17
FIGURA 6 -	Circuito Utilizado para a Realização do Teste.....	22
FIGURA 7 -	Curva ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) do Teste Respiratório para Diagnóstico de <i>Hp</i>	26
FIGURA 8 -	Evolução da Probabilidade Segundo o Modelo Logístico...	29
FIGURA 9 -	Diagrama de pontos (Dot plot) dos Resultados da Aplicação Rotineira do Teste.....	33
FIGURA 10 -	Histograma da Variável Logaritmo Decimal de R (Log R) com os Resultados da Aplicação Rotineira do Teste.....	34
FIGURA 11 -	Teste da Normalidade de Ryan-Joiner dos Resultados dos Indivíduos de Alta Atividade Ureásica (Colonizados pelo <i>Hp</i>).....	35
FIGURA 12 -	Teste da Normalidade de Ryan-Joiner dos Resultados dos Indivíduos de Baixa Atividade Ureásica (Não Colonizados pelo <i>Hp</i>).....	35

FIGURA 13 -	Pré-Tratados/Medicados em 199.....	38
FIGURA 14 -	Histograma - 1°. Teste após tratamento/Medicados em 91..	38
FIGURA 15 -	Histograma - 2°. Teste após tratamento/Medicados em 91..	39
FIGURA 16 -	Histograma - 3°. Teste após tratamento/Medicados em 91..	39
FIGURA 17 -	Histograma - 4°. Teste após tratamento/Medicados em 91..	39
FIGURA 18 -	Histograma - Polícia Militar – 1990.....	40
FIGURA 19 -	Histograma - Estudantes de Medicina – 1990.....	40
FIGURA 20 -	Histograma - Pré-tratados	41
FIGURA 21 -	Histograma - Voluntários Pioneiros.....	42
FIGURA 22 -	Histograma - Projeto Baby – Atividade do Substrato 5 μ Ci..	43
FIGURA 23 -	Histograma - Projeto Baby – Atividade do Substrato 1 μ Ci..	43
FIGURA 24 -	Distribuição dos Resultados do Teste Respiratório no Experimento de Validação com Indicação do Resultado de Exame de Urease.....	44
FIGURA 25 -	Distribuição dos Resultados Obtidos com o Processo Fora de Controle.....	45
FIGURA 26 -	Distribuição dos Resultados do Teste Respiratório no Experimento de Validação após Tratamentos Estatísticos com Indicação de Resultados Concordantes Positivos e Negativos em Exames Histológicos e de Urease.....	46
FIGURA 27 -	Gráfico de Controle da Execução do Teste Respiratório em Rotina.....	48
FIGURA 28 -	Gráfico de Controle da Execução do Teste Respiratório em Rotina para um Período sem Anomalias.....	48

RESUMO

Este estudo apresenta uma avaliação estatística do processo de execução do Teste Respiratório com ^{14}C -Uréia, um teste diagnóstico, não invasivo, da infecção gástrica e duodenal pelo *Helicobacter pylori*, (*Hp*). O teste é realizado pelo Hospital das Clínicas da UFMG em cooperação com o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear-CDTN/CNEN.

A literatura apresenta muitos estudos sobre o teste respiratório, analisando-o em condições experimentais. Este trabalho constitui uma primeira avaliação da aplicação rotineira do teste questionando que as bem controladas condições experimentais, frequentemente, após a implantação de um teste, cedem lugar a simplificações e outras alterações, geralmente não intencionais, que podem afetar os resultados.

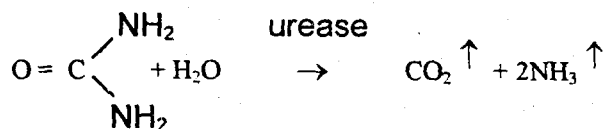
O estudo, iniciado pelo tratamento, análise e avaliação estatística dos resultados de diversos conjuntos de testes, evidenciou, através de metodologia baseada apenas em resultados obtidos na aplicação do teste na rotina clínica, abrangendo o período de agosto de 1996 a janeiro de 1998, a ocorrência de uma mudança no valor de corte (valor de resultado de um teste que separa a população entre positivos e negativos, isto é, entre colonizados e não colonizados pelo *Hp*) do valor 0,19 estabelecido inicialmente para $1,00[\%/\text{mmol de CO}_2]\times[\text{kg}]$. Esta constatação foi comprovada mediante a comparação deste valor com o corte obtido através de um experimento planejado. Este consistiu de biópsia endoscópica, seguida de exames histológicos e de urease. A confirmação da presença ou ausência da bactéria por ambos os exames, foi tomada como "teste padrão ouro". Aplicou-se este procedimento a uma amostra de 156 indivíduos submetidos também ao teste respiratório. Assim, o valor de corte pode ser obtido mediante a aplicação de outras metodologias estatísticas usuais. O valor de corte determinado de $1,00[\%/\text{mmol de CO}_2]\times[\text{kg}]$ foi confirmado. A sensibilidade e a especificidade foram determinadas em 100% e 94%, respectivamente.

Uma preocupação permanente no desenvolvimento deste trabalho foi o monitoramento da estabilidade do processo. A "Média dos indivíduos não colonizados pelo *Hp*" foi eleita parâmetro indicador da estabilidade. A média amostral dos resultados negativos do teste respiratório foi utilizada como estimador deste parâmetro. Mediante a utilização da metodologia de gráfico de controle da média dos resultados de indivíduos não colonizados foi possível acompanhar, de modo efetivo, a estabilidade do processo.

Na seqüência, apresenta-se um conjunto de sugestões para a execução adequada do teste respiratório que assegure a estabilidade do parâmetro de corte obtido. Tais sugestões se traduzem na explicitação dos principais fatores que impactam o processo e no modo mais adequado de mantê-los sob controle.

1. INTRODUÇÃO

Nos meios acadêmicos e de pesquisa médica foi constatado que a incidência de afecções gastroduodenais como a úlcera péptica, a gastrite crônica e a chamada dispepsia não ulcerosa estão associadas à presença na mucosa gástrica, de uma bactéria, o *Helicobacter pylori* (*Hp*), observada por meio de testes endoscópicos, seguidos de exames bacteriológicos (esfregaço pelo Gram e cultura) e por teste da urease (CLO-test Delta West Limited - Western Austrália) [1]. Por outro lado, baseado na singular e reconhecida propriedade bioquímica do *Hp* em produzir quantidades apreciavelmente elevadas de urease, foram propostos, para o diagnóstico de sua presença, testes respiratórios, empregando uréia marcada com carbono-13 ou com ^{14}C . Quando uréia marcada é administrada por via oral, CO_2 marcado pode ser detectado no ar expirado pelos indivíduos colonizados pelo *Hp*. Este CO_2 detectado é originário do desdobramento da uréia pela hidrólise sob a ação enzimática da urease da bactéria. É importante ressaltar aqui o fato de que células de mamíferos não produzem urease, portanto a presença desta enzima sempre indica metabolismo bacteriano [34].



Assim, a presença do *Hp* no estômago humano pode ser verificada através de métodos nucleares pela detecção da radiação do ^{14}C , ou por meio de sistemas de espectrometria de massa, quando se utiliza o carbono-13. Em experimento comparativo Raju, G.S. [2] obteve concordância perfeita na classificação por diagnósticos usando ambos os isótopos. Encontrou também uma forte correlação entre os resultados de aplicações de ambas as técnicas. Em geral o teste com ^{13}C , ao lado da vantagem de ser um isótopo não radioativo, é apresentado com as desvantagens de maior custo e menor sensibilidade além de requerer infra-estrutura de espectrometria de massa, geralmente não disponível mesmo em grandes hospitais, enquanto o teste com ^{14}C é de menor custo, maior sensibilidade e o equipamento para sua aplicação é encontrado com maior frequência [3 a 5]. Em parte, as limitações ao uso do ^{13}C estão atualmente sendo superadas pela introdução de espectrometria de infra-vermelho na análise, em substituição à espectrometria de massa. O teste avaliado neste trabalho é realizado com ^{14}C .

Este trabalho avalia a execução do teste em rotina, enquanto a vasta literatura sobre o teste o descreve em fase de implementação, quando os testes são controlados com maior rigor pelos pesquisadores.

O Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais e o Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear da Comissão Nacional de Energia Nuclear enviamos esforços, desde o final da década de oitenta, no sentido de pesquisar, desenvolver, aplicar e demonstrar a exequibilidade, no Brasil, da adoção deste método de radiodiagnóstico da presença do *Helicobacter pylori* em humanos [1, 6]. Desde então, mais de dez mil pacientes foram submetidos ao teste com os mais diversos objetivos: diagnóstico inicial, estudos epidemiológicos, acompanhamento de pacientes após tratamento, pesquisas da eficácia de tratamentos e outros.

O objetivo fundamental do presente estudo é a reavaliação do processo de execução do teste respiratório com ^{14}C -uréia em sua aplicação em rotina, uma vez que a numerosa literatura referente ao assunto trata de processos de testes diagnósticos durante a fase de implantação. Foi hipótese base para o início deste trabalho que as condições controladas dos testes realizados por pesquisadores vão cedendo lugar a procedimentos simplificados e sofrendo outras alterações, muitas vezes não intencionais, e provocam efeitos, geralmente pequenos, que crescem gradualmente passando despercebidos. Objetiva-se também, propor procedimentos de controle que assegurem resultados mais estáveis e homogêneos, possibilitando a realização do teste envolvendo quantidades de substratos marcados com ^{14}C com atividades menores, de modo a reduzir ainda mais, as já reduzidas doses de radiação a que são submetidos os indivíduos, sem prejuízo da sensibilidade e da especificidade do teste.

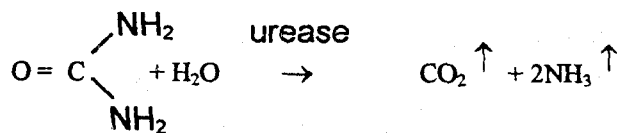
Na sequência o estudo será apresentado em um quatro capítulos, a saber: Antecedentes e Estado da Arte, Desenvolvimento e Aplicação do Radiodiagnóstico, Avaliação Estatística do Teste Respiratório e, Conclusões e Sugestões. No Capítulo: Antecedentes e Estado da Arte são descritos as principais questões básicas relacionadas ao Teste Respiratório, iniciando pelas definições e conceitos envolvidos, o princípio do radiodiagnóstico, a detecção do ^{14}C em Cintilador Líquido, Aspectos de Proteção Radiológica e terminando com os principais indicadores da qualidade de um Teste Diagnóstico. No Capítulo: Desenvolvimento e Aplicação do Radiodiagnóstico são apresentados: O Desenvolvimento e a Implantação do Teste Respiratório pelo CDTN e HC/UFMG, Os Procedimentos de Obtenção das Amostras de CO_2 do Ar Expirado, de Medida das Atividades de ^{14}C nas Amostras e de Obtenção dos Resultados do Teste. Ainda, neste Capítulo são discutidos os métodos usuais na

determinação do valor de corte, dado que uma boa determinação do corte é essencial para a qualidade de um teste diagnóstico. No Capítulo, Avaliação Estatística do Teste Respiratório, é proposta, defendida, analisada e validada uma metodologia independente de teste padrão ouro, adequada para a determinação do corte em testes em rotina. Neste Capítulo, é proposto também um método de monitoração da estabilidade do processo de execução do teste respiratório através de gráficos de controle. Finalmente o estudo conclui pela elevada qualidade do teste respiratório, mesmo em rotina, apontando a necessidade de um monitoramento contínuo do processo.

2. ANTECEDENTES E ESTADO DA ARTE

A redescoberta do *Helicobacter pylori*, na década de oitenta, como sendo uma das mais comuns infecções que acometem o homem, constituiu-se em importante contribuição à gastroenterologia [7]. A essa época, relativamente pouco distante, o diagnóstico possível advinha de exames histológicos e patológicos, via endoscopia, donde invasivo, com potenciais riscos de infecção, custos elevados e, em consequência, abrangência social reduzida. Por outro lado, está comprovado que sua história natural pode ser interrompida, alterando o destino das doenças gastroduodenais, graças a terapêuticas que vêm tendo eficácia comprovada [8]. A prevalência dessa bactéria em indivíduos ou populações pode sugerir tanto estudos isolados quanto epidemiológicos.

A propriedade bioquímica do *Helicobacter pylori* de produzir quantidades elevadas de urease é da maior relevância. Esta enzima provoca a hidrólise da uréia (diamina do ácido carbônico), nas condições de temperatura e pressão reinantes no organismo humano.



Nessa reação química ocorre produção de gás carbônico. Este gás, no caso de indivíduos colonizados, será eliminado pela via respiratória, o que sugere uma correlação entre o agente da infecção e a quantidade deste eliminada por esta via.

2.1 Definições e Conceitos

A seguir alguns termos usados em medicina, bioestatística, estatística, radioproteção, instrumentação nuclear, etc., não definidos no texto, estão conceituados ou definidos conforme sua utilização neste trabalho.

- **Indivíduo** é qualquer pessoa que se submete ao teste respiratório.
- **Paciente** é uma pessoa diagnosticada como portadora de uma doença e sob tratamento médico.
- **Indivíduos colonizados** são indivíduos, cujos resultados de testes diagnósticos como o teste respiratório ou outros indicam existência de infecção pelo *Helicobacter pylori*.
- **Indivíduos não colonizados** são indivíduos, cujos resultados de testes diagnósticos como o teste respiratório ou outros não indicam a existência de infecção pelo *Helicobacter pylori*.
- **Indivíduos sintomáticos** são indivíduos que apresentam sintomas sugestivos de afecções gastroduodenais.
- **Indivíduos assintomáticos** são indivíduos que não apresentam sintomas de infecção gástrica.
- **Corte** é o valor da variável resultado de um teste diagnóstico que separa a população de resultados em: resultados positivos e negativos. No caso em estudo muitas vezes se diz que o corte divide a população entre indivíduos colonizados e indivíduos não colonizados pelo *Hp*.
- **Dose**, o termo dose, neste trabalho, é usado algumas vezes, conforme seu significado na literatura médica, onde, dose é a atividade de uma alíquota de uréia marcada, administrada a um indivíduo para a realização do teste. As unidades de dose neste contexto são o Curie (Ci) ou o Bequerel (Bq). Outras vezes, o termo dose é empregado com seu significado em Proteção Radiológica, isto é, uma grandeza que considera os seguintes fatores: o tipo e a energia da radiação incidente, a quantidade de energia transferida por unidade de massa do material que a absorve e o órgão do corpo humano atingido pela radiação. A unidade de dose em Proteção Radiológica é o Sievert (Sv).
- **Atividade ou quantidade do substrato** é a atividade em Curie (Ci) ou em Bequerel (Bq) da alíquota de uréia marcada administrada aos pacientes ou indivíduos, para a realização do teste respiratório.

- **Teste padrão ouro**, amplamente citado na literatura da pesquisa clínica para significar um teste de mais alta especificidade e sensibilidade, utilizado como teste de referência para avaliação de outros testes diagnósticos.
- **Infecções gastroduodenais** são infecções na mucosa gastroduodenal provocada pelo *Helicobacter pylori*.
- ***Helicobacter pylori*** é uma bactéria gram-negativa, flagelada, microaerofílica, que coloniza as células epiteliais secretoras de muco do estômago humano. Inicialmente esta bactéria recebeu o nome de *Campylobacter pyloridis*, por correção gramatical passou a *Campylobacter pylori*. Estudos de RNA ribossômico mostraram, que este microorganismo não pertencia ao gênero *Campylobacter*. Assim esta bactéria passou a ser denominada *Helicobacter pylori*. [1].
- **Hiamina** é o hidróxido de metilbenzotônio utilizado como substância absorvedora de CO₂ na coleta de amostra do ar expirado.
- **Uréia** é a diamida do ácido carbônico. A uréia, sob a ação da enzima urease sofre hidrólise e se decompõe formando gás carbônico CO₂ e amônia NH₃.
- **Teste de urease** é um teste que identifica a presença de atividade ureásica em cortes histológicos (fatias microscópicas de tecido) retirados de biópsias do estômago de pacientes. Como a urease é uma enzima que hidrolisa a uréia produzindo amônia (substância básica), a detecção da atividade desta enzima é evidenciada pela visualização da alteração do pH feita com o uso de um indicador (substância que muda de cor de acordo com a acidez ou pH), por exemplo vermelho de fenol que modifica sua cor de amarelo-marrom para rosa-vermelho quando o pH muda de 8,4 para 6,8.
- **Teste histológico** é um exame microscópico de cortes histológicos (fatias microscópicas de tecidos) previamente fixados e corados especificamente para visualização de determinadas estruturas morfológicas microscópicas, por exemplo: lesão tecidual, inflamação, infecção bacteriana, etc.
- **Atividade ureásica**, variável resposta, resultado do teste e taxa de excreção de CO₂ são expressões usadas tanto neste texto quanto na literatura em geral sobre o teste respiratório, com aproximadamente o mesmo significado. Assim, o resultado do teste respiratório algumas vezes aparece como "atividade ureásica", significando a quantidade de urease no estômago, ou "excreção de CO₂" referindo-

se à decomposição da uréia pela urease e a consequente eliminação de CO₂ pela expiração. A expressão “variável resposta” aparece no contexto estatístico referindo-se ao resultado do teste.

2.2 Princípio do Radiodiagnóstico

A análise bioquímica do processo ureásico aponta a expiração do gás carbônico por indivíduos infectados pelo *Helicobacter pylori*. Por outro lado, constata-se a possibilidade de análise, por detecção em cintilador líquido, do carbono quatorze. A conjugação dessas correntes leva à proposição de um radiodiagnóstico, no qual o indivíduo ingere solução de uréia marcada com carbono quatorze, que, após hidrolizada no sistema digestivo por microorganismos, gera gás carbônico, que é expirado e contabilizado em teste respiratório realizado dentro das primeiras duas horas [9].

A adoção da uréia marcada com carbono quatorze permite seu uso como traçador radioativo. Os traçadores podem ser utilizados em medicina diretamente, como no caso de cintilografias com gama câmaras ou, indiretamente, como no presente caso, com ingestão, expiração e análise extra corpórea. Em ambos os casos, os testes são considerados como não invasivos [10].

A marcação da molécula de uréia é feita por processo físico-químico, onde o átomo do carbono doze, estável, é substituído pelo carbono quatorze, radioativo, com idênticas propriedades químicas [11]. Tal marcação pressupõe a disponibilidade do carbono quatorze, com meia vida de 5730 anos, produzido através de reação nuclear, em reator de produção de radioisótopos [12].

2.3 Detecção do ¹⁴C em Cintilador Líquido

O ¹⁴C, utilizado no teste respiratório como traçador radioativo, é um emissor beta cujo espectro possui uma energia máxima de 160keV e energia média de 53keV. A detecção de partículas beta de baixa energia pelos detectores convencionais é dificultada principalmente pela auto-absorção na própria fonte, pela atenuação nas janelas dos detectores e pelo espalhamento em suas paredes. Para evitar tais interferências, nas medidas de ¹⁴C em amostras de baixa atividade, é consagrado o uso de detectores de cintiladores líquidos através da técnica do coquetel de cintilação. Nesta técnica, a amostra radioativa é dissolvida em uma solução cintiladora denominada coquetel de cintilação, assim praticamente toda radiação emitida pela

amostra passará por alguma porção da solução cintiladora, obtendo-se uma geometria 4π e uma elevada eficiência de detecção, próxima de 100% para o ^{14}C .

O coquetel de cintilação é basicamente composto por um solvente e um soluto. O solvente é um aromático orgânico e o soluto, o cintilador, é uma substância fluorescente, também aromática. Na seção 2.3.3 serão apresentadas informações adicionais sobre os coquetéis de cintilação. O esquema básico do processo de detecção em cintilador líquido está ilustrado na FIG. 1. O solvente recebe a energia da partícula beta, resultando em moléculas em estado excitado. A molécula do solvente assim ativada transfere, em seguida, sua energia para uma molécula do cintilador dissolvido. Quando o cintilador, um material orgânico fluorescente, retorna ao seu estado fundamental natural, energia é emitida na forma de luz e calor. A intensidade da luz produzida, diretamente proporcional a energia da partícula beta, é medida por um analisador de cintilação.

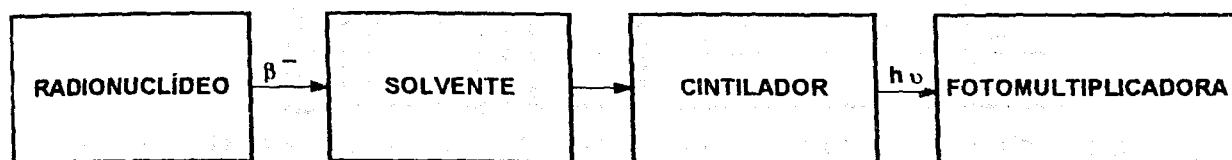


FIGURA 1 - Esquema Básico do Processo de Detecção em Cintilador Líquido

2.3.1 A Cintilação

Nos cintiladores inorgânicos, o processo de cintilação tem como base uma rede cristalina regular, enquanto que nos cintiladores orgânicos baseia-se em transições na estrutura de níveis de energia de uma única molécula, sendo, portanto, independente do estado físico da substância.

Os cintiladores orgânicos são baseados em moléculas orgânicas (geralmente aromáticas) com certas propriedades de simetria que resultam numa estrutura eletrônica conhecida como π . Os níveis π de energia de tais moléculas são ilustrados na FIG. 2. Há um conjunto de estados singletos (spin 0) $S_0, S_1, S_2 \dots$ e um conjunto de estados tripleto (spin 1) T_1, T_2, T_3, \dots . Cada um destes estados é subdividido numa estrutura de níveis com espaçamento muito mais fino que corresponde aos diversos níveis vibracionais da molécula. O segundo subscrito é utilizado para distinguir estes níveis vibracionais. Para moléculas de interesse como cintiladores orgânicos, o espaçamento entre S_0 e S_1 é de 3 a 4 eV, enquanto o espaçamento entre os níveis mais altos é geralmente bem menor. O espaçamento típico entre níveis vibracionais sucessivos é de 0,15eV.

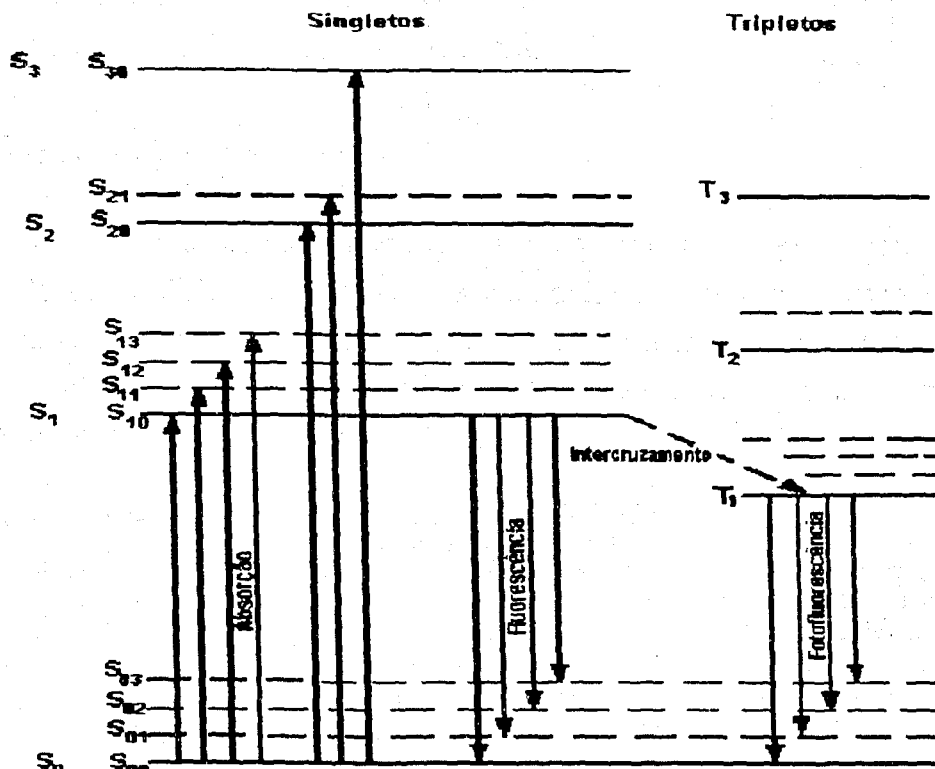


FIGURA 2 – Níveis de energia de uma estrutura eletrônica π de moléculas de cintiladores orgânicos.

Na excitação aos estados singleto mais altos há uma rápida desexcitação (da ordem de picossegundos) ao estado S_1 através de conversão interna sem radiação. Como o espaçamento entre os níveis vibracionais é grande comparado à energia térmica ($0,025\text{eV}$), qualquer estado com excesso de energia vibracional não está em equilíbrio com a vizinhança e perde rapidamente esta energia vibracional. Portanto, a excitação num cintilador orgânico produz um aumento rápido da população de moléculas excitadas no estado S_{10} .

A transição entre o estado S_{10} e um dos níveis vibracionais do estado fundamental corresponde ao principal processo de emissão de luz de cintilação e é chamada fluorescência pronta.

Através de uma transição chamada intercruzamento, alguns estados singletos podem ser convertidos em estados tripletos. A vida média do primeiro estado tripleto, T_1 , é muito mais longa que a do estado singleto S_1 . A radiação emitida numa desexcitação de T_1 a S_0 é, portanto, uma emissão de luz atrasada chamada fosforescência. A energia do espectro de fosforescência é menor que a do espectro de fluorescência, já que T_1 está abaixo de S_1 .

Algumas moléculas no estado T_1 podem ser reexcitadas ao estado S_1 , dando origem à fluorescência atrasada que às vezes se observa.

2.3.2 O Detetor de Cintilador Líquido

O detetor de cintilador líquido é composto de uma câmara de contagem, 2 válvulas fotomultiplicadoras (PMT), um circuito de coincidência, um circuito somador, um amplificador, um conversor (ADC), um circuito analisador multicanal e um computador. A FIG. 3 apresenta um diagrama de bloco simplificado de um sistema de detecção de cintilação em líquido.

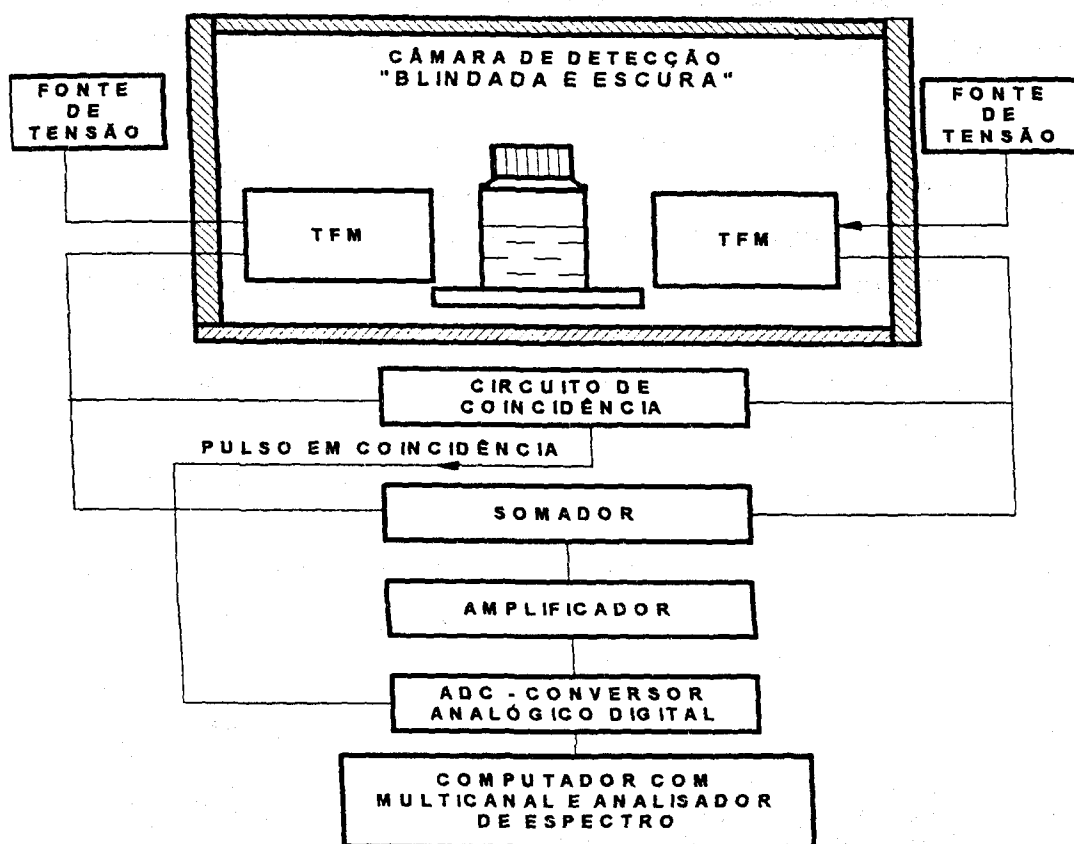


FIGURA 3 – Diagrama de Bloco Simplificado de um Sistema de Detecção de Cintilador Líquido

Quando uma amostra é colocada na câmara de detecção, as cintilações produzidas são contadas e suas intensidades são medidas por duas fotomultiplicadoras. As fotomultiplicadoras convertem as cintilações em pulsos de tensão com alturas proporcionais às suas intensidades. As fotomultiplicadoras são conectadas a um circuito de coincidência. A finalidade deste circuito é reduzir o efeito da contagem de radiação de fundo produzido pelo ruído térmico, isto é, o efeito dos poucos fotoelétrons

gerados independentemente por efeito térmico no fotocátodo das fotomultiplicadoras. Considerando que a luz produzida no coquetel de cintilação é emitida em todas as direções, as cintilações produzidas pelo decaimento do ^{14}C nos tubos porta-amostras, denominados tubos de contagem, contendo coquetel cintilador e amostra serão detectadas simultaneamente por ambas as fotomultiplicadoras. Somente são computados como válidos os pulsos que ocorrem dentro de um curto intervalo de tempo denominado tempo de resolução do pulso em coincidência. Dentro dos tempos de coincidência, da ordem de 18 a 20 monosegundos, o circuito de coincidência envia sinal para abrir a porta de saída do circuito conversor ADC (porta de coincidência) e assim considerar um pulso válido. O circuito somador serve para somar os sinais de ambas as fotomultiplicadoras elevando a relação sinal ruído e melhorando a relação de proporcionalidade entre a energia da radiação beta e o tamanho do pulso formado.

O sinal é então amplificado e transformado em sinal digital por um conversor (ADC) e enviado a um analisador multicanal para ordenação dos pulsos conforme sua amplitude (energia). O gráfico de frequência versus amplitude dos pulsos (energia), isto é, o espectro de energia pode ser observado durante sua formação ou seja durante a contagem da amostra. Um software analisador de espectro fornece a taxa de contagem da amostra para intervalos de energia predeterminados e realiza diversas outras avaliações, como por exemplo, correções devido aos efeitos de "quenching" e de radiação de fundo.

O equipamento utilizado é o Liquid Scintillation Counter, modelo Tri-Carb 2550 TR/LL da Packard Instrument Company apresentado na FIG. 4.



FIGURA 4 – Detector de Cintilador em Líquido, Modelo Tri-Carb 2550 TR/LL Packard Instrument Company

2.3.3 O Coquetel de Cintilação

A Solução Cintiladora ou Coquetel de Cintilação é geralmente constituída por:

- Uma substância fluorescente, o cintilador principal;
- Um solvente orgânico com as funções de dissolver tanto as amostras quanto o cintilador.
- Um cintilador secundário, uma substância cintiladora com a função de modificar o comprimento de onda dos fótons emitidos pelo cintilador principal para melhorar a resposta das fotomultiplicadoras;
- Um solvente secundário usado para amostras aquosas visando a torná-las mais solúveis em solventes orgânicos.

O solvente desempenha um importante papel no processo de transferência da energia da radiação beta para o cintilador. O solvente, que corresponde a 95% do coquetel, recebe diretamente a maior parte da energia da radiação beta. Para que as moléculas do solvente transfiram energia para o cintilador elas devem ter um estado excitado em nível de energia bem acima dos níveis de energia das moléculas do cintilador com vida média suficientemente longa.

Os solventes aromáticos com estrutura eletrônica de ligação π , onde os elétrons orbitam em ambos os lados de um anel de benzeno apresentam níveis de estado excitado adequados à transferência de energia do solvente para os cintiladores. A energia dos estados excitados é influenciada pela presença das cadeias laterais da molécula. Cadeias laterais maiores correspondem a níveis de estados excitados mais baixos. Tolueno, o solvente usado na detecção do ^{14}C aplicado nos testes respiratórios para diagnóstico do *Helicobacter pylori*, é o solvente mais amplamente usado em contagem com cintiladores líquidos, pois o nível de energia de seu estado excitado é muito bom para uma eficiente transferência de energia para o cintilador. O tolueno apresenta a desvantagem de não ser miscível em soluções aquosas.

O cintilador deve ter um estado molecular excitado mais baixo que o do solvente, de modo que haja uma eficiente transferência de energia nas colisões entre moléculas do solvente em estado excitado com moléculas de cintilador. Isto significa que as moléculas dos cintiladores devem ter uma cadeia lateral mais longa que as dos solventes. Uma combinação muito frequentemente usada é uma solução de 2,5 difenil-oxazol, ou PPO como é comercialmente conhecida.

A maioria dos cintiladores tem intensidade máxima de emissão de luz em cerca de 360nm. Este comprimento de onda, próximo do ultra-violeta, corresponde a uma região do espectro onde a resposta das primeiras fotomultiplicadoras caía rapidamente. Havia uma necessidade de deslocar o espectro das cintilações em direção ao centro do espectro visível, onde a resposta era maior. O deslocamento do espectro passou a ser realizado pela adição de um cintilador secundário na solução. Um dos cintiladores secundários mais usados é o POPOP, que é uma molécula de PPO com anéis oxazol e fenil adicionais. O espectro de emissão do POPOP tem um máximo em 415nm. A concentração do POPOP na solução é usualmente bem abaixo da do cintilador primário. O uso do cintilador secundário envolve a absorção da luz do cintilador primário seguida pela reemissão em comprimento de onda maior. Este processo representa uma perda de 30% da luz, todavia há ocasiões que o uso do POPOP é largamente vantajoso, mesmo com as fotomultiplicadoras mais modernas.[13]

Nas determinações do ^{14}C do teste respiratório se utiliza o PPO como cintilador primário e POPOP como cintilador secundário.

2.3.4 Tubos de Contagem

Os tubos de contagem ou "vials", geralmente são de plástico ou de vidro. Tubos de vidro comum apresentam uma significativa contagem de background devido ao seu conteúdo de potássio-40. Tubos de contagem feitos com vidros especiais de baixo teor de potássio apresentam background até 3 vezes menor com instrumentação ajustada para contagem de ^{14}C [14]. Uma vantagem dos tubos de vidro é que eles podem ser reutilizados após procedimentos de limpeza especiais.

Tubos de contagem de plástico são mais econômicos e têm como característica principal um baixo background. Neste aspecto, os tubos de nylon são superiores e relativamente impermeáveis ao tolueno, mas incham em água e portanto não podem ser usados com amostras aquosas. Por outro lado, os tubos de polietileno de alta densidade são ligeiramente permeáveis ao tolueno que os fazem inchar. Os tubos de plástico também apresentam maior eficiência de contagem que os tubos de vidro. Este fenômeno é atribuído ao aumento na intensidade de luz coletada pelas fotomultiplicadoras consequência de menor absorção de luz nas paredes de tubos de plástico [15].

Quanto às dimensões, os tubos mais frequentemente usados são os de capacidade de 20ml. Para algumas aplicações especiais são usados também tubos de 12ml e de 6ml. Com os tubos menores se faz economia em cintiladores e se reduz a quantidade de rejeitos tóxicos, os solventes.

As amostras de ar expirado, tomadas no teste respiratório, são contadas em tubos de vidro de 20ml. Os tubos são reutilizados após limpeza especial.

2.3.5 A Contagem de Amostras

As amostras de CO₂ marcadas com ¹⁴C são coletadas em tubos de vidro com solução de hiamina. Após a coleta, solução cintiladora é acrescentada aos tubos até completar o volume de 20ml. Os tubos, após serem identificados, são ordenadamente colocados num rack de amostras, o qual é colocado no Contador de Cintilador Líquido na posição indicada para a contagem.

O comando para se iniciar a contagem das amostras é dado pelo computador que controla todo o sistema de introdução, contagem e troca de amostras. Após o comando para início das contagens, uma "bandeira" apropriada colocada no início do rack indica ao sistema o programa de contagem estabelecido para as amostras.

O sistema de contagem, controlado pelo computador, retira uma amostra do rack e a coloca na posição apropriada entre as fotomultiplicadoras. Após o término da contagem, esta é automaticamente devolvida ao rack e a amostra seguinte é introduzida na posição de contagem. Os resultados das contagens são automaticamente impressos. Todo o espectro de energia é arquivado pelo computador para posterior reprocessamento, se desejado.

2.3.6 Background, Quenching e Ruídos Eletrônicos

As diversas contribuições ao background (radiação de fundo) na detecção por cintilação em líquido podem ser divididas em duas categorias: a dos eventos que ocorrem no cintilador líquido ou na amostra e a dos que ocorrem fora da solução cintiladora. O background proveniente do coquetel de cintilação é primariamente devido as radiações cósmicas e outras radiações de alta energia que interagem com o coquetel. O espectro de energia deste tipo de background se estende muito acima das faixas de energia dos radionuclídeos ³H e ¹⁴C. Esta fonte aumenta com o volume do coquetel e é reduzida pela ação dos agentes que produzem o denominado

efeito "quenching", isto é, inibição da formação de cintilação ou de sua transmissão até as fotomultiplicadoras. Este tipo de background é denominado "quenched background". A interação de radiações cósmicas de alta energia com as paredes dos tubos de contagem e com as superfícies de vidro das fotomultiplicadoras é a principal fonte de background fora dos coquetéis. Destas interações resultam radiações de Cerenkov com energias nas regiões do ^3H e do ^{14}C , uniformemente distribuídas em toda a faixa e não afetadas pelos quench do coquetel. Este background é denominado "unquenched background".

Além dos tradicionais métodos de redução do background como crescimento da quantidade de material de blindagem, redução das tensões aplicadas nas fotomultiplicadoras, uso de materiais de baixo background para construção dos tubos de contagem e também da inclusão de dispositivos experimentais incorporando detectores de guarda para raios cósmicos, os modernos detectores de cintiladores líquidos incorporam diversos meios eletrônicos de redução do background. Dos dispositivos de redução de background a seguir, um ou mais são incorporados nos modernos detectores de cintiladores líquidos.

Blindagem ativa – Detectores de guarda que envolvem o detector principal, conectados em um circuito de anticoincidência. São rejeitados os eventos que forem detectados somente pelo detector de guarda e os que forem simultaneamente detectados em ambos os detectores. As blindagens ativas reduzem a maior parte das radiações gama residuais e das radiações cósmicas.

Circuitos de Discriminação pela forma de pulso – *PSA (Pulse Shape Analysis)* [16]

- Um evento de cintilação produzido por uma radiação beta apresenta um componente pronto e um componente atrasado. A maior parte da luz está dentro do componente pronto, que tem duração típica de 2 a 8 nanosegundos e é proveniente dos estados singletos excitados. Os componentes atrasados, produzidos majoritariamente pelos estados tripletos podem durar até várias centenas de nanosegundos. As quantidades relativas de luz em cada um dos componentes depende da ionização específica produzida pelos diferentes tipos de partículas. Com base nestas diferenças, os circuitos PSA podem discriminar partículas alfa e beta. Embora o uso mais efetivo dos circuitos PSA seja para contagem alfa, eles tem sido usados na discriminação do background. O background produzido pela interação das radiações cósmicas ou de outras radiações do ambiente com os tubos de contagem é caracterizado por pulsos de cintilação de longa duração. Assim, os circuitos PSA são usados para discriminar as cintilações de longa duração do background daquelas cintilações mais curtas provenientes dos eventos beta verdadeiros.

Circuito de Comparação de Amplitude de Pulso - PAC [16]- Dado que as cintilações produzidas no coquetel por partículas beta são mais uniformemente distribuídas do que as produzidas por radiações cósmicas nas paredes dos tubos de contagem ou nos envoltórios de vidro das fotomultiplicadoras, o número de fótons atingindo cada fotomultiplicadora será aproximadamente igual no caso de radiação beta e a razão de amplitude de seus pulsos variará em torno de um. Por outro lado, o número de fótons atingindo cada fotomultiplicadora apresentará grande variação, se a cintilação é proveniente de uma interação da radiação cósmica com os tubos de contagem ou com os vidros de uma fotomultiplicadora. Assim, a amplitude do pulso visto por uma fotomultiplicadora diferirá da amplitude do pulso visto pela outra, e a razão de amplitudes do circuito PAC desviará da unidade.

Circuito "Time-Resolved Liquid Scintillation Counting" – TR-LSC® [16] - Esta é uma técnica eletrônica usada nos instrumentos fabricados pela Packard Instrument Company. A interação da radiação cósmica ou da radioatividade natural com as paredes dos tubos de contagem, ou com os vidros das fotomultiplicadoras, ou com outros materiais que circundam o tubo de contagem constitui background que pode ser eletronicamente distinguido dos eventos de interação da radiação beta com o coquetel por causa do aspecto dos pulsos que é caracterizado por uma série de pulsos sequenciados após o pulso pronto inicial. Com base no número de pulsos atrasados que seguem os pulsos prontos, os circuitos TR-LSC® reduzem as taxas de contagem de background tanto dos seus componentes de interação da radiação no coquetel (quenched background) quanto dos componentes do background de interação da radiação fora do coquetel (unquenched background).

Nas soluções cintiladoras ocorrem processos alternativos de desexcitação das moléculas que concorrem com a emissão de luz, reduzindo a eficiência da cintilação ou prejudicando a transmissão da luz até as fotomultiplicadoras. Estes processos são chamados de "quenching". Os processos de quenching são classificados em quenching químicos, aqueles devido a reações químicas que inibem a formação da luz, ou quenching ótico, devido a interferência nos processos de transferência de energia dentro do próprio cintilador. ©

O fato das aplicações típicas dos coquetéis de cintilação envolverem radiações de baixa energia aliado aos efeitos de quenching, resulta em pulsos produzidos por poucos fotoelétrons, tornando as medidas muito sensíveis a fontes de ruído. Fontes de ruído típicas são os elétrons gerados termicamente no fotocatodo da

fotomultiplicadora, a fosforescência de longa vida no cintilador, e a quimiluminescência (luz gerada por reações químicas dentro da solução cintiladora). Geralmente estas fontes de ruído correspondem a pulsos produzidos por um único fotoelétron. A distinção entre um sinal de poucos fotoelétrons e o sinal de um ruído de apenas um fotoelétron é fator determinante na eficiência da cadeia de contagem.

Uma forma comum de eliminação de ruído é a adoção de um nível de discriminação na cadeia eletrônica para eliminar pulsos menores correspondentes a poucos fotoelétrons. No entanto, como em muitas aplicações o sinal consiste também em poucos fotoelétrons, este processo de discriminação pode também eliminar parte do sinal diminuindo a eficiência de contagem.

Um método também utilizado para eliminar o ruído da fotomultiplicadora é o uso de duas fotomultiplicadoras colocadas em lados opostos da amostra, comum nos modernos equipamentos. Os ruídos gerados dentro das fotomultiplicadoras não são correlacionados. Portanto, os pulsos observados em coincidência pelos dois tubos corresponderão a eventos ocorridos dentro do cintilador e serão contados, enquanto que os ruídos gerados de forma independente nas fotomultiplicadoras não produzirão pulsos coincidentes no tempo não sendo então contados.

2.4 Aspectos de Proteção Radiológica

A eliminação do C-14 ocorre por duas vias excretoras principais, a via respiratória e a urinária. Munster et al. [17] relatam que a eliminação média para indivíduos colonizados pelo *Hp* é de 86% (DP, 7%; n = 11) e para indivíduos não colonizados pelo *Hp* é de 97% (DP, 3%; n = 7), não tendo sido observadas alterações estatisticamente significantes nestas proporções entre as duas vias, para substratos com atividades de 185 kBq e 37 kBq, respectivamente. A FIG. 5 ilustra a eliminação observada para indivíduos colonizados e não colonizados pela expiração nas primeiras 24 horas e pela urina nas primeiras 72 horas após o teste.

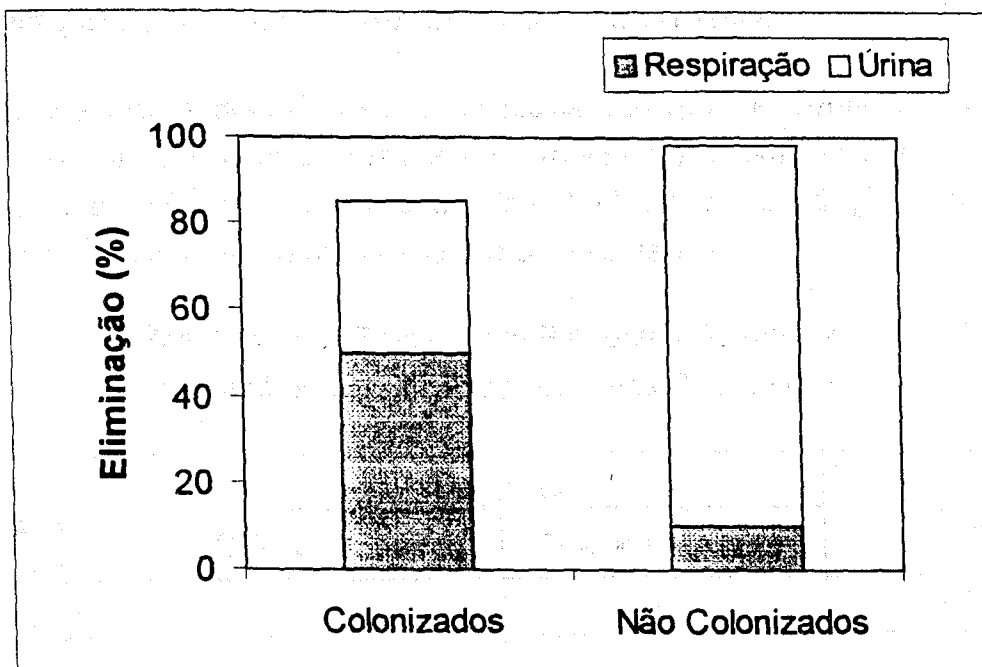


FIGURA 5 – Eliminação do ^{14}C pelas Vias Respiratórias (em 24 h) e Urinária (em 72 h) por Indivíduos “Colonizados” e “não Colonizados” pelo *Hp*

Experimentos e cálculos baseados em análise compartimental realizados por St. J.B. e Marshall, B.J. [18] concluíram, em experimentos planejados realizados com atividade de 37 KBq ($1\mu\text{Ci}$), que as paredes da bexiga recebem a mais alta dose (dose $< 0,19$ mGy/MBq) ou segundo Yap et al. [19] são os ossos que recebem a mais alta dose equivalente (3,1 mSv/MBq). Estas unidades, dose absorvida (mGy/MBq) e dose equivalente (mSv/MBq), embora numericamente iguais para ^{14}C , não correspondem à mesma grandeza, embora sejam relacionadas. Estimativas das doses absorvidas nas gônadas e ovários são inferiores a 0,065 MGy/MBq e 0,084 mGy/MBq respectivamente. A dose total equivalente mais alta para um teste respiratório é 0,080 mSv/MBq, que é cerca de 800 vezes inferior à dose equivalente efetiva proveniente de fontes naturais [18].

Apesar de o princípio de limitação da dose individual não se aplicar a exposições médicas, apenas a título de comparação, a atividade de ^{14}C administrada a cada indivíduo, para a realização de um teste ($5\mu\text{Ci}$), é cerca de 500 vezes menor do que o Limite de Incorporação Anual (LIA) definido para trabalhadores [20].

2.5 Avaliação da Qualidade de um Teste Diagnóstico

A qualidade de testes diagnósticos é fornecida através de determinados índices, obtidos por comparação com os resultados fornecidos por um método de referência denominado "padrão ouro" [21]. Os resultados obtidos numa avaliação deste tipo são organizados em um quadro de dupla entrada como a seguir:

Resultados de Testes para Pacientes Doentes e Não Doentes Classificados por Teste Padrão Ouro.

Resultado do Teste	Realidade		Total
	Doença Presente	Doença Ausente	
Positivo	a	b	a+b
Negativo	c	d	c+d
Total	a+c	b+d	n

Definições dos índices de avaliação da qualidade de testes diagnósticos mais utilizados:

Sensibilidade "s" é a probabilidade de um teste indicar que um paciente é positivo sabendo que ele é verdadeiramente positivo (doente).

$$s = P(+ / D) = \frac{a}{a + c} \quad (2.1)$$

Especificidade "e" é a probabilidade de um teste indicar resultado negativo para um paciente sabidamente negativo (não doente),

$$e = P(- / \bar{D}) = \frac{d}{b + d} \quad (2.2)$$

Embora os índices sensibilidade, s, e especificidade, e, sintetizem bem a qualidade de um teste, a decisão médica não pode depender apenas destes valores, dado que eles não contemplam a confiança que se tem no diagnóstico. O médico, diante de um resultado do teste, precisa decidir se considera o paciente doente ou não. A ele interessa conhecer as probabilidades ou índices a seguir definidos.

Valor de predição positiva "VPP" é a probabilidade de um paciente ser verdadeiramente doente tendo o teste indicado resultado positivo.

$$VPP = P(D / +) = \frac{a}{a+b} \quad (2.3)$$

Valor de predição negativa VPN é a probabilidade de um paciente ser verdadeiramente sadio, tendo o teste indicado resultado negativo

$$VPN = P(\bar{D} / -) = \frac{d}{c+d} \quad (2.4)$$

A partir destes dois últimos índices são também de uso freqüente dois outros índices correspondentes às suas probabilidades complementares, a saber:

- Proporção de falsos positivos = PFP = $P(\bar{D} / +) = 1 - VPP$, e
- Proporção de falsos negativos = PFN = $P(D / -) = 1 - VPN$.

3. DESENVOLVIMENTO E APLICAÇÃO DO RADIODIAGNÓSTICO

3.1 Desenvolvimento e Implantação do Teste Respiratório

Em 1988, o Hospital das Clínicas da UFMG e o CDTN iniciaram entendimentos para o desenvolvimento de uma cooperação técnica em pesquisas na área de medicina nuclear. Por um lado, o CDTN dispunha de equipes com experiências em química analítica, radioquímica e outras técnicas radiométricas [22,23] e de equipamentos de detecção da radiação por cintilação em líquido, utilizado, até então, com o radiotraçador ^{14}C em hidrologia e em datação arqueológica. Por outro lado, equipes médicas do HC, com vasta experiência em gastroenterologia, nutrição e cirurgia do aparelho digestivo [1], deram início ao desenvolvimento e implantação das técnicas de utilização do ^{14}C , objetivando o diagnóstico da infecção da mucosa gástrica pelo *Hp*.

Assim, o CDTN e o HC deram prosseguimento à realização de experimentos que culminaram no estabelecimento de um formato inicial de procedimento, através da aplicação do teste, conforme o procedimento original, a um conjunto de 77 indivíduos, constituindo o conjunto denominado por "Voluntários Pioneiros", neste trabalho. Estes indivíduos foram todos previamente classificados, como portadores (53) e não portadores (24) da infecção pelo *Hp* mediante cultura, teste considerado o padrão ouro. Os resultados obtidos foram objeto de tratamento e análises estatísticas executados por Fernandes [24], que conduziu ao valor de $0,19 \text{ [\% / mmol de CO}_2\text{]} \times \text{[kg]}$ como ponto de corte e concluiu pela reprodutibilidade do teste, através de aplicações repetidas em 12 indivíduos.

O formato de procedimento, atualmente em uso, descrito a seguir, é uma evolução daquele inicialmente estabelecido e está hoje consolidado mediante uma experiência de mais de 15.000 aplicações. ©

3.2 Execução e Obtenção do Resultado do Teste Respiratório

Os testes respiratórios apresentados na literatura, apesar da grande variação nos procedimentos de execução, sempre apresentam elevada sensibilidade e especificidade. O American College of Gastroenterology afirma em editorial no American Journal of Gastroenterology que o teste respiratório tem demonstrado ser muito robusto e quase todas as variantes de sua execução atingem sensibilidades e

especificidades acima de 80% [25]. Acontece que a literatura apresenta somente testes em condições experimentais, enquanto este trabalho avalia um teste em sua condição de aplicação rotineira na prática clínica. A hipótese aqui é que, após a implantação de um teste diagnóstico, as condições experimentais geralmente bem controladas, vão cedendo lugar a simplificações e outras pequenas alterações nos procedimentos que podem afetar os resultados do teste. Algumas vezes estas alterações ocorrem tão gradualmente que as implicações sobre os resultados passam despercebidas.

Assim, não com o objetivo de discutir o procedimento de execução do teste, mas para a compreensão necessária à avaliação, apresenta-se a seguir resumos do procedimento de execução do teste em duas fases, a saber: a obtenção da amostra do ar expirado e a determinação da atividade do ^{14}C na amostra. A primeira fase é executada no laboratório do Serviço de Gastroenterologia, Nutrição, Cirurgia Geral e do Aparelho Digestivo - GEN-CAD do Hospital das Clínicas da UFMG e a segunda fase, incluindo a obtenção do resultado do teste, é realizada no Centro de Desenvolvimento da Tecnologia Nuclear - CDTN/CNEN.

3.2.1 Obtenção de Amostras de CO_2 do Ar Expirado

O procedimento de execução do teste respiratório é o mesmo para todos os indivíduos, isto é, tanto os indivíduos encaminhados pela prática clínica para fins de diagnósticos iniciais, acompanhamento ou verificação de resultados terapêuticos, quanto para os indivíduos encaminhados para testes de pesquisas são submetidos ao roteiro a seguir:

- 1- Após jejum noturno e sem higiene oral matinal, os pacientes se apresentam ao laboratório de teste do Hospital das Clínicas da UFMG.
- 2- Determina-se o peso do paciente.
- 3- Administra-se uma refeição líquida de 240 ml de leite com 6 medidas de SUSTACAL® (Complemento nutricional com 23,4% de proteínas, 1,4% de gorduras

e 65,5% de carboidratos). O objetivo desta refeição é retardar o esvaziamento gástrico, necessário para impedir que a uréia marcada deixe o estômago antes que reaja com a urease do *Hp*. Este alimento permite também que se demore para coletar a amostra o tempo suficiente para que o efeito de hidrólise da uréia pela urease de outras bactérias da boca e do esôfago tenha se dissipado [2,4,25,26].

- 4- Administra-se 5 ml do substrato uréia marcada em 20 ml de água, 10 minutos após a refeição líquida. A atividade do ^{14}C correspondente a esta quantidade de substrato é de 185 kBq (ou $5\ \mu\text{Ci}$).

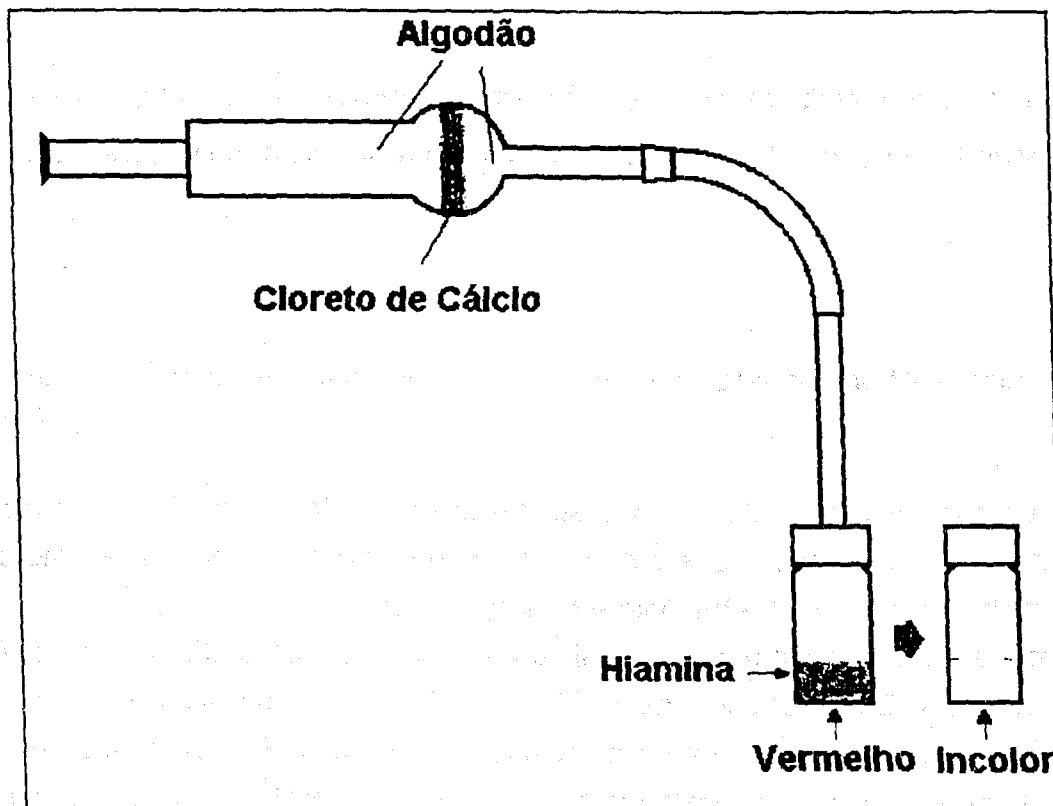


FIGURA 6 – Circuito Utilizado para a Realização do Teste

- 5- Realiza-se em seguida, cuidadosa higiene oral usando apenas escova e água, evitando-se deglutição.
- 6- Inicia-se, 30 minutos após a ingestão do substrato, a coleta de amostra de CO_2 do ar expirado por fixação em 1 ml de hiamina em 2 ml de uma solução 1:1 de hiamina em etanol. A fixação do CO_2 na solução de hiamina é realizada pela sopragem através do circuito apresentado na FIG. 6. Para indicação do pH, três gotas de fenolftaleína são acrescentadas à solução de hiamina em frascos de vidro próprios para uso em contadores de cintilação em líquido. A solução

inicialmente na cor vermelha (alcalina), torna-se incolor (ácida) após a captura de 1 mmol de CO₂ do ar expirado.

- 7- Acrescenta-se às amostras obtidas solução cintilante até completar o volume de 20ml. A solução cintilante utilizada é um coquetel de cintilação denominado PPO. A radiação β⁻ (beta menos) emitida pelo isótopo ¹⁴C da amostra produz cintilação neste coquetel com intensidade e comprimento de onda, cuja eficiência de detecção em detectores de cintilação em líquido chega a atingir 95%. O processo de interação da radiação e sua detecção em cintiladores líquidos está descrito na seção 2.3.

As amostras obtidas no ambulatório são então levadas imediatamente para o CDTN para a determinação da atividade e obtenção do resultado do teste pelo Laboratório de ¹⁴C do CDTN.

3.2.2 Determinação da Atividade do ¹⁴C na Amostra e Obtenção do Resultado do Teste Respiratório

A atividade do ¹⁴C na amostra é determinada por comparação com os resultados de contagem de uma amostra de referência obtida por diluição da uréia marcada com ¹⁴C fornecida pela Amersham International com atividade de 33MBq/ml. Esta amostra de referência, usualmente denominada na literatura como padrão de calibração ou padrão de referência para calibração, é obtida com atividade de 2 a 4% da atividade do substrato ingerido. Esta proporção corresponde a uma amostra de referência com atividade da mesma ordem de grandeza da atividade das amostras de CO₂ do ar expirado por indivíduos colonizados pelo *Hp*.

As amostras, incluindo um padrão e um branco (amostra sem ¹⁴C), são colocadas para contagem por 10 minutos em um Detector de Cintilador Líquido (Tri-Carb 2550 TR/LL, Packard Instrument Co, Inc).

A atividade da amostra A_a é determinada pela relação:

$$A_a = \frac{C_a A_{pc}}{C_{pc}}, \quad (3.1)$$

onde:

C_a é a contagem líquida da amostra em cpm (contagem por minuto)

C_{pc} é a contagem líquida do padrão de calibração em cpm (contagens por minuto)

A_a contagens líquidas da amostra e do padrão são obtidas pela subtração da contagem do branco (background).

A_a é a atividade da amostra em dpm (desintegrações por minuto)

A_{pc} é a atividade do padrão de calibração em dpm (desintegrações por minuto)

A razão R_a entre a atividade da amostra (A_a) e a atividade do substrato ingerido (A_{si}) é:

$$R_a = \frac{A_a}{A_{si}} = \frac{C_a}{C_{pc}} \cdot \frac{A_{pc}}{A_{si}} \quad (3.2)$$

Fazendo F a razão entre a atividade do substrato ingerido (A_{si}) e a atividade do padrão de calibração (A_{pc}) temos:

$$R_a = \frac{C_a}{C_{pc}} \cdot \frac{1}{F} \quad (3.3)$$

O resultado final do teste respiratório é obtido multiplicando a razão das atividades (R_a) pelo peso do paciente (p) e dividindo pela massa de amostra absorvida na hiamina. Assim,

$$R = \frac{C_a \cdot p \cdot 100}{C_{pc} \cdot F \cdot V_h \cdot C_h} \left[\frac{\%}{mmol} \right] [kg], \quad (3.4)$$

onde:

V_h é o volume da solução de hiamina (ml),

C_h é a concentração em volume de hiamina na solução e

p é o peso do paciente (kg)

O significado físico da variável resultado é melhor entendido se expressarmos sua unidade em $(\%/mmol)/kg$. Assim, o resultado significa a fração percentual de ^{14}C eliminado por unidade de massa de CO_2 expirada (mmol) por unidade de peso do indivíduo (kg).

3.3 Métodos Estatísticos de Determinação de Valor de Corte em Testes Diagnósticos

Os resultados de muitos testes diagnósticos, assim como o teste respiratório para diagnóstico do *Helicobacter pylori*, são variáveis contínuas. Com tais resultados, deve ser tomada a decisão sobre que valor separa a população de resultados em positivos e negativos. Este valor é denominado valor de corte ou ponto de corte. Esta decisão representa o atendimento a um compromisso entre crescimento em sensibilidade e redução na especificidade, ou vice-versa. Por um lado, um valor alto para corte torna um teste muito específico, mas de baixa sensibilidade, uma vez que nem todos os indivíduos positivos apresentam resultados elevados. Por outro lado, um valor baixo para o corte identificará muitos indivíduos como positivos (alta sensibilidade), mas muitos indivíduos negativos teriam resultados positivos no teste (baixa especificidade). O valor de corte é função da importância relativa da sensibilidade e da especificidade do teste diagnóstico. Em toda decisão, assim como no estabelecimento do valor de corte dois riscos estão presentes: o risco de se obter um resultado falso-positivo e o de um resultado falso-negativo. Se por um lado resultados falsos positivos têm que ser evitados para não lesar o paciente, têm-se que estabelecer o corte de modo a privilegiar a especificidade do teste. Se por outro lado, resultados falsos-negativos têm que ser evitados para que se iniciem procedimentos terapêuticos urgentes, então o corte deve ser estabelecido de modo a privilegiar a sensibilidade.

O atendimento a estes princípios é perseguido nas metodologias utilizadas para estabelecimento dos valores de corte. A seguir, são apresentados resumos de quatro metodologias freqüentemente utilizadas para estabelecimento do corte em testes respiratórios para diagnóstico da colonização da mucosa gástrica pelo *Hp*.

3.3.1 Método das Curvas ROC ("Receiver Operator Characteristics Curves").

As curvas ROC, originalmente usadas em eletrônica, são métodos gráficos adequados para representar o compromisso entre sensibilidade e especificidade [27 a 29]. Para vários pontos de corte selecionados arbitrariamente determina-se as sensibilidades "s" e a especificidade "e". Contrói-se o gráfico de sensibilidade "s" versus (1 - e). O valor (1 - e) corresponde à fração de falsos-positivos. Um exemplo desta curva está apresentado na FIG. 7. Os valores de corte são usualmente apresentados ao longo da curva.

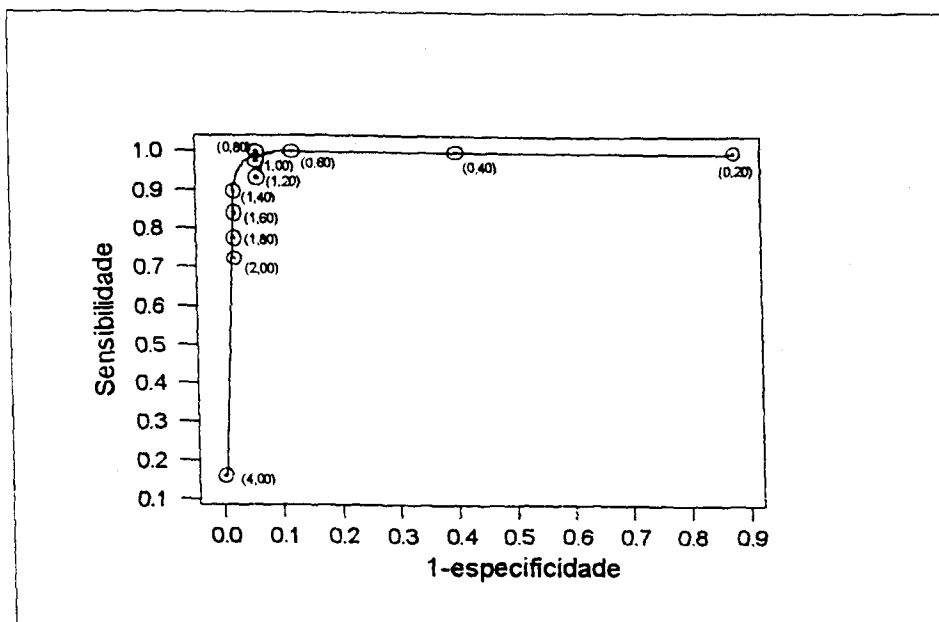


FIGURA 7 - Curva ROC (Receiver Operator Characteristics Curve) do Teste Respiratório para Diagnóstico do *Hp*. Entre parênteses encontram-se os pontos de corte arbitrados.

No teste ideal a curva ROC passaria pelo vértice superior esquerdo do gráfico (100% de sensibilidade e 100% de especificidade).

A maioria das curvas ROC apresenta uma região de acentuada inclinação positiva e uma região plana. A escolha do corte nestas regiões faz pouco sentido, por um lado, na primeira região a sensibilidade cresce rapidamente enquanto a taxa de falso-positivo muda lentamente, por outro lado na região plana a sensibilidade se mantém praticamente a mesma, enquanto a taxa de falso positivo cresce rapidamente. Usualmente, o melhor ponto é onde a curva ROC "vira a esquina". Quanto melhor o teste, isto é, quanto maior o seu poder discriminatório, mais sua curva ROC se aproxima do vértice superior esquerdo. Uma importante vantagem da curva ROC é possibilitar a comparação de diferentes testes diagnósticos.

3.3.2 Método das Razões de Verossimilhança (Likelihood Ratios Method)

A análise da verossimilhança realizada através das razões de verossimilhança constitui uma forma alternativa para se descrever o desempenho de um teste diagnóstico [27, 28]. Além de fornecerem as mesmas informações que a sensibilidade e a especificidade, as razões de verossimilhança fornecem também a probabilidade de um indivíduo ser ou não doente depois de se conhecer o resultado de

seu teste. A razão de verossimilhança para um resultado de teste é uma importante informação para a decisão médica sobre o procedimento a ser aplicado.

As razões de verossimilhança são expressas mediante o conceito de "chance" que, em terminologia estatística, significa a razão de duas probabilidades, a saber: a probabilidade da ocorrência de um dado evento e a probabilidade da ocorrência de seu evento contrário. Vale lembrar que chances e probabilidades são formas diferentes de expressar a mesma informação e podem ser convertidas entre si como a seguir:

$$\text{Chance} = \frac{\text{Probabilidade do evento}}{1 - \text{Probabilidade do evento}} \quad (3.5)$$

e

$$\text{Probabilidde} = \frac{\text{Chance}}{1 + \text{Chance}} \quad (3.6)$$

A expressão chance tem o mesmo significado da linguagem cotidiana, por exemplo, "as chances são de 4:1 de que o time de vôlei do Minas Tênis Clube vença hoje" significa que o time do Minas tem 80% de probabilidade de vencer.

A razão de verossimilhança para um resultado de um teste diagnóstico é dada em chance, e é definida como a probabilidade de ocorrência deste resultado em pessoas doentes (neste estudo pessoas colonizadas pelo *Hp*), dividida pela probabilidade de ocorrência deste mesmo resultado em pessoas não doentes (pessoas não colonizadas pelo *Hp*). Assim, as razões de verossimilhança expressa quantas vezes é mais provável (ou menos) de se encontrar um dado resultado em pessoas doentes do que em pessoas não doentes. Para os casos de testes com resultados dicotomizados ou que podem ser transformados em resultados dicotomizados (positivos ou negativos), como o caso em avaliação, dois tipos de razões de verossimilhança descrevem sua capacidade para discriminar pessoas doentes de não doentes: um associado a um resultado de teste positivo e o outro a um resultado de teste negativo.

Considerando o quadro de resultados apresentados na secção 2.5 temos as seguintes relações:

Razão de Verossimilhança positiva - RVp

$$RVp = \frac{\frac{a}{a+c}}{\frac{b}{b+d}} \quad (3.7)$$

e Razão de Verossimilhança negativa - **RVn**

$$RVn = \frac{\frac{c}{a+c}}{\frac{d}{b+d}} \quad (3.8)$$

ou ainda

$$RVp = \frac{\text{sensibilidade}}{1 - \text{especificidade}} \quad \text{e} \quad (3.9)$$

$$RVn = \frac{1 - \text{sensibilidade}}{\text{especificidade}} \quad (3.10)$$

Das expressões acima observa-se que as razões de verossimilhança podem ser obtidas a partir das curvas ROC. O valor de resultado que corresponde a razão de verossimilhança igual a 1, é tomado para valor de corte.

3.3.3 Método da Distribuição dos Resultados dos Indivíduos Negativos

Este é um método bastante simples, que requer, assim como os dois anteriores, que os indivíduos sejam classificados por um teste padrão ouro em positivos e negativos. Tomando-se o conjunto dos resultados negativos e determinando-se sua média e desvio-padrão, toma-se para valor de corte, o ponto situado a uma certa distância da média. Na literatura médica, a distância utilizada varia de dois a três desvios padrão [4,31]. Esta metodologia é apropriada para um teste onde as distribuições dos resultados positivos e negativos apresentem uma nítida separação.

O corte a 2 desvios padrão da média sugere, para resultados normalmente distribuídos, uma especificidade de cerca de 97%, enquanto nenhuma afirmação pode ser feita para a sensibilidade. Embora este método de determinação do corte não contemple o compromisso entre sensibilidade e especificidade, o ponto de corte situado a dois ou três desvios padrão da média dos resultados dos indivíduos negativos, pode conduzir a excelentes valores de sensibilidade e especificidade se as distribuições dos resultados negativos e positivos estiverem nitidamente separadas.

3.3.4 Método da Regressão Logística

Quando se deseja relacionar uma variável dicotômica Y com uma variável explicativa contínua X , utiliza-se o modelo logístico. Nestes casos, freqüentes na prática clínica, Y assume apenas dois valores, 1 para representar a resposta considerada sucesso e 0 para a resposta falha. Em outros termos, o modelo logístico será usado como modelo explicativo para o comportamento da probabilidade de sucesso (p), resultado positivo no teste padrão ouro, em termos da variável explicativa X , o resultado do teste respiratório.

Uma importante característica do modelo logístico, que o sugere nestas aplicações, é que a probabilidade de ocorrência de sucesso (p) deve ser próxima de zero em uma certa parte do domínio da variável explicativa e evoluir para 1 em outra parte, conforme ilustra a FIG. 8. Este é um fato freqüentemente observado na prática clínica [32,33].

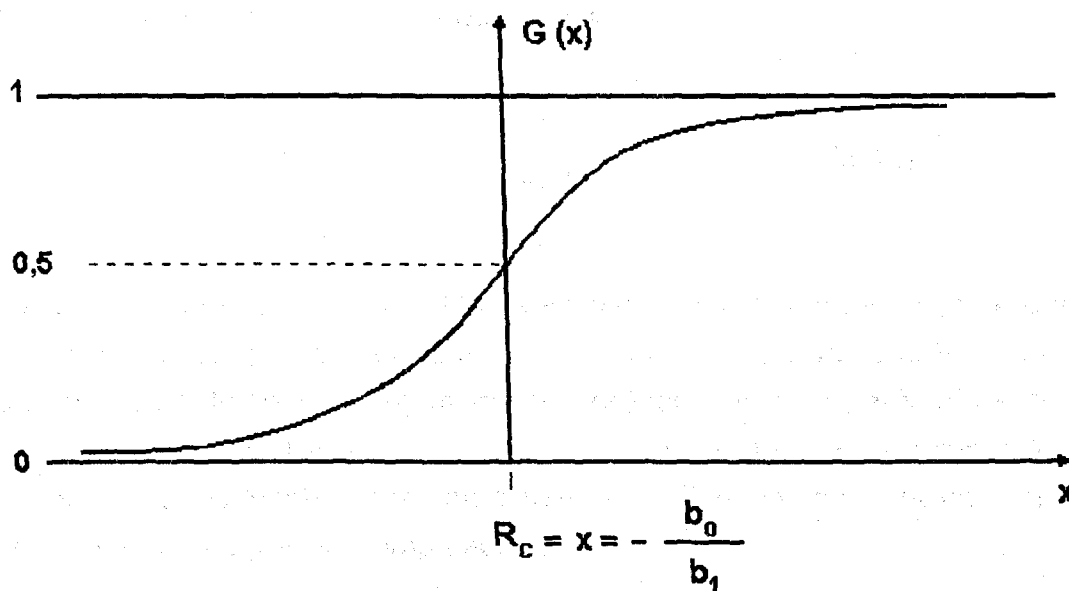


FIGURA 8 - Evolução da Probabilidade Segundo o Modelo Logístico

Considerando a função acumulada para distribuição Logística, igual a probabilidade de sucesso p , temos:

$$p = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X}} \quad (3.11)$$

onde:

β_0 e β_1 são os parâmetros do modelo.

Ou seja,

$$\text{Log} \left[\frac{p}{1-p} \right] = \beta_0 + \beta_1 X \quad (3.12)$$

A expressão $\text{Log} \left[\frac{p}{1-p} \right]$, logaritmo da chance de sucesso, é denominada logito. O logito varia linearmente com X , a variável contínua, resultado de um teste diagnóstico.

Assim, considerando o resultado de um teste respiratório como variável explicativa x e a colonização pelo Hp observada em um teste padrão ouro como resposta de interesse ($y=1$), o modelo logístico especifica que:

$$p = \Pr[Y = 1 | X = x] = \frac{e^{\beta_0 + \beta_1 X}}{1 + e^{\beta_0 + \beta_1 X}} \quad (3.13)$$

Para o resultado de teste $x = -b_0/b_1$ temos $\Pr(y = 1) = 1/2$ ou seja, $-b_0/b_1$ é o valor de resultado de teste cuja probabilidade de o indivíduo ser positivo é 50%. Este valor é tomado como ponto de corte. Usualmente a inferência sobre os parâmetros b_0 e b_1 do modelo logístico é feita através da verossimilhança do modelo. A estimação destes parâmetros é normalmente feita mediante a utilização de métodos numéricos implementados em programas computacionais.

Nas aplicações de regressão logística neste trabalho foi utilizado o Minitab versão 11 e na aplicação realizada por Fernandes na implantação do teste respiratório aqui avaliado utilizou-se o SAS [24]. O programa EGRET é o mais utilizado pelos epidemiologistas e estatísticos que trabalham na área médica [32]

4. AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA DO TESTE RESPIRATÓRIO

4.1 Determinação do Ponto de Corte por Método Independente de Padrão Ouro.

Método Gráfico

A determinação do ponto de corte pelos quatro métodos anteriormente descritos dependem de um teste padrão ouro. Constatou-se, entretanto, para a avaliação do teste respiratório em rotina, a necessidade de se dispor de um método que independesse da realização de testes padrão ouro e fosse, ao mesmo tempo, de aplicação simples.

A observação inicial dos conjuntos de resultados da rotina de aplicação do teste respiratório aqui avaliado, explicitou a ocorrência de um deslocamento na distribuição dos resultados. As equipes envolvidas com a realização e análise do teste vinham percebendo este fato e interpretando-o como consequência da modificação introduzida na população pelos pacientes já submetidos a tratamentos, porém ainda não totalmente curados, os quais estariam apresentando atividade ureásica intermediária entre a dos paciente infectados, ainda não submetidos a tratamentos e a dos naturalmente não infectados. Estes pacientes com atividade ureásicas intermediárias não estavam presentes na população de voluntários analisada na fase de implantação do teste [1, 24].

O exame de literatura, o tratamento e análise dos resultados do teste em rotina conduziu às seguintes constatações:

- Os resultados de teste quando apresentados por diagrama de dispersão em escala logarítmica [2,4,34], evidenciam a divisão da população em dois extratos nitidamente separados por uma faixa de baixa frequência ou mesmo de frequência nula em alguns casos.
- Este mesmo fato foi também evidenciado pelo diagrama de pontos correspondente ao conjunto de resultados dos voluntários, que se submeteram ao teste respiratório

durante a sua implantação conforme apresentado por Fernandes[24]. No trabalho em referência, a autora apresenta um diagrama de dispersão no qual se observa dois grupamentos distintos: um correspondente aos indivíduos não colonizados e outro correspondente aos colonizados. Cumpre destacar que, neste caso, os grupamentos não se mostram tão nitidamente distintos como no caso dos dados transformados por logaritmo.

- Além das constatações acima, verificou-se ainda que os resultados da aplicação rotineira do teste, exibiam o mesmo comportamento dos dados apresentados pela literatura, isto é, após transformação logarítmica, os resultados apresentados em diagrama de dispersão, FIG. 9, agruparam-se em duas categorias: uma caracterizada por resultados de pacientes com alta atividade ureásica e outro por pacientes com baixa atividade ureásica.

Diagrama de pontos

Cada ponto representa 9 resultados

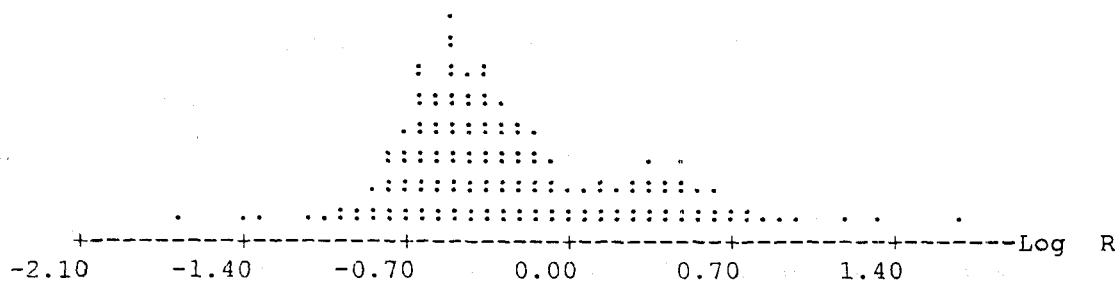


FIGURA 9 - Diagrama de Dispersão dos Resultados Após Transformação Logarítmica ©

O valor que separa o grupo de pacientes de alta atividade ureásica do de baixa atividade ureásica é admitido como ponto de corte. Assim, construindo-se o histograma do logaritmo decimal da variável R (Resultado do Teste) apresentado na FIG. 10, verificou-se mais claramente a bimodalidade da distribuição dos resultados com a ocorrência de uma classe intermediária de frequência relativa mais baixa. Em uma primeira avaliação tomou-se o ponto médio desta classe como valor de corte e com ele, separou-se os resultados em de alta e de baixa atividade ureásica, os quais submetidos separadamente aos testes da normalidade de Ryan-Joiner, apresentados

nas FIGURAS 11 e 12, se mostraram normalmente distribuídos, para amostras de tamanho 82 e 159 respectivamente.

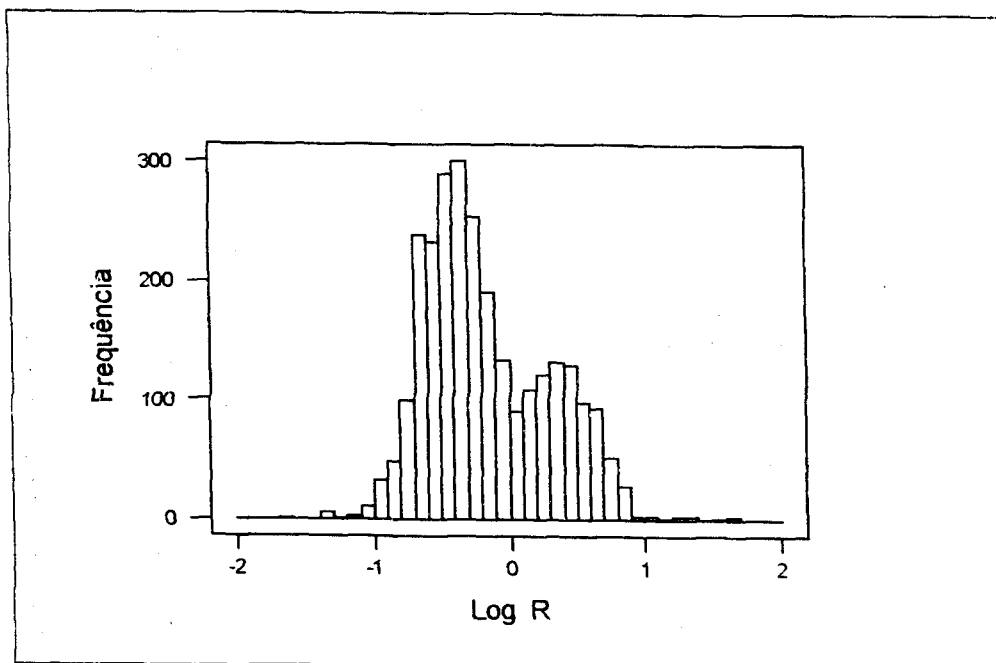


FIGURA 10 – Histograma da Variável Logaritmo Decimal de R (Log R) com os Resultados da Aplicação Rotineira do Teste (Tabela 2).

Assim, neste trabalho, adotou-se o ponto da intersecção entre as duas curvas de densidade de probabilidade ajustadas aos resultados dos indivíduos de alta e aos de baixa atividade ureásica, como ponto de corte. Na seção 4.2, será apresentada uma série de análises, procurando demonstrar a validade deste valor como ponto de corte, afastando assim, a hipótese de perturbação introduzida pelos pacientes que se submeteram ao teste após tratamento médico, mas ainda não totalmente curados. Na seção 4.5 apresenta-se a análise dos resultados de um experimento planejado para validação deste ponto como valor de corte, isto é, um valor que efetivamente separa as populações entre indivíduos colonizados, os de alta atividade ureásica e, não colonizados, os de baixa atividade ureásica.

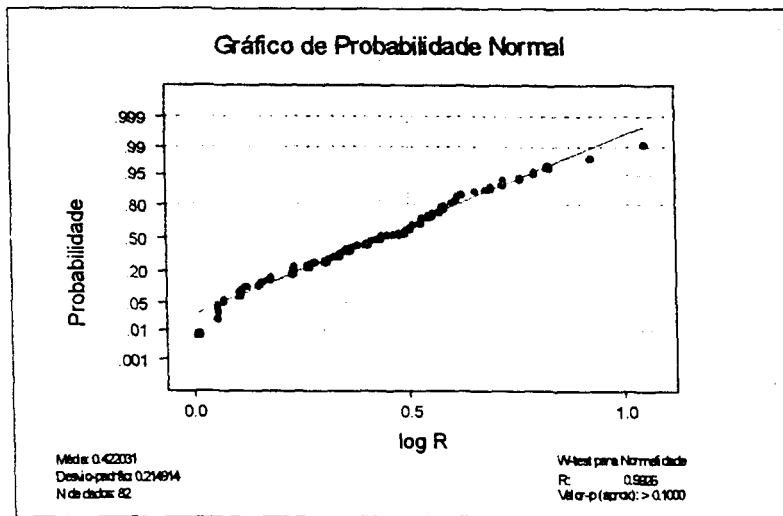


FIGURA 11 – Teste da Normalidade de Ryan-Joiner dos Resultados dos Indivíduos de Alta Atividade Ureásica (Colonizados pelo Hp)

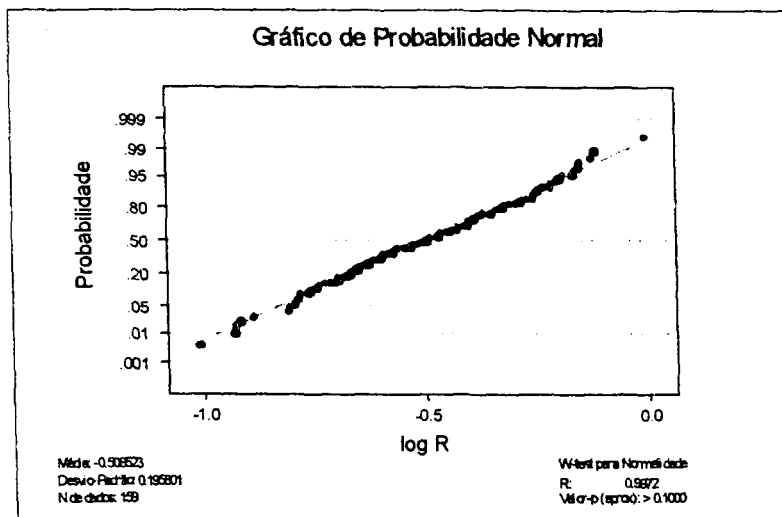


FIGURA 12 – Teste da Normalidade de Ryan-Joiner dos Resultados dos Indivíduos de Baixa Atividade Ureásica (Não Colonizados pelo Hp)

O valor de corte, ponto de intercessão entre as curvas de densidade de probabilidade ajustadas às duas populações, é dado pela raiz da equação (4.1):

$$(\sigma_1^2 - \sigma_2^2)x^2 + 2(\mu_1\sigma_2^2 - \mu_2\sigma_1^2)x + [\mu_2^2\sigma_1^2 - \sigma_2^2\mu_1^2 - 2\sigma_1^2\sigma_2^2\ln(\sigma_1/\sigma_2)] = 0 \quad (4.1)$$

onde, μ_1 e σ_1 representam a média e o desvio padrão das populações de resultados de indivíduos de baixa atividade ureásica, e, μ_2 e σ_2 se referem às populações dos resultados dos indivíduos de alta atividade ureásica.

O exame da literatura revelou que a utilização desta metodologia para determinação de valor de corte foi proposto por Berstat et al [35] que a aplicaram em condições experimentais.

4.2 Conjuntos de Resultados Utilizados na Avaliação

Procedeu-se à análise e avaliação de 7 conjuntos de resultados de medidas de atividade ureásica obtidos pela aplicação rotineira do teste em indivíduos representando diferentes populações, a saber:

- I. Prática Clínica: Conjunto de dados correspondentes aos indivíduos submetidos a execução rotineira do teste por indicação médica, no período de 1996-1998. Este conjunto foi composto de pacientes sintomáticos para diagnóstico inicial e pacientes para avaliação após tratamentos, totalizando 1.680 pacientes, cujos resultados do teste estão apresentados na Tabela 1.
- II. Medicados em 91: Novecentos e sessenta pacientes, aos quais aplicou-se tratamentos médicos para erradicação do *Hp* no ano de 1991. Estes pacientes foram acompanhados por um período de dois anos submetendo-se a mais 4 testes respiratórios, após o tratamento. Os resultados estão apresentados na Tabela 2.
- III. Polícia Militar: Soldados da Polícia Militar de Minas Gerais, tanto masculina quanto feminina, sendo todos "assintomáticos", submetidos ao teste no ano de 1990 para fins de pesquisas diversas. Os resultados estão apresentados na Tabela 3.
- IV. Estudantes: Voluntários, entre estudantes de medicina, sendo também todos assintomáticos, no ano de 1990. Testes realizados também para fins de pesquisas. Os resultados estão apresentados na Tabela 4.
- V. Pré-tratados : Amostra aleatória de indivíduos sintomáticos sem qualquer tratamento médico prévio para erradicação do *Hp*, escolhida entre aqueles submetidos ao teste para fins de diagnóstico. Os resultados estão apresentados na Tabela 5.
- VI. Voluntários Pioneiros: Voluntários obtidos entre médicos, estudantes de medicina e enfermeiras, durante os primeiros experimentos para implantação do teste respiratório, no ano de 1988. Os resultados estão apresentados na Tabela 6.

VII. Projeto Baby: Sessenta e seis indivíduos voluntários submetidos ao teste por duas vezes. As quantidades de substrato administrada foram $1 \mu\text{Ci}$ no primeiro teste e $5 \mu\text{Ci}$ no segundo teste realizado uma semana após o primeiro. (experimentos realizados em 1995). Os resultados estão apresentados na Tabela 7.

4.3 Tratamento e Análise Estatística dos Dados

Os sete conjuntos de dados anteriormente descritos foram submetidos aos seguintes tratamentos estatísticos:

I. Prática Clínica

O teste de Ryan-Joiner, FIG. 3 não identificou normalidade da variável atividade ureásica R , resultado do teste. Após a transformação logarítmica de R pôde-se constatar a existência de duas populações no conjunto de dados examinados, FIG. 8. O histograma, FIG. 9, confirma a constatação anterior mediante a explicitação de uma bimodalidade no conjunto de dados. Além disto, este histograma sinaliza a existência de um corte no entorno do valor $R = 1,00$ [%/mmol de CO_2] \times [kg], que se contrapõe ao valor de $0,19$ [%/mmol de CO_2] \times [kg] obtido por ocasião da implantação do teste respiratório[24].

Testes de Ryan-Joiner realizados com os dados das populações separadas pelo corte $R = 1,00$ [%/mmol de CO_2] \times [kg] indicam normalidade das distribuições de indivíduos abaixo de $1,00$ [%/mmol de CO_2] \times [kg] não "colonizados pelo HP ", FIG. 5 e acima de $1,00$ colonizados pelo Hp , FIG. 6.

II. Medicados em 91:

Foram construídos um histograma para a situação anterior ao tratamento médico e quatro outros para o acompanhamento realizado ao longo de dois anos FIGURAS 13 a 17. Estes histogramas confirmam a existência de corte no entorno de $1,00$ [%/mmol de CO_2] \times [kg][88]. Observou-se que o tratamento produziu uma transferência de grande parte da população de alta atividade ureásica ($R > 1,00$) para a população de baixa atividade ureásica ($R < 1,00$). Assumindo o valor $R = 1,00$ [%/mmol de CO_2] \times [kg] como ponto de corte, conclui-se por uma eficiência do tratamento da ordem de 80%, que é significativamente superior à, até então, admitida.

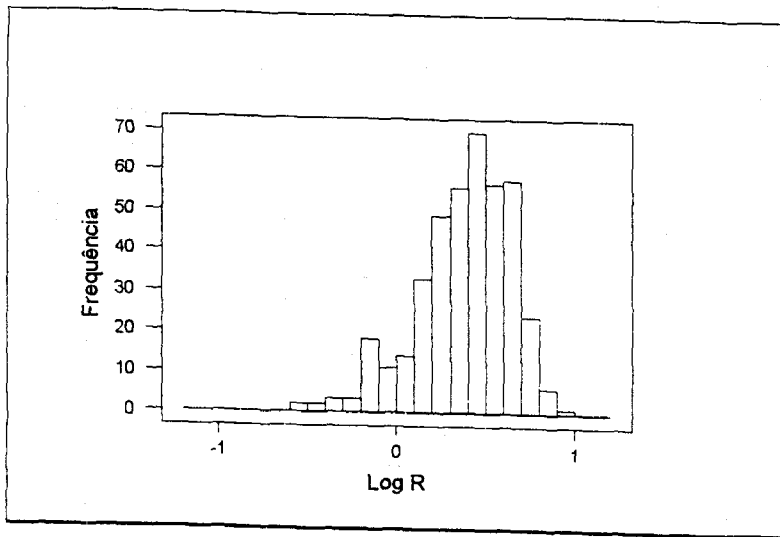


FIGURA 13 – Pré-Tratados/Medicados em 1991.

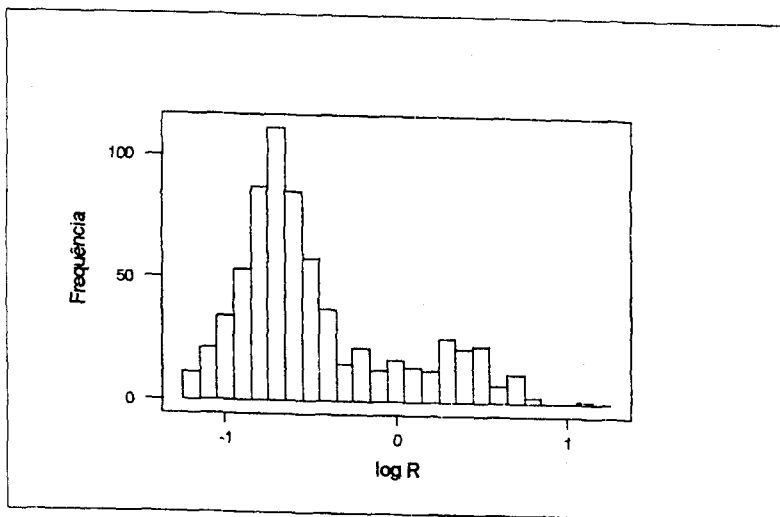


FIGURA 14 -1°. Teste após tratamento/Medicados em 91

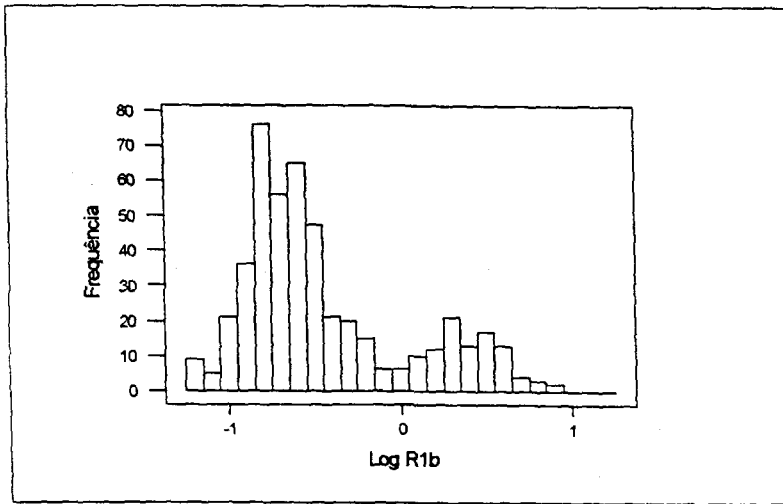


FIGURA 15-2°. Teste após tratamento/Medicados em 91

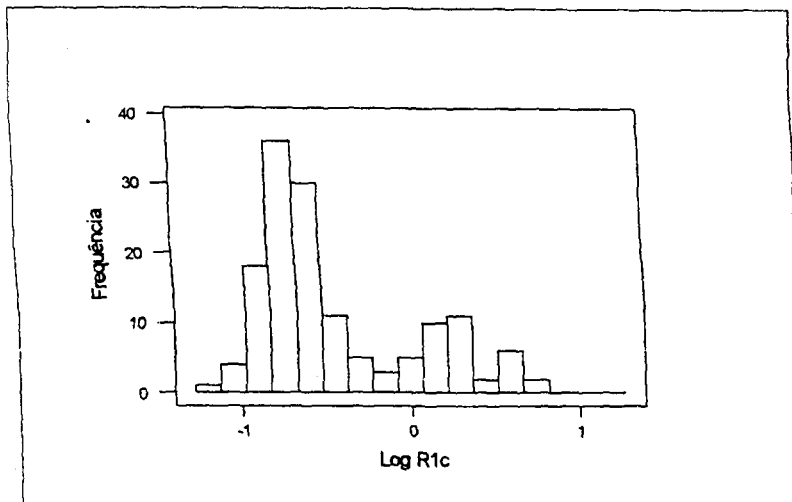


FIGURA 16 - 3°. Teste após tratamento/Medicados em 91

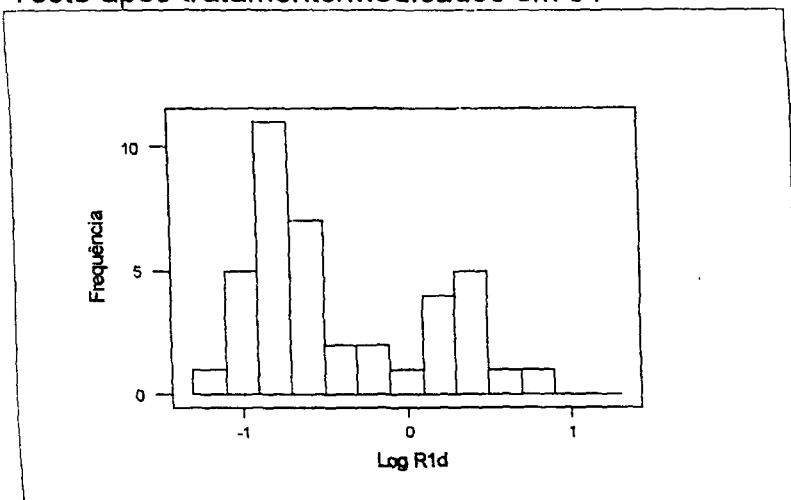


FIGURA 17 - 4°. Teste após tratamento/Medicados em 91

III e IV. Polícia Militar e Estudantes:

Construiu-se os histogramas correspondentes, FIGURAS 18 e 19, que indicaram na direção de uma elevação do ponto R de corte, trata-se de dados de testes realizados em 1990. Embora, com este conjunto de dados não se tenha um valor de corte bem caracterizado, observa-se que houve uma nítida elevação acima do valor R igual a $0,19 \text{ [\% / mmol de CO}_2\text{] x [kg]}$ inicialmente obtido. Por se tratar de indivíduos não submetidos a tratamentos médicos anteriores, os resultados contrariam a suposição de que a elevação do corte encontrado tenha sido decorrente do surgimento de uma população com atividade ureásica intermediária, conseqüente da medicação.

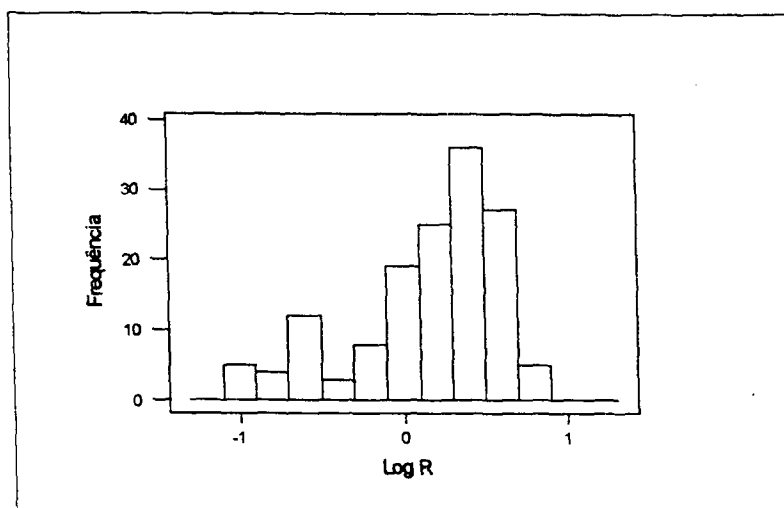


FIGURA 18 – Polícia Militar - 1990

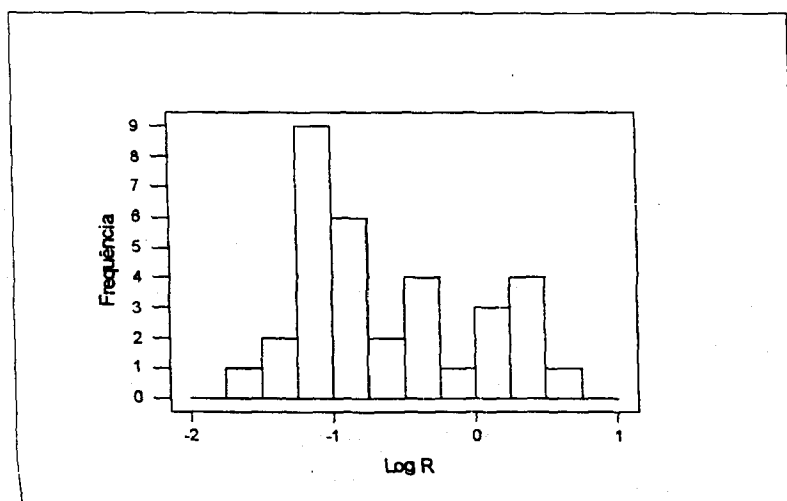


FIGURA 19 - Estudantes de Medicina - 1990

V. Pré-Tratados

Construiu-se o histograma correspondente, FIG. 20, que confirma a existência de um corte no entorno de $R = 1,00$ [%/mmol de CO_2][kg] e contrapõe-se mais uma vez ao argumento de existência de uma população de atividade ureásica intermediária, consequência do tratamento médico, que teria provocado uma aparente elevação do corte. Estes indivíduos são todos sintomáticos.

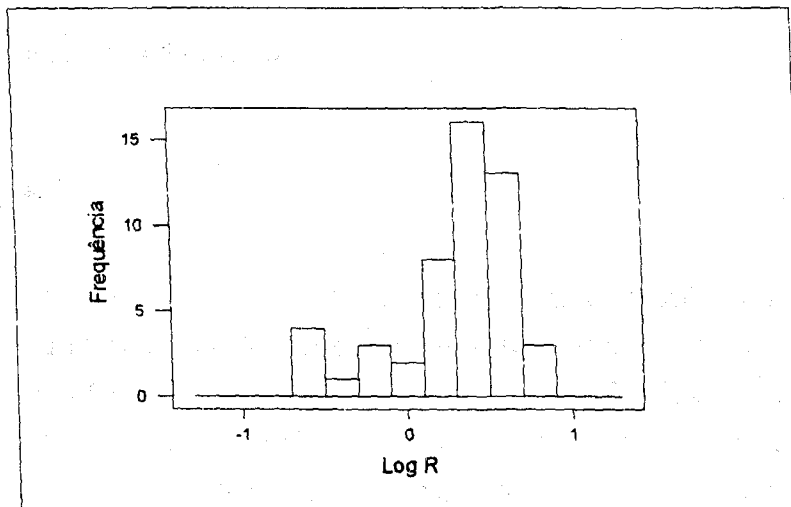


FIGURA 20 – Pré-Tratados

VI. Voluntários Pioneiros:

Construiu-se um histograma com os dados correspondentes aos resultados dos testes realizados em 1988 classificados por meio de biópsia endoscópica, seguida de exames de cultura como indivíduos colonizados ou não colonizados, aos quais Fernandes aplicou o método de regressão linear logística e obteve, para ponto de corte, o valor $R = 0,19$ [%/mmol de CO_2][kg]. A partir do histograma destes dados, FIG. 21, verifica-se o ponto de corte no entorno de $R = 0,19$, que demonstra a concordância entre os dois métodos, quando aplicados ao mesmo conjunto de dados.

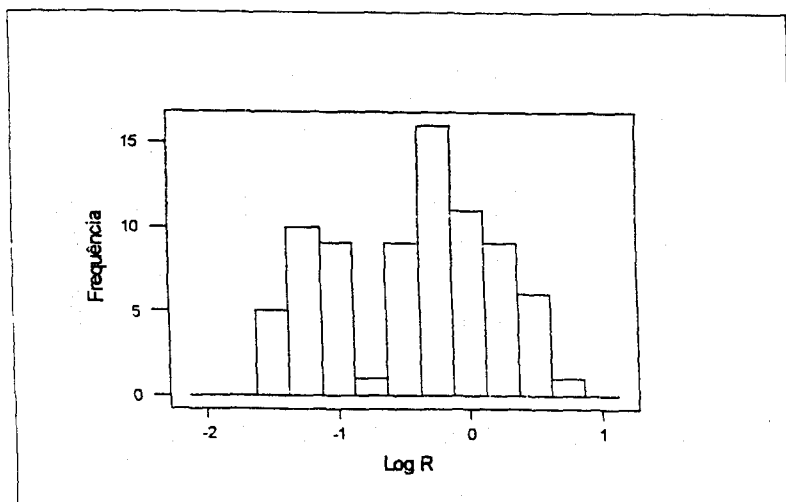


FIGURA 21 – Voluntários Pioneiros

VII. Projeto Baby:

Construiu-se dois histogramas correspondentes aos resultados obtidos no teste respiratório com quantidades de substrato de atividades 1 e 5 μCi . O histograma dos resultados com 5 μCi , FIG. 22, ratifica o corte em 1,00 [%/mmol de CO_2]x[Kg]. O histograma correspondente a 1 μCi , FIG. 23, não apresenta uma resolução adequada à definição de um corte com base em uma classe de baixa frequência ou com um intervalo nos resultados da variável R. Neste caso, assumindo os resultados de teste com 5 μCi , como padrão ouro, consideração válida dado à alta sensibilidade e especificidade, conforme se comprovará na seção 4.4, classificou-se os indivíduos como colonizados e não colonizados pelo *Hp*. Tal classificação permitiu a aplicação do método da regressão logística para determinação do corte com 1 μCi . O valor do corte então encontrado foi de 0,64 [%/mmol de CO_2]x[kg]. Com este valor de corte obtém-se para especificidade $e = 97\%$ e para sensibilidade $s = 74\%$. A baixa resolução do teste com 1 μCi indicada pela análise de histograma da FIG. 23 e a conseqüente baixa sensibilidade indicam que a redução da atividade do substrato ainda não deve ser adotada.

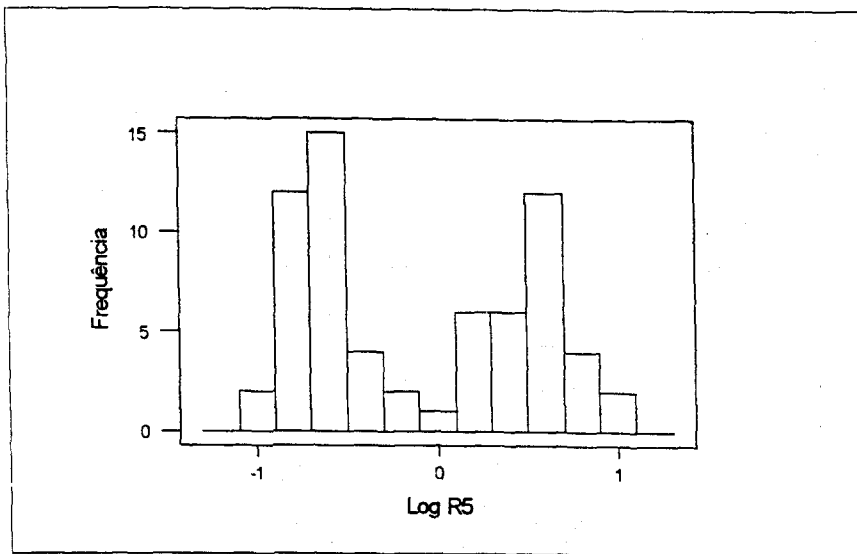


FIGURA 22 – Projeto Baby – Atividade do substrato 5 μ Ci

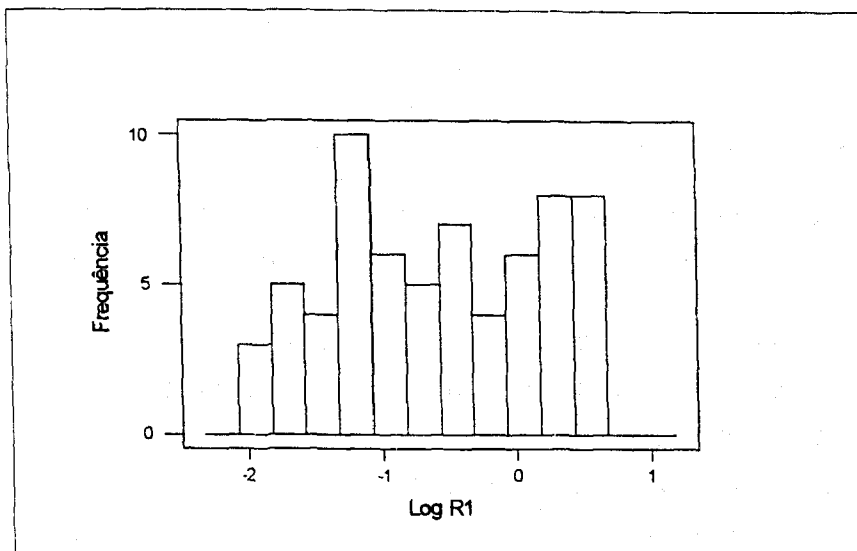


FIGURA 23 - Projeto Baby – Atividade do substrato 1 μ Ci

4.4 Experimentos de Validação da Metodologia de Determinação do Valor de Corte.

Não obstante as fortes evidências em favor do corte igual a 1,00 anteriormente analisadas procurou-se utilizar procedimentos adicionais que também confirmassem este valor. Neste sentido, planejou-se um experimento incluindo teste respiratório e realização de biópsia seguida de exames de urease e histológico. Os resultados obtidos nos testes e exames estão apresentados na Tabela 8.

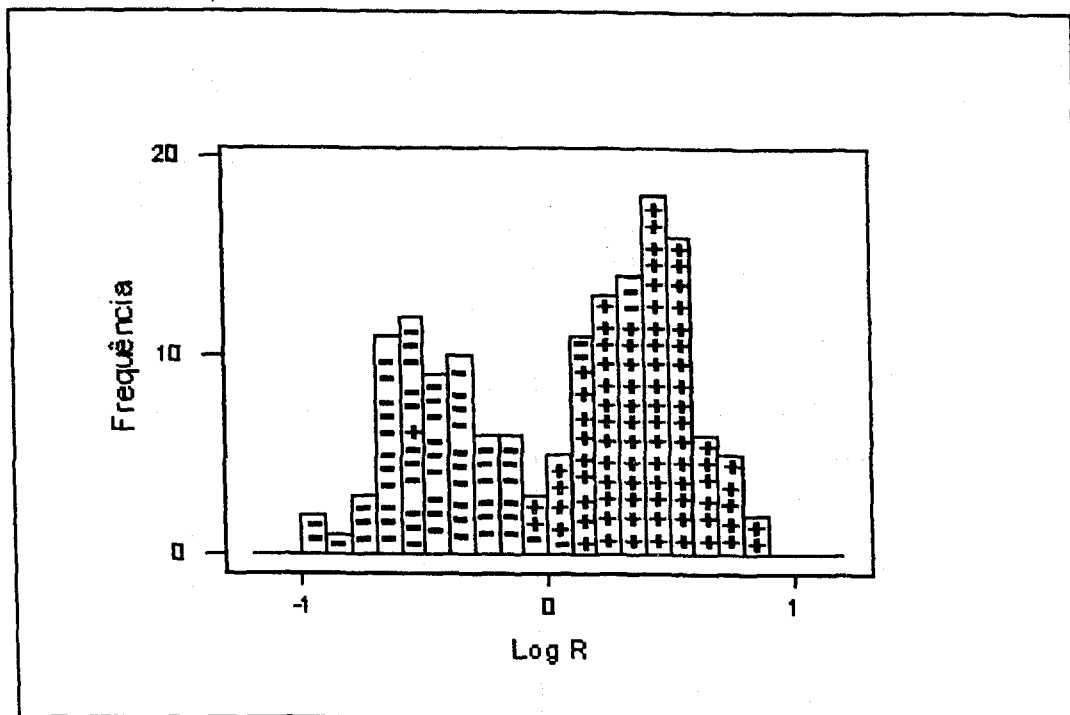


FIGURA 24 –Distribuição dos Resultados do Teste Respiratório no Experimento de Validação com Indicação dos Resultados de Exame de Urease.

Para uma primeira avaliação dos resultados construiu-se o histograma da FIG. 24 do qual se depreende que o corte 1,00, aqui defendido para o teste respiratório, representou uma fronteira que separou, de modo nítido, os indivíduos colonizados dos não colonizados, conforme classificados pelo teste de urease, utilizado neste contexto como referência, isto é, aceito como teste padrão ouro. Como mostra a FIGURA, apenas 5 falsos-positivos e 3 falsos-negativos foram observados em um conjunto de 153 indivíduos. Convém ainda enfatizar que a concordância entre os resultados obtidos pelos dois testes, urease e respiratório, é ainda maior após um tratamento estatístico das eventuais anomalias detectadas nos dados, inicialmente via gráfico de controle e posteriormente corroboradas pela análise dos histogramas correspondentes, como por exemplo, os histogramas apresentados na FIG. 25. Assim, foram desconsiderados os resultados obtidos em datas nas quais o gráfico indicou um processo fora de controle. Um segundo tipo de análise consistiu na utilização de uma combinação de resultados obtidos pelos testes de urease e histológico. Tal combinação foi aqui utilizada como equivalente a um teste padrão ouro. Foram classificados como "colonizados" apenas os indivíduos que apresentaram resultados positivos em ambos os testes e "não colonizados" os que apresentaram resultados

negativos em ambos. Neste caso, a concordância em torno do valor 1,00 foi ainda mais nítida.

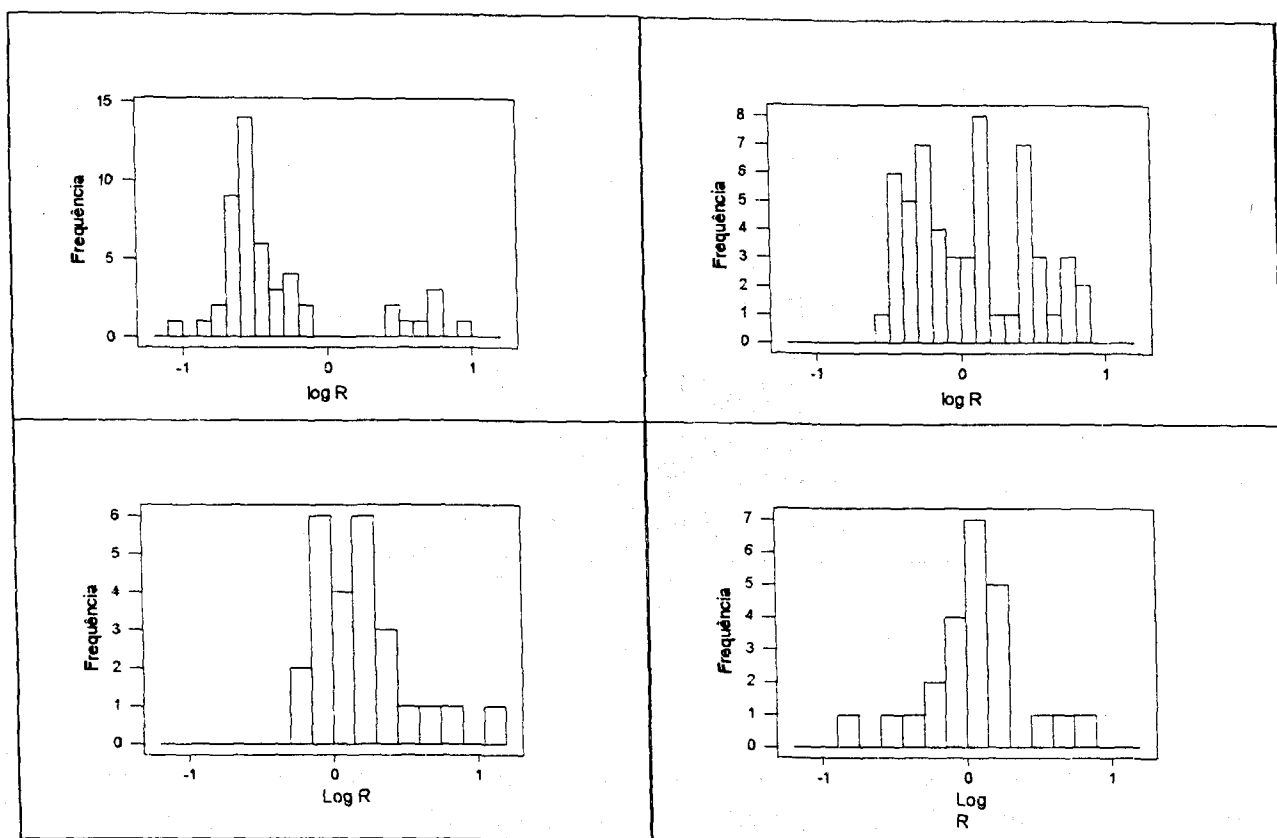


FIGURA 25 – Anomalias das Distribuições de Resultados Obtidos com o Processo Fora de Controle

Cumpra finalmente destacar que os dados finais utilizados para a determinação do valor de corte foram aqueles que não continham mais "outliers" definidos pelas duas análises anteriores. Em outros termos, foram eliminados deste conjunto final aqueles resultados para os quais não havia concordância entre os exames de urease e histológico bem como aqueles obtidos em datas nas quais as médias amostrais dos indivíduos negativo não se situavam dentro da faixa do controle para o teste respiratório, conforme apresentado nas FIGURAS 27 e 28.

A FIG. 26 apresenta um histograma relativo aos dados finais no qual estão indicados os resultados concordantes nos exames de urease e histológico. O cruzamento das curvas normais ajustadas aos resultados negativos e positivos, obtido pela equação 4.1, igual a 0,98 tomado como valor de corte, implicou em 3 falsos-positivos e dois falsos-negativos que se traduz em uma "especificidade" de 94% e sensibilidade

de 100%. Ressalta-se ainda que o ponto de corte obtido pela regressão logística (1,06) anexo 1, confirma o resultado 0,98 obtido pelo cruzamento das normais ajustadas.

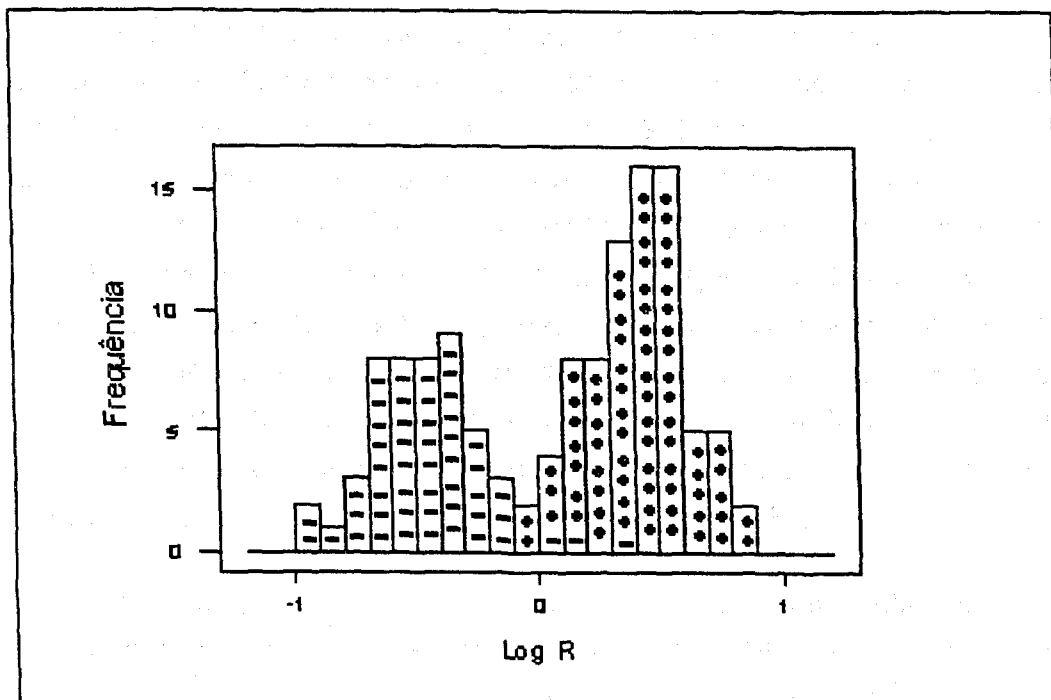


FIGURA 26 – Distribuição dos Resultados do Teste Respiratório no Experimento de Validação Após Tratamentos Estatístico com Indicação de Resultados Concordantes Positivos e Negativos em Exames Histológicos e de Urease.

4.5 Monitoramento da Estabilidade do Processo

Cumprindo finalmente destacar um tratamento adicional dado aos resultados obtidos com o objetivo de assegurar-se a extração da "norma do processo", ou seja, a extração dos parâmetros que caracterizam o processo [36]. Tal tratamento adicional se mostrou necessário por duas razões, a saber: em primeiro lugar a constatada elevação do valor de corte não foi anteriormente percebida pela falta de um acompanhamento sistemático das condições de execução do teste. Em segundo lugar, a observação

dos histogramas dos resultados semanais evidenciou perturbações no processo que geraram oscilações explícitas no valor de corte.

Em função das razões anteriormente apresentadas, buscou-se estabelecer um teste ou uma metodologia que permitisse um acompanhamento sistemático do processo de execução do teste. Admitiu-se que a média de resultados de indivíduos não colonizados pelo *HP* seria um parâmetro de fácil estimação capaz de retratar a qualidade do processo de execução do teste respiratório. O acompanhamento da estabilidade do processo foi efetuado mediante a utilização do gráfico de controle da média amostral dos resultados negativos do teste respiratório tomada como estimador do parâmetro. Efetuou-se também, o acompanhamento pela média amostral do desvio-padrão para monitoramento da variabilidade. Utilizou-se o desvio-padrão médio \bar{S} para estimativa do desvio-padrão σ e efetuou-se o controle da variabilidade pela média amostral do desvio-padrão, dado que o controle foi planejado e executado para amostra de tamanho n maior que 10, conforme Werkema [37].

Para a extração da "norma do processo" utilizou-se dados referentes aos testes realizados no período de janeiro de 1996 a janeiro de 1998. Os limites dos gráficos de controle com estes dados foram obtidos pela expressões [36 a 38]:

Para a média

$$\text{Limite Superior de Controle} \quad \text{LSC} = \bar{x} + A_3 \bar{S} \quad (4.2)$$

$$\text{Linha Média} \quad \text{LM} = \bar{x} \quad (4.3)$$

$$\text{Limite Inferior de Controle} \quad \text{LIC} = \bar{x} - A_3 \bar{S} \quad (4.4)$$

Para o desvio-padrão

$$\text{Limite Superior do Controle} \quad \text{LSC} = B_4 \bar{S} \quad (4.5)$$

$$\text{Limite Médio} \quad \text{LM} = \bar{S} \quad (4.6)$$

$$\text{Limite Inferior de Controle} \quad \text{LIC} = B_3 \bar{S} \quad (4.7)$$

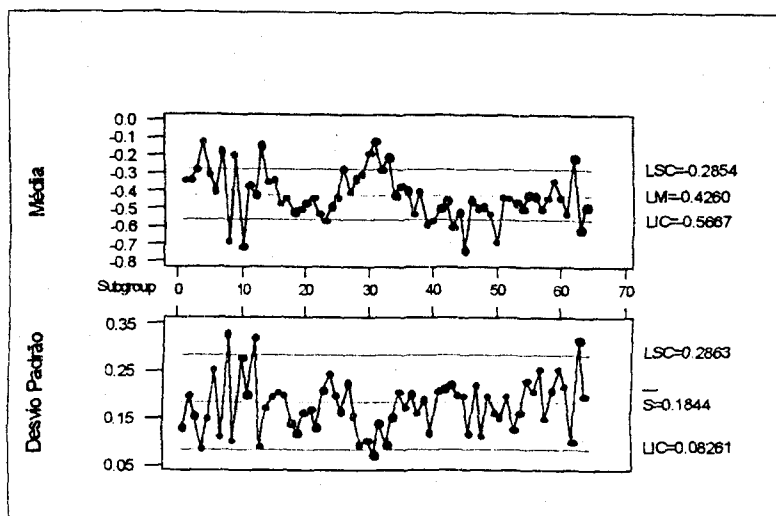


FIGURA 27 – Gráfico de Controle da Execução do Teste Respiratório em Rotina.

A FIG. 27 mostra que existem pontos fora dos limites de controle o que não permite considerar ainda os valores da média e da amplitude como "norma do processo". Após a eliminação de tais pontos e o novo cálculo dos limites de controle obteve-se a FIG. 28 da qual foi, então, possível extrair-se a "norma do processo".

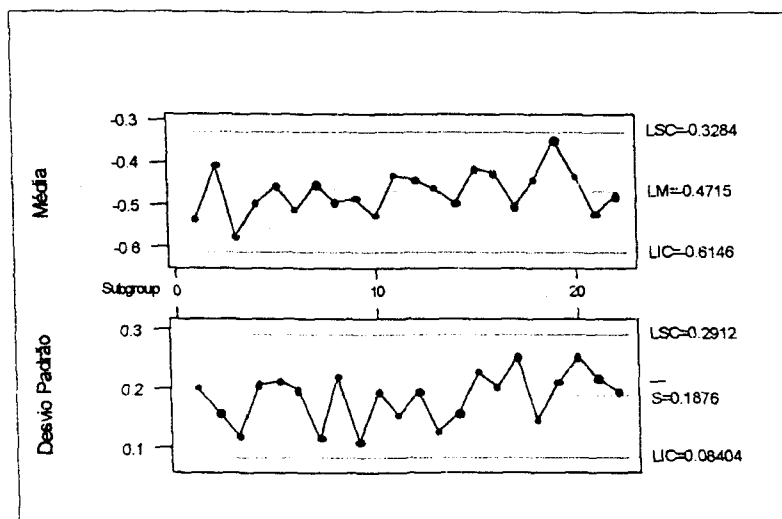


FIGURA 28 – Gráfico de Controle da Execução do Teste Respiratório em Rotina para um Período com Processo sob Controle

4.6 Análise Adicional

Adicionalmente às análises anteriormente apresentadas, aplicou-se a técnica da Análise da Variância (ANOVA) aos dados do conjunto "Medicados em 91", excluídos

os pacientes com atividade ureásica superior a 1,00[%/mmol de CO₂] \times [kg], isto é, considerando apenas os indivíduos com resultados negativos após o tratamento médico. A ANOVA mostrou uma significativa influência do fator "INDIVÍDUO" e uma situação inversa para o fator "TEMPO DE REPETIÇÃO".

A não influência do tempo decorrido entre o tratamento e as repetições do teste, pode ser entendida como uma confirmação da reprodutibilidade do teste para indivíduos negativos. A reprodutibilidade do teste respiratório foi experimentalmente comprovada na época de sua implantação [24].

A influência do fator "INDIVÍDUO" indica que, entre as pessoas não colonizadas pelo *Helicobacter pylori* há uma variação na atividade ureásica das pessoas. Na bibliografia consultada não foram apresentadas referências a este fato, que pode estar em literatura médica específica.

5. CONCLUSÕES E SUGESTÕES

5.1 Conclusões

No presente estudo realizou-se uma abordagem do estado da arte, do desenvolvimento e da aplicação do radiodiagnóstico. Em seguida, e à guisa de contribuição para o desenvolvimento do radiodiagnóstico, o estudo propôs e validou uma metodologia para a determinação do ponto de corte. Com esta metodologia simples e independente de testes padrão ouro, foi possível realizar a avaliação do radiodiagnóstico na sua aplicação rotineira, constatando ter ocorrido uma significativa alteração no valor de corte e explicitando a necessidade de monitoramento do processo. Finalmente, o estudo apresentou um método simples e prático para o monitoramento sugerido.

Com a adoção do novo valor de corte em 1997 e introduzido o monitoramento do processo, o teste, mesmo em rotina, passou a apresentar um desempenho em nível similar aos melhores realizados sob as melhores e bem controladas condições experimentais. Constatou-se, também, com os dados referentes ao conjunto "Medicados em 1991", que com o novo valor de corte, obtém-se um alto índice de cura da ordem de 80% com as terapias aplicadas. Esta conclusão não poderia ser obtida com o valor de corte adotado na época daquele experimento.

Cumprir observar que o controle, decorrente do monitoramento, conduz a uma redução da frequência de resultados na fronteira entre negativos e positivos, isto é, na vizinhança do valor de corte. Por via de consequência, ocorre uma redução de falsos diagnósticos, isto é de falsos positivos ou de falsos negativos.

A título de sugestão propõe-se um reexame dos estudos realizados antes da adoção do novo valor de corte como é o caso dos estudos realizados com o conjunto de dados denominado "Medicados em 1991".

Propõe-se também um empenho constante no monitoramento do processo e na identificação das causas de variabilidade dos resultados do teste respiratório. Como se sabe, uma gama muito grande de fatores atua em um processo. Dentre estes muitos podem ser classificados como triviais, aqueles que geram pequenas variações, outros poucos são vitais, isto é, um conjunto menor de fatores que causam variações

significativas nos resultados. Assim, com base na experiência adquirida na realização deste estudo apresenta-se na seção 5.2 um conjunto de fatores potencialmente causadores de variabilidade e de instabilidade nos resultados do teste, os quais devem ser objeto da atenção especial sugerida para que se obtenha um teste respiratório sempre sob controle e com menor variabilidade de modo a elevar ainda mais seu poder discriminatório ou reduzir a quantidade de uréia marcada a ser administrada aos indivíduos ou pacientes.

Como conclusão final do estudo, pode-se afirmar que, embora a literatura apresente o Teste Respiratório como de execução simples, reproduzível e com os mais elevados indicadores de qualidade, conforme afirma o American College of Gastroenterology: "um teste muito robusto em que quase todas as variantes na execução conduzem a sensibilidades e especificidades acima de 80% [25], a sua aplicação em rotina requer um monitoramento permanente para manter sua elevada qualidade, por exemplo, pela adoção da metodologia do Controle Estatístico de Processo, conforme apresentado em no item 4.4.

5.2 Fatores Potencialmente Causadores de Variabilidade e de Instabilidade nos Resultados do Teste

Uma gama bastante grande de fatores normalmente causam variabilidade nos resultados do teste respiratório. Na realidade, os resultados obtidos são influenciados tanto pelos procedimentos ambulatoriais de coleta de amostras quanto pelos procedimentos de medidas das atividades do ^{14}C nas amostras obtidas. Neste sentido, embora o teste em avaliação seja conduzido com rigorosos cuidados técnicos, apresenta-se aqui um conjunto de observações e recomendações que, após reflexões e experimentos, podem indicar alterações em procedimentos ou cuidados adicionais a serem tomados objetivando assegurar a estabilidade do processo e a redução da dispersão dos resultados do teste. Busca-se, assim, garantir uma redução de variabilidade dos resultados, tanto para o universo dos indivíduos colonizados como para o dos não colonizados, especialmente destes últimos. Cumpre ressaltar que resultados mais homogêneos significam a possibilidade de reduzir ainda mais a

atividade da uréia marcada com ^{14}C administrada aos pacientes, embora mantendo o mesmo poder discriminatório. A redução da atividade do substrato implica em redução das já bastante reduzidas doses de radiação tomadas pelos pacientes. Esta redução corresponde a uma busca do atendimento do chamado critério *alara* (as low as reasonable), uma importante recomendação da ICRP (International Commission on Radiation Protection), mantendo o mesmo poder discriminatório.

O conjunto de observações e recomendações é o seguinte:

I. Em relação aos procedimentos ambulatoriais de coleta de amostras:

- Quantidade de ^{14}C -uréia (quantidade de substrato) – A dosagem, atualmente obtida com pipeta manual de baixa precisão, deverá ser realizada com pipeta eletrônica de precisão.
- Perdas de material hiamina durante a coleta da amostra de CO_2 – A sopragem muito forte por alguns indivíduos provoca a formação de gotículas que saem de recipiente de amostragem, significando perdas além de gerarem eventuais contaminações dos pisos, mesas e bancadas da sala de amostragem e quantidades, geralmente gotas, que ficam nos canudos de sopragem podem representar perdas significativas face ao pequeno volume de solução de hiamina utilizado. Recomenda-se melhor orientação e acompanhamento.
- Reduzir perdas da dose de uréia marcada a ser ingerida, que ocorre com alguns indivíduos mais idosos ou com dificuldades motora, inclusive contaminando o ambiente e as roupas.
- Controlar e utilizar procedimento especial para reduzir as variações no processo de preparo da solução de $2,5 \mu\text{Ci/ml}$ que é utilizada para obtenção da dose de $5 \mu\text{Ci}$ a ser ingerida por cada indivíduo.
- Avaliar periodicamente a capacidade da hiamina em absorver CO_2 .

TABELA 1 - RESULTADOS DA APLICAÇÃO ROTINEIRA DOS TESTES RESPIRATÓRIOS - CONJUNTO "PRÁTICA CLÍNICA"

Condições de Teste: Conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml
 Volume de hiamina: 2 ml Tempo de contagem: 10 min.

Indivíduo	Resposta
1	0.210
2	0.315
3	0.213
4	0.294
5	0.323
6	0.341
7	3.779
8	0.198
9	0.335
10	3.612
11	0.400
12	0.154
13	0.199
14	0.249
15	0.280
16	0.355
17	0.562
18	0.250
19	0.260
20	0.259
21	3.123
22	0.395
23	0.628
24	0.221
25	0.161
26	3.001
27	0.473
28	0.462
29	5.218
30	11.146
31	0.393
32	0.464
33	0.704
34	0.340
35	4.072
36	0.216
37	0.517
38	1.691
39	2.567
40	0.580
41	1.502

Indivíduo	Resposta
42	1.676
43	5.269
44	4.887
45	0.266
46	0.453
47	0.469
48	1.496
49	0.233
50	0.154
51	0.230
52	0.411
53	2.909
54	0.747
55	0.336
56	0.265
57	3.716
58	0.375
59	0.164
60	0.567
61	0.758
62	0.292
63	0.488
64	0.646
65	1.710
66	0.160
67	1.173
68	0.697
69	2.161
70	2.828
71	0.416
72	0.557
73	0.221
74	0.120
75	2.314
76	0.238
77	0.403
78	2.092
79	0.356
80	3.573
81	1.401
82	0.238

Indivíduo	Resposta
83	0.456
84	0.372
85	0.633
86	0.324
87	3.356
88	1.875
89	3.144
90	3.392
91	0.503
92	0.534
93	0.400
94	0.559
95	4.008
96	2.018
97	3.533
98	0.553
99	0.344
100	0.097
101	0.360
102	0.270
103	0.549
104	3.197
105	0.212
106	0.421
107	0.164
108	0.322
109	0.155
110	2.714
111	1.676
112	0.282
113	2.383
114	4.530
115	0.197
116	3.820
117	6.685
118	4.103
119	2.622
120	0.986
121	2.209
122	0.117
123	1.267

Continuação da Tabela 1

Indivíduo	Resposta
124	3.748
125	4.175
126	0.213
127	0.381
128	0.116
129	4.123
130	0.252
131	0.218
132	0.387
133	0.426
134	0.200
135	6.229
136	0.685
137	0.354
138	0.220
139	1.696
140	8.386
141	0.266
142	0.414
143	0.180
144	0.239
145	3.390
146	0.205
147	0.159
148	0.176
149	0.622
150	0.257
151	0.308
152	0.510
153	1.826
154	0.303
155	1.133
156	0.230
157	0.192
158	0.426
159	0.321
160	3.134
161	0.205
162	2.181
163	0.337

Indivíduo	Resposta
164	0.242
165	0.253
166	3.186
167	0.174
168	1.018
169	0.374
170	0.376
171	0.226
172	1.264
173	1.883
174	1.701
175	0.175
176	3.113
177	0.290
178	0.186
179	0.316
180	0.322
181	0.400
182	0.257
183	0.291
184	2.241
185	0.358
186	2.038
187	1.307
188	2.237
189	0.443
190	0.555
191	0.248
192	0.161
193	1.271
194	0.372
195	0.181
196	4.790
197	0.560
198	0.301
199	2.106
200	0.247
201	2.667
202	0.474
203	0.128

Indivíduo	Resposta
204	0.604
205	0.228
206	1.120
207	0.250
208	0.408
209	0.313
210	2.399
211	0.171
212	0.284
213	2.566
214	0.391
215	0.234
216	1.135
217	3.790
218	3.221
219	2.740
220	0.198
221	0.268
222	0.161
223	0.219
224	2.517
225	0.395
226	0.559
227	1.465
228	3.388
229	0.306
230	1.421
231	0.391
232	0.343
233	0.679
234	0.313
235	2.292
236	0.411
237	4.008
238	3.406
239	0.609
240	5.735
241	0.458
-	-
-	-

TABELA 2 - MEDICADOS EM 91

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5µCi

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml Tempo de contagem: 10 min.

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
1	5.030	0.2140	0.195	*	*
2	*	0.1300	*	*	*
3	*	0.3000	0.217	*	*
4	4.107	0.4120	*	*	*
5	*	0.3310	*	*	*
6	4.135	0.9410	*	*	*
7	2.644	0.2190	0.134	*	*
8	4.472	0.1450	*	*	*
9	*	0.1980	*	*	*
10	2.558	0.1780	*	*	*
11	3.018	0.2170	*	*	*
12	2.953	0.1740	0.247	*	*
13	*	0.0820	*	*	*
14	3.272	0.1970	0.185	*	*
15	3.994	0.1390	*	*	*
16	2.124	0.2170	*	*	*
17	1.731	0.0630	*	*	*
18	*	0.1530	*	*	*
19	1.818	0.0850	*	*	*
20	4.873	0.1410	0.152	*	*
21	2.038	0.1340	*	*	*
22	3.411	0.1000	*	*	*
23	2.934	0.1620	0.056	*	*
24	2.594	0.1280	*	*	*
25	*	0.2840	0.146	*	*
26	*	0.0950	0.187	*	*
27	3.348	0.2170	0.405	0.190	*
28	1.550	0.1450	0.277	*	*
29	*	0.1440	0.117	*	*
30	1.596	0.0580	*	*	*
31	*	5.0070	*	*	*
32	2.241	2.7610	*	*	*
33	*	0.1670	*	*	*
34	4.396	0.3000	*	*	*
35	*	0.0740	*	*	*
36	2.695	0.1970	*	*	*
37	*	1.9570	*	*	*
38	5.109	0.0600	0.055	*	*
39	*	0.2780	*	*	*
40	*	0.0610	*	*	*
41	4.647	0.4850	0.276	0.189	0.428
42	3.749	0.2556	0.180	0.220	*
43	1.948	1.0000	*	*	*
44	3.323	0.1910	0.145	*	*
45	*	0.2120	0.160	*	*
46	3.639	0.2370	0.245	*	*
47	4.230	4.5800	*	*	*
48	1.682	0.3720	0.142	0.111	0.154
49	*	*	0.152	*	*
50	2.405	0.1940	*	*	*
51	2.964	0.1330	0.200	*	*
52	0.956	0.1950	0.189	0.149	1.650
53	4.134	0.1670	0.107	0.300	*
54	*	0.1890	0.406	*	*
55	2.426	0.6010	0.332	0.217	*
56	*	0.1600	*	*	*
57	*	0.0930	0.185	*	*
58	*	*	*	*	*
59	2.256	0.1860	0.159	*	*
60	1.318	0.1920	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
61	*	*	0.050	*	*
62	2.462	0.2250	*	*	*
63	*	*	1.234	*	*
64	2.279	0.1910	0.357	0.122	0.226
65	2.515	0.1030	0.176	*	*
66	2.339	0.8620	*	*	*
67	3.156	0.2200	0.066	*	*
68	1.834	2.9640	*	*	*
69	*	0.1220	*	*	*
70	0.736	0.3000	*	*	*
71	*	0.0750	*	*	*
72	*	0.1790	0.149	*	*
73	2.116	0.1460	0.294	*	*
74	2.690	0.2100	*	*	*
75	1.667	0.1190	0.210	*	*
76	1.664	0.1460	0.140	0.181	*
77	4.656	0.0970	0.161	*	*
78	*	0.0840	0.158	*	*
79	4.505	0.2250	0.264	0.189	*
80	4.429	2.0410	*	*	*
81	1.620	0.2340	0.316	*	*
82	1.528	0.1500	0.112	*	*
83	2.231	*	*	*	*
84	*	*	*	*	*
85	*	2.8500	*	*	*
86	2.799	0.1710	0.259	0.219	*
87	1.626	1.0580	*	*	*
88	4.053	0.1790	0.391	*	*
89	*	0.1150	0.121	0.130	*
90	*	0.2500	0.272	*	*
91	*	0.1880	0.275	0.254	*
92	3.069	*	0.048	0.093	*
93	4.171	0.2740	0.251	*	*
94	*	0.6190	*	*	*
95	*	0.1420	0.327	0.690	*
96	*	0.1870	*	*	*
97	*	*	1.310	1.143	*
98	1.960	*	*	*	*
99	0.484	0.1020	0.127	0.496	*
100	*	*	*	*	*
101	*	*	*	*	*
102	*	0.2220	*	*	*
103	6.139	0.1150	0.351	*	*
104	*	0.1200	0.377	*	*
105	*	*	*	0.093	*
106	*	*	2.611	*	*
107	*	0.1880	0.165	*	*
108	*	0.1250	0.144	*	*
109	*	5.0280	3.157	*	*
110	*	*	*	*	*
111	*	6.1810	*	*	*
112	0.511	0.2710	*	*	*
113	1.799	2.4220	*	*	*
114	*	0.1200	0.044	0.181	*
115	3.944	*	2.283	*	*
116	4.085	1.30	*	*	*
117	*	0.1380	0.171	0.300	*
118	*	0.1390	0.294	*	*
119	*	0.8150	*	*	*
120	*	0.4360	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
121	*	0.1680	0.151	*	*
122	*	0.0640	*	*	*
123	*	*	0.185	1.407	*
124	*	1.8920	*	*	*
125	*	*	0.210	*	*
126	*	*	*	*	*
127	2.530	*	*	*	*
128	*	*	0.600	*	*
129	*	*	2.042	*	*
130	2.424	0.1310	0.464	0.186	2.990
131	*	0.6400	0.066	*	*
132	*	0.1720	*	*	*
133	*	0.8800	0.272	*	*
134	*	0.0200	0.199	*	*
135	*	*	1.603	*	*
136	*	0.1940	0.212	*	*
137	*	0.1940	0.344	*	*
138	*	0.0200	1.617	*	*
139	*	0.0870	2.400	*	*
140	*	1.2840	2.530	*	*
141	0.872	0.1570	0.170	*	*
142	0.846	0.1530	0.132	*	*
143	*	0.2310	1.099	*	*
144	*	0.2070	4.238	*	*
145	0.475	4.8090	*	*	*
146	*	*	3.026	*	*
147	*	*	1.603	*	*
148	*	*	*	0.310	*
149	*	*	*	*	*
150	1.910	*	*	*	*
151	3.224	*	0.230	*	*
152	3.418	0.6220	*	*	*
153	*	*	0.125	*	*
154	*	0.1730	*	*	*
155	*	0.7300	*	*	*
156	*	0.4410	0.237	*	*
157	*	*	*	*	*
158	*	*	0.163	*	*
159	*	*	2.633	*	*
160	*	2.6640	*	*	*
161	*	0.2460	0.263	0.150	*
162	*	*	0.178	0.248	*
163	0.887	*	*	1.863	*
164	3.364	1.1110	*	*	*
165	*	*	0.077	*	*
166	*	2.5930	*	*	*
167	*	*	0.144	*	*
168	*	*	*	*	*
169	*	2.8840	*	*	*
170	*	*	0.963	*	*
171	1.112	*	*	*	*
172	*	*	2.115	*	*
173	*	*	*	0.117	0.278
174	*	0.1520	0.298	*	*
175	*	0.2390	0.173	0.254	*
176	*	*	*	*	1.914
177	*	2.5030	*	*	*
178	*	*	*	*	*
179	*	*	*	*	*
180	*	*	0.180	*	*
181	*	0.0500	0.084	*	*
182	1.685	0.1830	*	0.112	*
183	*	0.2530	0.209	*	*
184	*	0.1080	0.336	*	*
185	2.243	0.0790	0.134	*	*
186	*	1.6630	*	*	*
187	*	2.0420	*	*	*
188	4.140	*	0.283	*	*
189	3.633	0.1970	0.152	*	*
190	7.810	5.1320	*	*	*
191	*	3.0370	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
192	*	*	*	*	*
193	1.853	*	0.101	*	*
194	*	*	0.060	*	*
195	1.624	*	*	0.088	*
196	6.811	*	*	*	*
197	*	*	*	*	*
198	*	*	0.070	0.042	*
199	2.303	*	*	*	*
200	1.631	1.1630	*	*	*
201	*	0.1100	0.128	*	*
202	*	0.0540	0.070	*	*
203	1.394	*	*	*	*
204	*	0.3550	0.229	*	*
205	*	0.4630	0.232	0.106	*
206	*	*	*	*	*
207	*	*	0.148	*	*
208	*	0.0950	0.116	1.619	*
209	*	0.2810	*	0.178	*
210	4.590	*	1.845	*	*
211	*	0.6490	0.221	*	*
212	1.933	0.1700	0.033	*	*
213	*	0.0760	0.246	*	*
214	*	0.1590	*	*	*
215	*	*	1.221	*	*
216	*	0.1450	*	0.131	*
217	0.739	0.1730	*	0.410	*
218	*	0.2790	*	*	*
219	*	1.3460	3.299	*	*
220	*	*	*	*	*
221	*	0.2400	0.236	*	*
222	*	0.1210	0.097	*	*
223	*	0.2850	*	*	*
224	*	*	3.880	*	*
225	*	*	*	1.789	*
226	2.463	*	*	*	*
227	2.352	2.8360	*	*	*
228	4.602	0.2380	4.374	*	*
229	*	*	*	*	*
230	*	0.3000	0.161	*	*
231	2.018	*	0.338	0.326	0.200
232	3.388	0.2020	0.174	*	*
233	*	0.1860	0.196	*	*
234	5.183	*	0.042	*	*
235	*	*	3.114	*	*
236	*	*	0.331	*	*
237	*	*	0.191	*	*
238	*	0.4110	0.099	*	*
239	7.978	2.4300	*	*	*
240	*	0.2480	0.188	*	*
241	*	*	*	*	*
242	1.486	*	*	1.415	*
243	3.550	3.2630	*	*	*
244	*	0.2030	*	*	*
245	*	*	1.980	*	*
246	*	0.3110	0.125	*	*
247	*	*	*	*	*
248	*	0.3500	3.337	*	*
249	1.140	0.2890	*	*	*
250	*	2.9900	*	*	*
251	*	*	0.252	*	*
252	1.532	*	*	*	*
253	2.396	*	*	*	*
254	*	*	*	*	*
255	*	*	*	*	*
256	1.629	0.2400	*	1.691	*
257	1.381	0.2840	*	*	*
258	*	0.2220	0.183	0.127	*
259	2.191	0.3330	*	*	*
260	2.028	0.2150	0.357	0.181	*
261	*	0.2480	0.205	*	*
262	*	0.1360	*	2.091	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
263	*	0.5240	0.575	0.386	*
264	*	0.3510	*	*	*
265	*	*	*	*	*
266	*	0.0890	2.962	*	*
267	*	0.0500	*	*	*
268	3.276	1.1180	0.250	*	*
269	4.986	1.2090	0.641	*	*
270	2.401	*	*	*	*
271	4.277	0.2820	0.300	*	*
272	1.326	*	*	*	*
273	2.690	0.3360	0.311	0.248	*
274	*	0.1550	0.147	*	*
275	*	*	0.162	*	*
276	*	*	*	*	*
277	1.712	*	0.244	6.477	*
278	4.252	0.3040	*	*	*
279	*	*	2.958	*	*
280	0.689	0.6580	2.044	*	*
281	*	0.0760	*	1.909	*
282	*	0.4370	3.544	*	*
283	*	1.0160	*	*	*
284	*	0.0720	0.137	*	*
285	1.923	0.2280	0.259	0.288	*
286	1.302	0.0940	0.344	*	*
287	0.767	0.1490	0.112	0.187	0.090
288	0.776	0.2010	0.217	*	2.125
289	2.355	0.6920	*	*	*
290	0.771	0.6530	0.568	*	*
291	2.375	2.2260	*	*	*
292	0.833	0.2520	0.291	0.248	0.254
293	0.670	3.2610	*	*	*
294	2.344	0.3710	*	*	*
295	1.706	1.3780	*	*	*
296	1.239	2.1170	*	*	*
297	0.831	0.3180	*	*	*
298	1.300	1.3840	*	*	*
299	0.791	0.1050	0.138	0.300	0.080
300	*	0.2100	2.373	*	*
301	*	*	*	*	*
302	*	0.1520	0.082	*	*
303	*	*	0.332	*	*
304	*	3.2120	*	*	*
305	*	*	3.554	*	*
306	*	*	1.884	*	*
307	*	0.5710	2.207	*	*
308	4.158	0.2010	0.202	*	*
309	0.666	0.1270	0.122	1.245	0.181
310	1.300	0.0910	0.200	0.187	*
311	2.518	0.1330	0.196	*	*
312	2.707	2.3050	*	*	*
313	3.600	0.0650	0.088	0.116	*
314	1.229	0.2670	0.159	0.157	*
315	0.793	*	*	*	3.011
316	0.791	0.2330	0.116	0.209	0.539
317	2.778	1.8110	2.485	*	*
318	1.783	0.2360	0.113	0.178	*
319	2.063	1.6950	*	*	*
320	2.695	0.1970	0.268	*	*
321	4.557	0.1880	*	*	*
322	2.853	0.3830	*	*	*
323	2.734	0.0680	*	*	*
324	1.840	2.2530	*	*	*
325	2.698	0.1830	0.070	0.182	0.110
326	4.621	0.2690	2.179	0.137	*
327	1.538	0.2280	*	*	0.130
328	2.443	0.6250	0.154	*	*
329	4.675	0.3680	3.369	*	*
330	2.746	0.1750	0.146	*	*
331	4.410	1.1910	*	*	*
332	3.767	0.3740	0.246	*	*
333	1.239	4.8360	3.857	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
334	*	2.8200	*	*	*
335	*	1.5430	2.122	*	*
336	0.641	0.7570	*	*	*
337	1.974	0.8530	*	*	*
338	4.214	0.5570	*	*	*
339	1.515	0.2440	*	*	*
340	2.185	0.2070	0.111	0.388	1.247
341	2.029	0.1670	2.217	*	*
342	2.594	2.0370	*	*	*
343	2.777	0.8130	*	*	*
344	4.260	0.2500	*	0.044	0.195
345	0.982	*	1.418	1.704	*
346	*	0.2500	0.344	1.587	*
347	4.398	1.9160	*	*	*
348	*	0.1880	0.118	0.211	*
349	*	0.1700	*	*	*
350	4.669	0.1650	*	0.169	*
351	2.844	1.1070	2.906	*	*
352	2.864	0.2580	*	*	*
353	3.745	0.2050	0.229	0.154	*
354	3.975	0.1570	*	0.171	*
355	*	0.1370	*	*	*
356	2.513	*	*	*	*
357	5.467	0.1670	*	*	*
358	*	0.3430	*	0.128	*
359	*	0.1260	*	0.259	*
360	2.256	*	*	*	*
361	2.788	2.6820	*	*	*
362	2.878	2.3990	*	*	*
363	1.774	*	*	*	*
364	2.086	2.4190	*	*	*
365	*	0.2310	0.131	*	*
366	1.705	*	0.235	*	*
367	2.969	*	0.239	0.159	0.182
368	3.386	0.3200	0.073	*	*
369	*	0.2430	0.113	*	*
370	1.436	0.2340	0.245	*	*
371	*	1.9260	*	*	*
372	3.704	0.1660	0.287	*	*
373	3.864	0.6190	*	*	*
374	2.654	0.1000	0.142	*	*
375	4.009	0.1360	0.157	0.180	*
376	3.715	0.1930	0.151	0.119	*
377	2.154	*	*	*	*
378	1.504	0.0140	0.684	0.108	0.064
379	1.511	0.2520	0.170	0.254	0.257
380	1.452	1.8360	*	*	*
381	1.989	2.8990	*	*	*
382	3.843	*	0.338	*	0.351
383	6.378	3.6580	*	*	*
384	2.982	0.2350	0.226	0.121	*
385	3.616	2.8880	*	*	*
386	3.967	0.2810	0.150	0.156	*
387	0.950	*	0.300	0.204	*
388	3.472	*	*	*	*
389	1.106	0.0320	0.635	4.575	*
390	*	0.1380	2.673	*	*
391	0.474	*	0.296	*	*
392	4.444	0.3080	0.228	0.282	0.191
393	2.465	0.3270	0.430	2.033	*
394	3.090	*	*	*	*
395	2.776	0.3970	0.244	*	*
396	1.641	0.1180	*	*	*
397	1.019	0.1560	0.195	0.221	*
398	1.965	0.130	0.240	0.128	*
399	2.143	0.6180	*	*	*
400	2.035	*	*	*	*
401	1.926	0.2200	0.242	0.284	*
402	*	0.2070	*	*	*
403	4.122	0.2570	0.371	0.215	*
404	4.780	5.9660	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
405	2.721	0.1640	0.164	0.053	0.124
406	*	0.4790	0.288	0.249	*
407	3.318	0.2190	0.132	*	*
408	5.408	0.4320	0.222	0.370	*
409	0.944	0.8640	1.026	*	*
410	4.042	0.0920	0.220	*	*
411	1.468	0.3330	0.168	*	*
412	2.158	1.0670	1.050	*	*
413	5.250	0.1020	0.119	*	*
414	3.420	0.1040	*	*	*
415	*	0.2700	*	*	*
416	3.326	0.0970	*	*	*
417	*	*	0.120	*	*
418	2.172	0.2350	0.105	0.215	*
419	1.290	*	*	*	*
420	2.824	0.1900	*	*	*
421	0.721	*	*	*	*
422	1.350	1.8660	*	*	*
423	1.962	0.2130	*	*	*
424	*	2.2760	0.171	0.214	*
425	*	0.3870	0.203	*	*
426	*	0.1250	0.155	*	*
427	*	*	*	*	*
428	*	0.0970	*	*	*
429	*	*	*	*	*
430	*	*	0.358	*	*
431	*	0.1140	*	*	*
432	*	*	*	*	*
433	3.352	0.1870	*	*	*
434	*	0.0220	*	*	*
435	*	0.4460	0.449	*	*
436	2.645	0.1440	0.235	0.150	*
437	*	*	0.120	*	*
438	1.528	*	1.399	*	*
439	1.007	0.5540	0.247	*	*
440	4.636	*	0.381	*	*
441	1.742	0.2920	0.199	*	*
442	3.947	0.1360	0.261	*	*
443	1.804	0.1020	0.291	0.263	0.233
444	*	0.3000	0.182	*	*
445	*	0.0980	0.100	*	*
446	3.125	1.6510	*	*	*
447	*	0.1430	1.398	*	*
448	1.787	0.1500	0.632	3.399	4.021
449	0.302	0.7200	1.349	*	*
450	*	0.2000	0.228	*	*
451	0.766	0.2160	0.185	*	*
452	5.028	1.0550	0.793	0.863	1.880
453	2.919	0.1960	0.172	*	*
454	*	0.0500	0.050	0.729	*
455	0.703	0.1180	0.151	0.185	0.148
456	4.297	0.2240	*	*	*
457	0.554	0.1250	0.177	*	3.088
458	4.041	0.1780	0.118	0.208	*
459	1.567	0.2250	0.291	*	*
460	*	0.2040	0.481	3.771	*
461	*	0.0560	0.099	*	*
462	4.549	0.2880	1.997	1.235	*
463	2.093	0.8090	*	*	*
464	*	*	*	*	*
465	*	*	*	*	*
466	5.088	0.2780	4.089	4.546	*
467	*	*	*	*	*
468	*	1.3540	0.112	*	*
469	*	*	0.233	*	*
470	*	*	*	*	*
471	*	0.2740	*	*	*
472	*	*	0.444	*	*
473	*	*	0.248	*	*
474	*	*	0.583	*	*
475	*	4.8830	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
476	2.232	0.2760	*	*	*
477	2.082	*	*	*	*
478	*	0.4740	*	*	*
479	4.037	0.1520	0.232	*	*
480	*	0.2390	*	*	*
481	3.836	0.1240	0.437	*	*
482	4.930	0.3610	0.213	*	*
483	*	0.5550	*	*	*
484	*	0.2260	0.125	*	*
485	*	2.5070	*	*	*
486	*	0.2650	0.241	*	*
487	*	0.3000	*	*	*
488	1.391	0.2500	0.166	0.100	1.586
489	4.621	0.1860	6.205	*	*
490	3.854	0.1900	0.600	*	*
491	3.007	0.3000	0.558	*	*
492	2.549	0.1560	*	0.151	*
493	1.103	*	0.506	0.189	*
494	*	0.1500	0.200	*	*
495	2.205	1.9500	2.826	*	*
496	2.145	3.1300	*	*	*
497	*	*	*	*	*
498	0.540	0.3430	0.062	*	*
499	*	0.3840	0.283	*	*
500	2.587	1.9500	4.364	*	*
501	*	0.6240	0.205	*	*
502	*	0.3040	0.300	*	*
503	2.221	0.1430	0.127	*	*
504	*	2.9070	0.511	*	*
505	*	0.3710	0.165	*	*
506	*	0.1540	0.274	*	*
507	1.335	0.0820	0.154	*	*
508	1.060	1.9270	*	*	*
509	*	0.1870	0.145	*	*
510	*	0.2020	0.117	*	*
511	2.533	2.5330	*	*	*
512	*	0.2880	0.147	*	*
513	5.744	3.2890	*	*	*
514	*	*	*	*	*
515	*	0.2430	0.141	*	*
516	*	0.1960	0.142	*	*
517	*	0.1630	0.250	*	*
518	*	0.4900	*	*	*
519	*	0.1910	*	*	*
520	*	0.1060	*	*	*
521	*	0.3220	0.406	*	*
522	*	0.1920	0.254	*	*
523	*	0.1760	*	*	*
524	*	0.2360	1.691	1.892	*
525	*	0.2880	*	*	*
526	*	0.5880	*	*	*
527	*	0.3000	0.128	*	0.159
528	3.950	0.1850	0.207	*	*
529	*	0.4240	0.245	*	*
530	2.496	5.3610	*	*	*
531	4.996	0.1580	0.281	0.196	*
532	*	*	0.236	*	*
533	4.706	0.1920	0.299	*	*
534	*	1.2260	*	1.793	*
535	3.138	2.2650	*	*	*
536	*	0.0820	*	0.038	0.512
537	*	0.3770	*	*	*
538	1.857	0.3420	*	0.133	*
539	1.606	0.1500	*	*	*
540	*	0.0790	*	*	*
541	*	0.6160	*	*	*
542	*	*	2.528	*	*
543	*	3.0000	*	*	*
544	*	0.1610	0.283	*	*
545	*	2.8880	*	*	*
546	*	0.7160	0.836	1.500	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
547	1.604	0.1440	*	*	*
548	*	3.5220	2.475	*	*
549	*	0.2840	0.248	0.436	*
550	*	0.1940	0.323	0.259	*
551	*	0.4710	0.331	*	*
552	*	0.5590	*	*	*
553	5.389	0.1960	*	*	*
554	*	0.1480	0.184	0.211	*
555	*	0.2910	0.156	*	0.186
556	*	0.2200	0.014	3.109	*
557	*	0.4340	1.302	*	*
558	*	0.1450	0.145	*	*
559	*	0.2030	*	*	*
560	*	*	*	*	*
561	*	*	0.182	*	0.180
562	*	0.2680	0.176	0.180	*
563	*	*	*	*	*
564	*	*	*	*	*
565	*	*	0.168	*	*
566	3.082	*	0.149	0.256	*
567	*	*	0.545	*	*
568	*	*	0.098	*	*
569	*	1.8370	*	*	*
570	*	*	*	0.263	*
571	*	*	0.338	*	*
572	*	0.3260	0.183	*	*
573	1.580	*	*	*	*
574	*	*	0.181	*	*
575	*	*	*	*	*
576	*	*	0.040	*	*
577	*	*	5.056	*	*
578	*	*	1.443	*	*
579	3.999	*	*	*	*
580	*	*	*	*	*
581	*	0.4380	0.093	*	*
582	*	0.1850	6.944	*	*
583	3.356	*	0.061	*	*
584	*	2.2040	*	*	*
585	*	0.1710	1.541	*	*
586	*	*	0.253	*	*
587	*	*	0.293	*	*
588	*	*	0.174	*	*
589	*	*	*	*	*
590	*	*	0.145	*	*
591	*	*	0.111	*	*
592	0.655	*	*	*	*
593	*	4.4500	*	*	*
594	*	*	0.340	*	*
595	*	2.2220	*	*	*
596	*	*	*	*	*
597	*	*	0.325	*	*
598	2.737	0.1660	0.433	*	*
599	*	*	*	2.913	*
600	*	*	4.498	*	*
601	*	*	0.190	*	*
602	*	*	0.243	*	*
603	3.454	*	*	*	*
604	*	*	*	*	*
605	*	*	0.160	*	*
606	3.860	2.2190	*	*	*
607	*	*	0.236	*	*
608	*	*	*	*	*
609	1.321	*	*	1.257	*
610	*	*	2.097	*	*
611	*	0.1740	1.839	*	*
612	*	*	0.492	*	*
613	*	*	*	*	*
614	*	*	*	*	*
615	*	*	0.106	*	*
616	*	0.5650	*	*	*
617	*	1.6050	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
618	*	2.8800	0.274	*	*
619	*	*	*	0.187	*
620	*	*	0.238	*	*
621	*	1.1760	*	*	*
622	*	*	*	*	*
623	*	*	0.230	*	*
624	*	*	*	*	*
625	2.473	*	0.191	*	*
626	*	*	1.694	*	2.499
627	*	0.2500	*	*	*
628	*	0.2090	0.154	0.227	*
629	*	0.5770	*	*	*
630	*	0.2470	5.599	3.517	*
631	*	*	0.522	*	*
632	*	*	*	*	*
633	*	*	*	*	*
634	*	*	0.355	*	*
635	*	*	6.485	*	*
636	*	*	0.213	*	*
637	*	*	0.519	*	*
638	*	*	0.710	*	*
639	*	*	0.428	*	*
640	*	*	0.323	*	*
641	4.217	*	0.583	*	*
642	*	0.1890	*	*	*
643	2.592	1.0710	0.739	*	*
644	*	0.0900	*	*	*
645	*	5.0930	*	*	*
646	5.902	0.2510	*	*	*
647	*	0.2870	*	*	*
648	*	*	*	*	*
649	4.356	5.1580	3.964	*	*
650	*	0.1660	0.554	*	*
651	*	0.2060	*	*	*
652	5.519	*	*	*	*
653	5.076	4.8030	*	*	*
654	*	*	*	*	*
655	1.868	0.2410	0.325	*	*
656	1.921	0.2350	*	*	*
657	*	0.1745	*	*	*
658	*	0.8840	*	*	*
659	*	*	*	*	*
660	*	*	1.576	*	*
661	1.770	0.1960	0.231	*	*
662	5.169	2.6300	*	*	*
663	*	1.1110	*	*	*
664	*	0.1270	0.183	*	*
665	1.366	2.2520	*	*	*
666	5.030	0.2410	0.479	0.250	*
667	*	*	0.044	*	*
668	1.868	0.1500	0.198	*	*
669	*	*	4.144	*	*
670	*	1.5600	*	*	*
671	2.372	0.2490	1.932	*	*
672	3.748	*	*	*	*
673	*	*	*	*	*
674	*	*	*	*	*
675	4.837	*	0.521	4.802	*
676	5.346	1.1410	*	*	*
677	*	*	0.142	*	*
678	*	1.4460	1.236	*	*
679	*	*	0.746	*	*
680	*	0.1040	*	*	*
681	*	0.2580	0.353	*	*
682	*	0.3350	0.203	*	*
683	*	0.3060	*	0.065	*
684	*	*	*	*	*
685	2.808	0.1630	*	*	*
686	*	*	0.533	*	*
687	*	0.1050	0.214	*	*
688	*	*	2.980	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
689	*	*	*	*	*
690	*	*	2.094	1.358	*
691	*	*	*	*	*
692	*	*	*	*	*
693	2.392	0.2040	2.173	*	*
694	2.788	*	*	*	*
695	2.836	0.4070	*	1.087	*
696	2.437	2.4810	*	*	*
697	*	*	*	*	*
698	5.678	0.3440	0.200	0.260	0.175
699	0.953	2.9420	*	*	*
700	3.120	0.2410	3.403	*	*
701	*	*	*	*	*
702	*	0.1170	0.174	0.175	*
703	*	*	0.379	*	*
704	2.790	*	3.420	*	*
705	2.166	0.1800	*	*	*
706	*	0.2270	0.301	*	*
707	*	1.5420	*	*	*
708	*	1.8190	*	*	*
709	3.538	0.2610	0.222	*	*
710	6.163	0.6730	*	*	*
711	2.509	0.0960	0.149	*	*
712	4.124	0.5200	0.106	0.338	*
713	*	*	*	*	*
714	*	*	0.225	*	*
715	*	0.1860	*	*	*
716	*	*	*	*	*
717	*	*	*	*	*
718	*	1.3590	*	*	*
719	1.116	0.1920	0.301	*	*
720	*	*	0.460	*	*
721	*	*	0.493	*	*
722	*	*	2.653	*	*
723	*	*	*	*	*
724	*	*	7.906	*	*
725	*	*	*	*	*
726	*	0.3500	0.281	*	*
727	*	*	0.141	*	*
728	*	0.1190	3.060	3.380	*
729	*	*	*	*	*
730	2.789	0.1440	0.143	0.190	*
731	6.415	0.0860	0.162	0.215	*
732	*	1.4850	*	*	*
733	*	0.3430	0.587	*	*
734	*	0.1990	*	*	*
735	*	*	*	*	*
736	*	*	3.872	*	*
737	2.401	0.3710	*	*	*
738	1.258	*	*	*	*
739	*	0.1210	0.160	*	*
740	*	*	*	*	*
741	2.397	0.1420	0.282	*	*
742	3.933	1.1130	*	*	*
743	2.220	*	*	*	*
744	1.334	3.1690	*	*	*
745	3.585	0.1160	*	*	*
746	1.733	0.2520	*	*	*
747	*	0.1640	0.497	*	*
748	*	2.4360	*	*	*
749	*	*	0.167	0.576	*
750	*	0.0960	*	2.362	*
751	5.026	0.3240	4.297	*	*
752	*	0.1540	*	*	*
753	3.482	1.5570	*	*	*
754	*	0.2650	*	*	*
755	*	5.1190	*	*	*
756	*	2.1210	*	*	*
757	*	0.1460	0.250	*	*
758	*	0.3190	0.662	*	*
759	*	0.2160	2.133	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
760	6.039	0.2960	*	*	*
761	3.205	0.1120	0.297	*	*
762	*	0.2410	0.740	*	*
763	*	0.1360	*	*	*
764	2.223	*	*	*	*
765	*	2.3640	*	*	*
766	*	0.1280	8.013	*	*
767	*	0.1530	3.485	*	*
768	*	1.0870	*	*	*
769	*	0.0600	*	*	*
770	2.647	*	3.645	*	*
771	*	1.2000	1.658	*	*
772	*	0.1260	0.175	0.401	*
773	*	0.0890	0.220	*	*
774	1.263	0.0840	0.351	*	*
775	*	*	*	*	*
776	3.398	0.2080	*	*	*
777	*	0.9760	*	*	*
778	4.114	0.2320	*	*	*
779	*	0.1830	*	*	*
780	2.515	0.1850	*	*	*
781	*	0.1080	*	*	*
782	*	0.2650	*	*	*
783	*	3.6750	*	*	*
784	*	0.1500	*	*	*
785	*	0.4330	*	*	*
786	6.952	0.2210	*	*	*
787	1.278	*	*	*	*
788	*	0.1540	*	*	*
789	*	0.4190	*	*	*
790	*	*	*	*	*
791	*	1.0060	*	*	*
792	*	0.1500	*	*	*
793	1.610	0.1910	*	*	*
794	*	0.3180	*	*	*
795	*	0.1530	*	*	*
796	*	2.1190	0.385	*	*
797	*	0.4500	0.330	0.693	*
798	*	0.2820	0.546	*	*
799	*	0.0940	0.194	*	*
800	1.377	0.1720	*	*	*
801	*	0.2410	0.410	0.686	*
802	2.609	0.2740	*	*	*
803	*	0.3600	*	*	*
804	*	0.0210	*	*	*
805	*	0.2290	0.207	0.481	*
806	*	0.1000	*	*	*
807	*	0.2000	0.170	*	*
808	*	0.2030	0.184	*	*
809	*	0.1240	*	*	*
810	0.934	0.4070	*	*	*
811	*	2.1000	*	*	*
812	2.324	0.1900	*	*	*
813	3.400	0.1800	0.164	*	*
814	2.571	0.1800	*	*	*
815	6.239	0.2900	*	0.280	*
816	*	*	0.152	*	*
817	*	0.2000	0.128	*	*
818	*	0.1860	*	0.185	*
819	1.131	0.1150	0.203	*	*
820	4.321	0.4300	*	*	*
821	3.363	0.9580	*	*	*
822	1.440	0.1820	0.108	*	*
823	*	0.3640	*	*	*
824	3.590	0.1200	*	*	*
825	2.703	0.1200	*	*	*
826	3.215	0.1270	*	*	*
827	4.492	0.1620	*	*	*
828	*	4.4510	*	*	*
829	*	0.2030	0.272	*	*
830	3.350	0.1830	0.451	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
831	*	0.4000	*	*	*
832	*	0.2400	0.280	0.286	*
833	*	0.2790	0.338	*	*
834	*	0.2170	*	*	*
835	*	0.1570	*	*	*
836	4.400	0.0510	0.160	*	*
837	0.352	0.0950	*	0.093	0.087
838	3.542	0.1450	*	*	*
839	*	0.0970	*	*	*
840	1.062	0.2990	0.974	*	*
841	*	0.0840	*	*	*
842	5.419	0.2370	0.141	*	0.215
843	*	0.2500	0.251	*	*
844	3.099	*	*	*	*
845	*	*	5.153	*	*
846	*	0.3080	1.961	*	*
847	*	*	0.160	*	*
848	*	0.2480	*	*	*
849	*	0.6110	*	*	*
850	*	0.0790	*	*	*
851	*	*	*	*	*
852	*	0.7020	1.514	*	*
853	*	0.1130	1.310	*	*
854	3.857	*	0.064	*	5.685
855	*	0.5720	1.205	*	*
856	*	0.1920	0.250	*	*
857	2.567	0.0500	1.928	*	*
858	*	0.0500	0.161	*	*
859	*	1.6590	*	*	*
860	*	0.0410	0.171	*	*
861	*	0.2630	*	*	*
862	*	0.7500	*	*	*
863	*	2.3580	*	*	*
864	2.772	0.1380	0.445	*	*
865	2.760	0.1380	0.134	*	*
866	*	0.2040	*	*	*
867	*	2.7540	*	*	*
868	*	0.4080	0.261	*	*
869	2.223	0.3300	*	*	*
870	3.318	0.1980	0.110	1.386	*
871	2.745	0.3280	0.294	0.882	*
872	*	*	0.550	0.572	*
873	*	*	1.628	*	*
874	0.312	0.1730	0.171	*	*
875	1.777	*	*	*	*
876	*	1.8830	*	*	*
877	*	0.0400	0.100	0.120	*
878	*	*	0.171	*	*
879	5.939	0.1910	0.296	*	*
880	*	0.0250	2.177	*	*
881	*	0.1410	0.170	0.243	*
882	4.710	0.1080	0.174	*	*
883	*	0.2010	*	*	*
884	*	*	*	*	*
885	*	0.0730	*	*	*
886	*	0.1830	*	*	*
887	*	*	*	*	*
888	*	*	3.987	*	*
889	*	*	*	*	*
890	*	0.1640	0.977	*	*
891	*	1.1710	*	*	*
892	*	0.0660	*	*	*
893	*	0.1880	0.116	0.266	*
894	*	0.1890	*	*	*
895	*	1.6780	*	*	*

Pac	Respo	Respa	Respb	Respc	Respd
896	*	0.1580	*	*	*
897	*	0.1320	*	*	*
898	*	*	*	*	*
899	*	0.1780	0.226	*	*
900	3.401	0.1660	*	*	*
901	*	12.760	*	*	*
902	*	2.1970	*	*	*
903	*	0.4280	*	*	*
904	*	0.2870	*	*	*
905	0.776	0.1970	*	*	*
906	7.254	0.2400	*	*	*
907	3.023	0.3590	*	*	*
908	3.296	0.1700	*	*	*
909	*	1.9510	*	*	*
910	*	0.6750	*	*	*
911	4.312	3.1500	*	*	*
912	*	0.1120	*	*	*
913	*	0.1560	*	*	*
914	2.705	0.1500	1.887	*	*
915	*	0.3030	0.605	*	*
916	*	0.4640	*	*	*
917	*	*	0.161	*	*
918	*	0.4870	0.117	1.771	*
919	4.514	*	*	*	*
920	1.859	0.2360	*	*	*
921	3.195	1.6330	*	*	*
922	*	0.3680	*	*	*
923	*	0.1800	*	*	*
924	*	0.2570	*	*	*
925	3.045	0.2090	*	*	*
926	*	0.0700	*	*	*
927	1.367	0.0660	*	*	*
928	0.350	*	*	*	*
929	*	0.3570	2.921	*	*
930	1.765	3.7080	*	*	*
931	*	*	*	*	*
932	*	*	*	*	*
933	2.137	0.1870	*	*	*
934	*	0.1450	*	*	*
935	*	*	0.197	*	*
936	*	0.2390	0.246	*	*
937	*	0.1320	0.092	*	*
938	4.344	4.1520	*	*	*
939	*	4.0590	*	*	*
940	*	2.9910	*	*	*
941	*	0.2700	*	*	*
942	1.691	*	0.110	0.215	*
943	3.220	0.2600	0.150	0.176	*
944	1.591	0.1150	0.626	*	*
945	*	0.2550	0.426	*	*
946	2.550	0.4340	0.234	0.315	*
947	0.732	0.2910	0.603	*	*
948	2.600	0.0840	0.131	*	*
949	3.049	0.1850	*	*	*
950	*	0.2110	*	*	*
951	*	0.2850	*	*	*
952	*	0.1590	2.461	*	*
953	*	0.1510	*	*	*
954	*	0.1490	*	*	*
955	4.573	0.1660	*	*	*
956	*	1.0280	*	*	*
957	*	0.3160	2.689	*	*
958	3.945	0.1700	*	*	*
959	*	0.1270	*	*	*
960	*	0.20	*	*	*

TABELA 3 - POLÍCIA MILITAR

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml

Tempo de contagem: 10 min.

Parte A: (Polícia Masculina)

Indivíduo	PM/Masculina
1	1.203
2	5.004
3	2.879
4	1.106
5	7.147
6	2.061
7	0.829
8	5.268
9	2.074
10	3.609
11	2.688
12	2.437
13	3.606
14	2.652
15	3.690
16	2.875
17	2.076
18	2.610
19	2.185
20	2.706
21	3.579
22	0.809
23	1.124
24	3.866
25	2.801
26	3.811
27	3.572
28	4.469
29	2.308
30	3.646
31	5.422
32	3.284
33	2.295
34	2.147
35	0.342
36	3.540
37	0.229

Indivíduo	PM/Masculina
38	3.004
39	1.676
40	1.090
41	0.931
42	1.817
43	2.988
44	0.292
45	0.770
46	2.164
47	3.407
48	3.242
49	1.885
50	2.763
51	3.666
52	2.061
53	1.036
54	1.967
55	1.562
56	0.245
57	1.107
58	0.159
59	1.189
60	1.966
61	0.660
62	3.749
63	0.440
64	5.543
65	3.033
66	1.614
67	4.356
68	2.148
69	0.207
70	1.526
71	2.031
72	2.698
73	1.979
74	1.057

Continuação da Tabela 3 Parte A:

Indivíduo	PM/Masculina
75	5.148
76	1.844
77	1.862
78	1.929
79	0.272
80	0.799

Indivíduo	PM/Masculina
81	0.434
82	2.338
83	0.204
84	1.590
85	1.951
86	2.235

Tabela 3 Parte B: (Polícia Feminina)

Indivíduo	PM/Feminina
1	0.117
2	4.845
3	1.726
4	3.851
5	1.916
6	0.302
7	1.995
8	0.177
9	0.201
10	0.250
11	2.194
12	0.107
13	1.774
14	0.943
15	1.679
16	4.204
17	0.567
18	3.039
19	1.963
20	1.836
21	3.978
22	0.215
23	3.045
24	1.087
25	3.827
26	1.544
27	1.217
27	0.117
29	0.595

Indivíduo	PM/Feminina
30	0.764
31	1.350
32	1.195
33	0.131
34	0.725
35	2.988
36	3.437
37	1.817
38	0.975
39	0.124
40	3.465
41	0.862
42	1.536
43	3.161
44	0.714
45	0.204
46	3.064
47	0.208
48	3.740
49	2.272
50	3.803
51	2.552
52	0.136
53	4.890
54	0.171
55	2.472
56	2.054
57	0.602
58	0.885

TABELA 4 - ESTUDANTES DE MEDICINA

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml

Tempo de contagem: 10 min.

Individuos	Resposta
1	0.105
2	0.051
3	0.122
4	0.080
5	0.349
6	0.080
7	3.130
8	0.218
9	0.374
10	0.363
11	3.497
12	1.077
13	0.020
14	0.271
15	0.057
16	0.052
17	2.922
18	0.097
19	0.918
20	1.403
21	0.168
22	0.514
23	0.066
24	0.067
25	0.057
26	3.135
27	0.137
28	0.075
29	0.166
30	0.082
31	2.959
32	0.135
33	1.612

TABELA 5 - PRÉ-TRATADOS DE 1995

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml

Tempo de contagem: 10 min.

Indivíduos	Resposta
1	2.227
2	3.756
3	1.952
4	3.432
5	0.549
6	2.905
7	2.948
8	4.095
9	0.954
10	3.388
11	1.597
12	2.042
13	4.314
14	2.321
15	1.444
16	4.020
17	1.560
18	3.345
19	0.270
20	2.570
21	1.484
22	1.699
23	0.221
24	2.314
25	1.401
26	0.372

Indivíduo	Resposta
27	0.503
28	2.018
29	2.383
30	3.820
31	6.685
32	4.103
33	2.209
34	3.748
35	4.175
36	6.229
37	0.685
38	3.186
39	1.018
40	3.113
41	2.667
42	2.566
43	2.740
44	0.268
45	1.676
46	2.956
47	0.288
48	5.611
49	2.581
50	0.004
51	3.986
-	-

TABELA 6 - VOLUNTÁRIOS PIONEIROS

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml

Tempo de contagem: 10 min.

Indivíduo	Resposta
1	0.032
2	0.038
3	0.040
4	0.040
5	0.040
6	0.044
7	0.050
8	0.052
9	0.052
10	0.056
11	0.058
12	0.058
13	0.060
14	0.062
15	0.070
16	0.076
17	0.080
18	0.082
19	0.088
20	0.094
21	0.096
22	0.102
23	0.114
24	0.138
25	0.132
26	0.250
27	0.250
28	0.250
29	0.377
30	0.377
31	0.377
32	0.377
33	0.377
34	0.377
35	0.495
36	0.495
37	0.495
38	0.495
39	0.495
40	0.495

Indivíduo	Resposta
41	0.495
42	0.495
43	0.655
44	0.655
45	0.655
46	0.655
47	0.655
48	0.745
49	0.745
50	0.745
51	0.853
52	0.853
53	0.853
54	0.853
55	0.853
56	0.980
57	1.093
58	1.093
59	1.225
60	1.225
61	1.225
62	1.348
63	1.471
64	1.593
65	1.711
66	1.711
67	1.838
68	2.079
69	2.206
70	2.319
71	2.809
72	2.936
73	3.186
74	3.186
75	3.186
76	3.676
77	5.760
-	-
-	-
-	-

TABELA 7 - PROJETO BABY

Condições de Teste: conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose-1: 1 μ Ci

Dose-2: 5 μ Ci

Volume de hiamina: 2 ml.

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Tempo de contagem: 10 min.

Indivíduo	Resp.1	Resp.5
1	2.661	4.764
2	1.577	3.218
3	3.669	8.442
4	0.059	0.157
5	0.703	1.584
6	0.110	0.301
7	0.046	0.103
8	3.187	4.384
9	2.986	4.526
10	0.185	0.339
11	1.537	3.404
12	0.595	1.124
13	0.070	0.295
14	1.320	4.002
15	0.050	0.176
16	0.071	0.170
17	0.168	0.284
18	1.137	2.530
19	0.722	4.044
20	2.825	5.913
21	0.062	0.245
22	0.623	1.917
23	0.087	0.126
24	2.378	7.763
25	2.467	3.273
26	0.322	0.149
27	0.239	0.092
28	3.035	0.678
29	2.983	2.269
30	1.033	2.504
31	2.946	8.812
32	0.315	0.315
33	2.523	2.153

Indivíduo	Resp.1	Resp.5
34	0.319	0.390
35	1.988	4.368
36	2.585	7.119
37	0.161	0.178
38	1.368	1.984
39	0.179	0.304
40	2.422	4.028
41	1.296	2.393
42	0.083	0.166
43	0.064	0.287
44	0.080	1.330
45	0.059	0.259
46	0.065	0.215
47	0.030	0.260
48	0.298	4.418
49	0.129	2.559
50	0.019	0.356
51	0.033	0.148
52	0.019	0.178
53	0.042	0.767
54	0.138	1.357
55	0.016	0.227
56	0.010	0.164
57	0.356	1.377
58	0.026	0.167
59	1.181	4.698
60	0.010	0.284
61	0.012	0.282
62	0.110	0.155
63	0.015	0.255
64	0.086	0.330
65	0.320	6.520
66	0.458	0.310

TABELA 8 - RESULTADO DO EXPERIMENTO DE VALIDAÇÃO DO MÉTODO DO GRÁFICO

Condições de Teste: Conforme procedimento apresentado na seção 3.2

Dose: 5 μ Ci

Concentração de hiamina: 0,5 mol/ml

Volume de hiamina: 2 ml

Tempo de contagem: 10 min.

Pte	R	Urease	Histol.	Data TR
1	2.8520	1	1	200896
4	2.8500	1	1	30996
5	1.7100	1	1	81096
6	0.2230	-1	-1	30996
9	1.4040	1	1	30996
10	1.9660	1	1	30996
11	0.3160	-1	-1	30996
12	2.0620	1	1	100996
13	0.5320	-1	-1	30996
14	1.0200	1	1	170996
15	0.6610	-1	-1	170996
16	3.1790	1	1	170996
17	3.1970	1	1	100996
18	1.4070	1	1	170996
19	0.2350	-1	-1	170996
20	1.6000	1	1	170996
21	6.1210	1	1	170996
22	1.3500	1	1	170996
23	0.2870	-1	-1	170996
24	1.4440	1	1	240996
25	7.7590	1	1	170996
26	3.1474	1	1	240996
27	0.4240	-1	-1	240996
29	2.9220	1	1	240996
30	3.2930	1	1	240996
31	0.5110	-1	-1	170996
33	2.1630	1	1	240996
34	3.0300	1	1	11096
35	2.1880	1	1	240996
36	6.2360	1	1	170996
38	2.8630	1	1	240996
39	2.0930	1	1	240996
41	1.9590	1	1	240996
44	5.7860	1	1	240996
47	0.2680	-1	-1	240996
48	6.0830	1	1	240996
49	0.3000	-1	1	11096
50	4.5850	1	1	11096
52	0.2370	-1	-1	11096
52	3.1610	1	1	11096
54	3.3460	1	1	11096
55	0.2940	1	-1	11096
56	1.6330	1	1	81096
57	0.9270	1	1	81096

Continuação da Tabela 8:

Pte	R	Urease	Histol.	Data TR
59	0.4190	-1	1	11096
60	2.6100	1	1	81096
61	2.0070	-1	-1	81096
62	0.1900	-1	-1	151096
63	2.3550	1	1	81096
64	0.4370	-1	-1	81096
65	1.5100	1	-1	151096
68	0.2200	-1	-1	151096
69	2.2100	1	1	151096
72	2.3600	1	1	151096
73	3.1900	1	1	151096
74	1.4100	1	1	291096
75	0.2300	-1	1	151096
76	4.9000	1	1	221096
77	3.3300	1	1	151096
78	0.3800	-1	1	151096
79	0.2200	-1	1	151096
80	0.2100	-1	-1	221096
85	0.3030	-1	-1	221096
87	1.2400	-1	-1	291096
88	2.1000	1	1	291096
89	4.2400	1	1	81196
92	1.3600	1	1	191196
95	1.5100	-1	1	51196
96	2.6400	1	1	51196
97	0.1100	-1	-1	51196
98	2.7000	1	1	191196
99	0.2700	-1	1	121196
100	7.7100	1	1	121196
102	3.6100	1	1	191196
103	0.3800	-1	-1	121196
104	0.6900	-1	-1	191196
105	3.3300	1	1	121196
106	3.4700	1	1	191196
107	0.6400	-1	1	151196
108	1.3300	-1	-1	191196
112	3.0600	1	1	191196
113	1.6700	1	1	101296
114	0.5700	-1	1	121196
115	0.4400	-1	-1	191196
117	2.4700	-1	1	191196
125	3.7400	1	1	101296
126	2.4500	1	1	101296
127	1.3800	1	1	171296
131	2.8700	1	1	171296
132	0.4100	-1	-1	101296
134	3.3300	1	1	171296
137	2.7860	1	1	200896
139	3.4740	1	1	140896
140	2.1880	1	1	200896

Continuação da Tabela 8:

Pte	R	Urease	Histol.	Data TR
141	0.4800	-1	-1	121196
144	2.0810	1	1	81096
148	0.9120	1	1	130896
149	3.3700	1	1	81096
153	1.6690	1	1	30996
154	2.6330	1	1	30996
155	0.1860	-1	-1	240996
159	0.7650	-1	-1	200896
163	0.7310	-1	1	100996
164	5.8980	1	1	30996
165	0.4370	-1	-1	30996
165	1.9050	1	1	170996
166	4.3090	1	1	30996
167	0.3860	-1	-1	121196
168	3.2570	1	1	30996
169	2.7570	1	1	30996
172	0.1560	-1	-1	81096
173	0.4900	-1	-1	131196
174	0.1040	-1	-1	170996
176	0.2440	-1	-1	240996
178	0.4720	-1	-1	240996
179	0.3500	-1	-1	151096
180	3.4650	1	1	240996
181	1.1270	1	1	170996
182	1.1850	1	1	240996
184	0.3660	-1	-1	240996
185	0.3320	-1	-1	11096
186	3.5290	1	1	11096
188	0.2530	-1	-1	81096
189	0.3860	-1	-1	170996
190	0.3000	-1	-1	61196
191	0.3000	-1	-1	81096
192	0.2300	-1	-1	221096
194	0.2350	-1	-1	81096
195	0.2880	-1	-1	81096
196	0.5410	-1	-1	81096
197	0.5760	-1	-1	81096
198	0.3800	-1	-1	81096
199	0.5030	-1	-1	11096
200	0.2090	-1	1	151096
201	4.5190	1	1	81096
202	0.3200	-1	-1	291096
203	0.4860	-1	-1	81096
204	0.1870	-1	-1	81096

Anexo 1

Regressão logística dos resultados do Experimento de Validação

Exame histológico e ureáse como teste padrão ouro.

Link Function: Logit

Response Information

Variable	Value	Count	
HISTUREA	1	76	(Event)
	-1	50	
	Total	126	

Logistic Regression Table

Predictor	Coef	StDev	Z	P	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Constant	-5.578	1.221	-4.57	0.000			
R	5.239	1.127	4.65	0.000	188.51	20.68	1718.20

Log-Likelihood = -14.927
 Test that all slopes are zero: G = 139.416; DF = 1; P-Value = 0.000

Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	155.863	116	0.008
Deviance	29.853	116	1.000
Hosmer-Lemeshow	5.683	8	0.683

Table of Observed and Expected Frequencies:

(See Hosmer-Lemeshow Test for the Pearson Chi-Square Statistic)

Value	Group										Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1												
Obs	0	0	0	3	11	11	13	12	13	13		76
Exp	0.1	0.2	0.4	1.9	10.6	11.8	13.0	12.0	13.0	13.0		
-1												
Obs	12	13	12	10	2	1	0	0	0	0		50
Exp	11.9	12.8	11.6	11.1	2.4	0.2	0.0	0.0	0.0	0.0		
Total	12	13	12	13	13	12	13	12	13	13		126

Measures of Association:

(Between the Response Variable and Predicted Probabilities)

Pairs	Number	Percent	Summary Measures	
Concordant	3769	99.2%	Somers' D	0.98
Discordant	30	0.8%	Goodman-Kruskal Gamma	0.98
Ties	1	0.0%	Kendall's Tau-a	0.47
Total	3800	100.0%		

Ponto de Corte RC= 1,06

ANEXO 2

Regressão logística dos resultados do conjunto Projeto Baby

Link Function: Logit

Response Information

Variable	Value	Count
binresp5	1	31 (Event)
	-1	35
	Total	66

Logistic Regression Table

Predictor	Coef	StDev	Z	P	Odds Ratio	95% CI	
						Lower	Upper
Constant	-1.7053	0.4404	-3.87	0.000			
respl	2.6737	0.7765	3.44	0.001	14.49	3.16	66.39

Log-Likelihood = -26.533

Test that all slopes are zero: G = 38.187; DF = 1; P-Value = 0.000

Goodness-of-Fit Tests

Method	Chi-Square	DF	P
Pearson	640.536	60	0.000
Deviance	53.066	60	0.725
Hosmer-Lemeshow	91.679	8	0.000

Table of Observed and Expected Frequencies:

(See Hosmer-Lemeshow Test for the Pearson Chi-Square Statistic)

Value	Group										Total	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
1												
Obs	0	0	0	1	2	3	6	6	7	6		31
Exp	1.1	1.0	1.1	1.3	1.6	1.8	4.0	5.2	6.9	7.0		
-1												
Obs	7	6	6	6	5	3	1	0	0	1		35
Exp	5.9	5.0	4.9	5.7	5.4	4.2	3.0	0.8	0.1	0.0		
Total	7	6	6	7	7	6	7	6	7	7		66

Measures of Association:

(Between the Response Variable and Predicted Probabilities)

Pairs	Number	Percent	Summary Measures
Concordant	1015	93.5%	Somers' D 0.88
Discordant	62	5.7%	Goodman-Kruskal Gamma 0.88
Ties	8	0.7%	Kendall's Tau-a 0.44
Total	1085	100.0%	

Ponto de Corte RC = 0,64

ANEXO 3

Teste da diferença de médias entre os resultados negativos da Rotina Médica e os negativos do Experimento de Validação

Two Sample T-Test and Confidence Interval

Two sample T for lgR valid vs lgR rotina

	N	Mean	StDev	SE Mean
lgR vali	60	-0.465	0.206	0.027
lgR roti	352	-0.472	0.192	0.010

95% CI for mu lgR vali - mu lgR roti: (-0.050; 0.064)

T-Test mu lgR vali = mu lgR roti (vs not =): T = 0.24 P = 0.81 DF = 77

Resultado : Não há diferença estatisticamente significativa entre a média da atividade ureásica dos indivíduos da Rotina Médica e a média da atividade dos indivíduos do experimento de validação a nível de significância 5% (p=0,81).