MÁRCIO RODRIGUES DOS SANTOS SOUZA

ESTIMAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE TESTES DIAGNÓSTICOS DA BRUCELOSE BOVINA VIA INFERÊNCIA BAYESIANA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Estatística Aplicada e Biometria, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL
2013

Ficha catalográfica, preparada pela Seção de Catalogação e Classificação da Biblioteca Central da UFV

T

S729e
2013

Souza, Márcio Rodrigues dos Santos, 1980 -
Estimação da sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos da brucelose bovina via inferência bayesiana / Márcio Rodrigues dos Santos Souza - Viçosa, MG, 2013.
viii, 63f. : il. ; 29 cm.

Inclui apêndices.
Orientador: Carlos Henrique Osório Silva
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa
Referências bibliográficas: f.46-51.

1. Teoria bayesiana de decisão estatística. 2. Estatística. 3. Testes. 4. Brucelose. 5. Brucelose - Diagnóstico. 6. Amostragem - Estatística.
I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de Estatística. Programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria. II. Título.

CDD 22. ed. 519.542

MÁRCIO RODRIGUES DOS SANTOS SOUZA

ESTIMAÇÃO DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DE TESTES DIAGNÓSTICOS DA BRUCELOSE BOVINA VIA INFERÊNCIA BAYESIANA

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-graduação em Estatística Aplicada e Biometria, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 22 de Novembro de 2013

Prof. Antônio Fernando Pêgo e Silva

Prof. Moysés Nascimento

Prof. Carlos Henrique Osório Silva
(Orientador)

Dedicatória

Dedico este trabalho aos meus pais, Zelina e Gercino (in memoriam), que sempre me fizeram acreditar na realização dos meus sonhos e trabalharam muito para que eu pudesse realizá-los. Que eu possa fazer o mesmo para minha filha Elisa, que ainda não nasceu, te aguardo com muita ansiedade.

E a você Elizangela, companheira no amor, na vida e nos sonhos, que sempre me apoiou nas horas difíceis e compartilhou comigo as alegrias.

Agradecimentos

A Deus, pelos ensinamentos diários.

A minha amada mãe Zelina, por ter preparado-me juntamente com meu amado pai Gercino (in memoriam) a encarar a vida sempre de frente, a respeitar os mais sábios e a ser imparcial às vezes, mas jamais indiferente.

Aos meus irmãos, Marcelo, Márcia, Marcilande e Wanderson por terem sido fonte de inspiração na minha trajetória de vida.

A minha amada esposa, Elizangela, a pessoa que mais contribuiu de forma direta e contínua para a realização deste trabalho.

Ao professor Chos, que além de ter sido um excelente orientador, foi para mim um grande incentivador do aprendizado da ciência estatística.

Ao Paulo Martins, do LANAGRO-MG, por ter proporcionado-me este desafio, bem como sua colaboração e orientações, sempre que necessário.

A todos os professores e técnicos-administrativo do Programa de Pós-Graduação em Estatística Aplicada e Biometria pelo constante incentivo e acolhimento.

Aos amigos de turma, Aninha, Edimo, Eliangela, Fanni, Gabi, João Paulo, Laís, Lucas, Leandro, Nayara e Pâmela.

Aos amigos veteranos, Bruno, Camila, Diego, Lidiane, Maria de Fátima, Vinícius e Wagner.

A CAPES e a FAPEMIG pela concessão da bolsa de mestrado.

A todos que, diretamente ou indiretamente deram sua contribuição para o desenvolvimento deste trabalho.

Conteúdo

Página

Lista de Tabelas

Página

Resumo

SOUZA, Márcio Rodrigues dos Santos, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, Novembro de 2013. **Estimação da Sensibilidade e Especificidade de Testes Diagnósticos da Brucelose Bovina via Inferência Bayesiana.** Orientador: Carlos Henrique Osório Silva. Coorientadores: Fabyano Fonseca e Silva e Gérson Rodrigues dos Santos.

A brucelose é uma doença infectocontagiosa provocada por bactérias do gênero *Brucella* que produz infecção característica nos animais, podendo contaminar o homem. Os testes para diagnóstico da brucelose utilizados no Brasil são realizados a partir de amostras obtidas em animais com suspeita da enfermidade abatidos ou mortos na propriedade. No país são poucos os estudos de validação de testes diagnósticos para brucelose que apresentam metodologias estatísticas para a estimação da sensibilidade e da especificidade satisfatoriamente. Neste trabalho, empregou a metodologia proposta por Joseph, Gyorkos e Coupal (1995) para obter estimativas da sensibilidade e da especificidade do teste de triagem Antígeno Acidificado Tamponado (AAT) e dos testes confirmatórios Mercaptoetanol (2-ME) e Diagnóstico Bacteriológico (DBac), testes estes, em conformidade ao Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT) inserido no Brasil em 2001. De forma complementar, comparou-se as estimativas em três cenário distintos: (i) quando dispõe do resultado de somente um teste; (ii) quando dispõe dos resultados de dois testes; e (iii) quando dispõe dos resultados de três testes. A amostra conteve 175 animais, obtida por conveniência a partir de material encaminhado, de todas as regiões do Brasil, ao Laboratório de Diagnóstico de Doenças Bacterianas do LANAGRO-MG, entre os anos de 2008 a 2011. Os códigos para obter as estimativas foram implementados no OpenBUGS, por meio do algoritmo *Gibbs Sampler*. Os resultados apontaram que a prevalência estimada para brucelose bovina em animais suspeitos é de 79%, ou seja, de cada 100 animais com suspeita da doença, 79 são diagnósticos como doentes. Em relação às medidas de desempenho, AAT se mostrou mais sensível para diagnosticar a Brucelose Bovina, o 2-ME mais Especifico para não diagnosticar a Brucelose Bovina e o DBac mostrou-se 100% específico para não diagnosticar a doença e menos sensível para diagnosticar a doença.

Abstract

SOUZA, Márcio Rodrigues dos Santos, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, November of 2013. **Estimation of Sensitivity and Specificity of Diagnostic Tests of Bovine Brucellosis via Bayesian Inference.** Adviser: Carlos Henrique Osório Silva. Co-advisors: Fabyano Fonseca e Silva and Gérson Rodrigues dos Santos.

Brucellosis is an infectious and contagious disease caused by bacteria of the genus Brucella. It produces a characteristic infection in animals and may also contaminate humans. The tests used for diagnosis of brucellosis in Brazil are conducted in samples obtained from animals suspected of having the disease, slaughtered or that died at the farm. In Brazil there are few validation studies of diagnostic tests for brucellosis presenting statistical methodologies for the estimation of sensitivity and specificity satisfactorily. The present work used the methodology proposed by Joseph, Gyorkos e Coupal (1995) to obtain estimates of sensitivity and specificity of screening test Buffered Acidified Antigen (AAT) and confirmatory tests Mercaptoethanol (2-ME) and Bacteriological Diagnosis (DBAC), these tests are in accordance with the National Program for Control and Eradication of Animal Brucellosis and Tuberculosis (PNCEBT), which began in Brazil in 2001. The study was complemented with comparisons of the estimates in three different scenario: (i) when the result of only one test is available (ii) when results of two test are available, and (iii) results of three tests. The data contained samples from 175 animals, obtained by convenience from material sent from all regions of Brazil, to the Laboratory of Diagnosis of Bacterial Diseases of LANAGRO-MG, between the years 2008-2011. Statistical computations and Gibbs Sampler algorithm were implemented in OpenBUGS. Results showed that the estimated prevalence of bovine brucellosis in suspected animals is 79%, which means that for every 100 animals suspected of having the disease, 79 are diagnosed with it. Regarding performance measures, AAT was more sensitive for diagnosing Bovine Brucellosis, 2-ME more Specific for not diagnosing Bovine Brucellosis and DBac showed 100% specific for not diagnosing the disease and less sensitive for diagnosing the disease.

1 Introdução

1.1 Motivação

A brucelose é uma doença infecto contagiosa que acomete várias espécies de mamíferos, inclusive o ser humano. Nos bovinos essa patologia se manifesta por abortos no terço final de gestação ou no nascimento de bezerros fracos, sendo considerada uma zoonose de grande importância econômica (THOEN et al. 1993; ACHA e SZYFRES, apud LAGE, 2008, p.1). As perdas advindas da infecção por espécies *Brucella abortus* (bovinos e bubalinos) estão relacionadas à baixa eficiência reprodutiva dos animais, esterilidade e baixa produção de leite, com consequente diminuição da produção do rebanho e alimentos de origem animal (LAGE et al., 2008; BRASIL, 2006).

Estima-se que a diminuição da produção de carne e leite seja da ordem de 25%, que o decréscimo da produção de bezerros seja da ordem de 15% e que em cada cinco vacas infectadas, uma aborta ou torna-se permanentemente estéril (BRASIL, 2006; LAGE, 2008). Existe ainda a perda de prestígio e credibilidade da unidade de criação onde a doença é constatada, podendo acarretar em barreiras não tarifárias ao comércio internacional de produtos de origem animal, notadamente carne e leite, quando não se comprovar um controle efetivo da doença.

A erradicação dessa afecção no homem depende essencialmente da eliminação da enfermidade nos animais, uma vez que, o meio de contaminação para humanos é o contato com espécies infectadas ou com produtos destas (POESTER, 2009). Em 2001, o Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento (MAPA), responsável pelo controle e monitoramento da brucelose e tuberculose no Brasil, implantou o Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e da Tuberculose Animal (PNCEBT), com o objetivo de diminuir as taxas dessas zoonoses na saúde humana e, ao mesmo tempo, promover a competividade pecuária nacional (MEIRELLES-BARTOLI, 2010; BRASIL, 2006).

O PNCEBT introduziu a vacinação obrigatória contra a brucelose bovina e bubalina em todo o território nacional, definiu uma estratégia de certificação de propriedades livres ou monitoradas e estabeleceu o prazo, até dezembro de 2003, para que cada estado implementasse em todo o seu território a obrigatoriedade de vacinação de bezerras contra a brucelose. A expectativa era de que até dezembro de 2010, pelo menos 80% da população de fêmeas adultas entre 3 e 8 meses de idade tivessem sido vacinadas. Somente quando essa meta for atingida, é que a prevalência da brucelose estará em níveis que permitam passar à fase de erradicação (POESTER, 2009; BRASIL, 2006).

De acordo com Poester (2009) e Jardim et al. (2006), a brucelose é uma doença de ocorrência mundial, exceto em alguns poucos países que lograram erradicá-la. Entre os que obtiveram êxito em atingir este estágio destacam-se: Austrália, Canadá, Dinamarca, Finlândia, Holanda, Nova Zelândia, Noruega, Suécia, Reino Unido e Japão. Em outra frente, países europeus da região mediterrânea, países da África, Oriente Médio, Índia, Ásia Central, México, América Central e do Sul são especialmente afetados.

No Brasil, os Laboratórios Nacionais Agropecuários (LANAGRO's) são unidades decentralizadas, vinculadas ao MAPA, responsáveis em promover o suporte laboratorial aos programas e ações de competência da Secretaria de Defesa Agropecuária, em especial: (i) realizar estudos, ensaios, desenvolver e atualizar metodologias, bem como produzir e manter materiais de referência; e (ii) realizar análises fiscais, periciais, de monitoramento e de diagnóstico. O Laboratório Nacional Agropecuário em Minas Gerais (LANAGRO-MG) é uma das sete unidades que atua em duas das maiores áreas de fiscalização: a segurança alimentar e a saúde animal.

No LANAGRO-MG são realizados diagnósticos virológicos, sorológicos e bacteriológicos de doenças animais; são produzidos reagentes biológicos para diagnóstico de doenças; é realizado o controle de vacinas e reagentes para diagnóstico; são analisados alimentos para animais; são controlados alimentos de origem animal para consumo humano; são estudados resíduos biológicos em carnes; dentre outros. Por meio de contato com o pesquisador deste laboratório, surgiu o problema empírico da não existência, no Brasil, de um modelo estatístico que aborde os conceitos de estimação na validação das medidas de desempenhos de testes diagnósticos da brucelose bovina.

Em conformidade ao PNCEBT, o diagnóstico da brucelose bovina e bubalina deve ser realizado por meio do Diagnóstico Bacteriológico (DBac), conhecido como método direto; e/ou diagnóstico sorológico - método indireto - pelos seguintes testes: Antígeno Acidificado Tamponado (AAT), Anel em Leite (TAL), 2-mercaptoetanol (2-ME), Soroaglutinação em Tubos (SAT) e Fixação de Complemento (RFC). Considera-se os dois primeiros testes como de triagem e os três últimos como testes confirmatórios (BRASIL, 2006;LAGE et al, 2008; POESTER, 2009; MEIRELLES-BARTOLI, 2010).

Cabe destacar que, para que um teste diagnóstico seja amplamente utilizado e os seus resultados aceitos pela comunidade internacional, ele deve ser devidamente validado de acordo com normas estabelecidas pela Organização Mundial de Saúde Animal (OIE), sendo este um dos pré-requisitos para acreditação de laboratórios junto aos órgãos competentes, de acordo com a Norma ISO/IEC 17025, adotada pela própria OIE a partir de 2008. Daí surge, então, a necessidade de se estimar as medidas de desempenho dos testes utilizados para diagnosticar a brucelose bovina no Brasil.

1.2 Diagnóstico da Brucelose Bovina

A seguir é apresentado um resumo dos testes considerados no presente trabalho. As informações foram elaboradas por Paulo Martins Soares Filho, Fiscal Federal Agropecuário do LANAGRO-MG, o qual os autores são gratos.

A suspeita dessa zoonose está baseada fundamentalmente nos sinais clínicos de aborto, nascimento de bezerros fracos e esterilidade de fêmeas e machos. Apesar disso, o diagnóstico definitivo sempre dependerá de testes auxiliares, diretos ou indiretos, isto porque os sinais clínicos de brucelose bovina não são patognomônicos (NETO et al, 2005; LAGE et al, 2008).

O diagnóstico da brucelose pode ser realizado pelo método direto (testes bacteriológicos como DBac), que inclui o isolamento e a identificação do agente; por imunohistoquímica; por métodos de detecção de ácidos nucléicos - principalmente a reação da polimerase em cadeia (PCR); ou pela detecção de anticorpos contra *Brucella abortus*, considerado método indireto - testes sorológicos tais como o AAT e o 2-ME (BRASIL, 2006).

1.2.1 Teste Antígeno Acidificado Tamponado (AAT)

O AAT, que é utilizado como prova de triagem, é preparado com o antígeno na concentração de 8% tamponado em pH ácido (3,65) e coroado com o Rosa de Bengala. A maioria dos soros de animais bacteriologicamente positivos apresenta reação a esse teste. São provas muito úteis, mas tendem a ser demasiadamente sensíveis, especialmente em animais vacinados com B-19, por se tratar de amostra de B. abortus vacinal, amplamente utilizada no Brasil por recomendação do PNCETB. Essa amostra pode induzir formação de anticorpos que levam a reações falso-positivas, apresentando altas taxas de animais com resultados assim classificados. Quando isso ocorre, os reagentes nestas provas devem ser confirmados em outros testes (BRASIL, 2006; LAGE et al, 2008).

1.2.2 Teste Mercaptoetanol (2-ME)

O 2-ME é utilizado como prova confirmatória. É um teste que detecta somente a presença de imunoglobulinas G (IgG) no soro na medida que os radicais tiol do mercaptoetanol destroem as imunoglobulinas M (IgM), dando indicativo de infecção crônica. O tratamento do soro com 2-ME aumenta a especificidade da prova, visto que a destruição das IgM reduz a ocorrência de reações falso-positivas, normalmente mediadas por essa classe de imunoglobulinas (BRASIL, 2006; TOLÊDO, 2006; LAGE et al, 2008; MEIRELLES-BARTOLI; MATHIAS, 2010).

1.2.3 Teste Diagnóstico Bacteriológico (DBac)

A prova DBac é considerada como padrão-ouro, pois possui a vantagem da sua alta especificidade e capacidade de identificar diferentes espécies e biovariedades do agente. O isolamento e a identificação da *Brucela abortus* a partir de linfonodos e outros órgãos e secreções, bem como a partir do conteúdo estomacal do feto abortado e da placenta, apresenta bons resultados se a coleta e o transporte da amostra forem bem realizados e se o exemplar for processado em laboratórios capacitados. Devido ao risco de contaminação durante o processamento do espécime e à baixa capacidade de recuperar o microorganismo de amostras clínicas, esse teste apresenta baixa sensibilidade (BRASIL, 2006; LAGE et al, 2008).

1.3 Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos

A avaliação de testes diagnósticos baseia-se na sua relação com testes denominados Padrão Ouro, ou seja, que indicam corretamente o status de uma doença. Os resultados obtidos com os testes avaliados são comparados com o número de positivos (doente) e negativos (não doente) identificados pelo padrão ouro para obter-se as proporções de acertos e erros dos testes diagnósticos.

Em estudos epidemiológicos são utilizadas as seguintes definições: **Sensibilidade (S)** do teste: probabilidade condicional do teste resultar positivo quando há doença; **Especificidade (E)** do teste: probabilidade condicional do teste resultar negativo quando não há doença; **Prevalência (P)** da doença: proporção de indivíduos doentes na população. A sensibilidade e a especificidade do teste permitem obter as taxas de erros denominada falso positivo e falso negativo: **Falso negativo (1-S)**: probabilidade condicional do teste resultar negativo quando há doença; **Falso positivo (1-E)**: probabilidade condicional do teste resultar positivo quando não há doença. Se um teste apresentar $S > E$, diz-se que ele é mais sensível em diagnosticar a doença. Por outro lado, se $E > S$, diz-se que ele é mais específico para não diagnosticar a doença.

A Tabela 1 ilustra um resumo desse cenário com um teste. É importante frisar que estes resultados podem ser obtidos somente quando existe um teste padrão ouro.

Tabela 1: Frequência populacional de acertos e erros de um teste diagnóstico

Resultado do Teste	Status da Doença: Doente	Status da Doença: Não Doente	Total
Positivo	Y_1	$N_1 - Y_1$	N_1
Negativo	Y_2	$N_2 - Y_2$	N_2
Total	$Y_1 + Y_2$	$N - (Y_1 + Y_2)$	N

Fonte: Elaborado pelo autor.

Com base na Tabela 1, tem-se que:

$$S = \frac{Y_1}{Y_1 + Y_2} \qquad E = \frac{N_2 - Y_2}{N - (Y_1 + Y_2)} \;, \quad P = \frac{Y_1 + Y_2}{N} \;,$$

Portanto,

$$1 - S = \frac{Y_2}{Y_1 + Y_2} \;\; e \;\; 1 - E = \frac{N_1 - Y_1}{N - (Y_1 + Y_2)},$$

são os parâmetros de interesse.

Mesmo com a aplicação de diversos estudos diagnósticos, a presença de uma doença em um indivíduo, muitas vezes, não pode ser avaliada com exatidão (Hui e Walter, 1980). Empiricamente, situações onde os indivíduos não podem ser observados pelo teste padrão ouro ocorrem com frequência. Segundo Pinho (2001), muitos desses testes, considerados padrão ouro apresentam dificuldades para sua aplicação, tais como o alto custo financeiro, o risco à integridade física ou ainda a falta de evidência que justifique sua aplicação.

Na medicina veterinária é comum substituir um teste padrão ouro (teste perfeito) por um teste de diagnóstico (teste imperfeito) que possua as taxas de erros (falso positivo e/ou falso negativo) diferentes de zero. Sendo assim, os parâmetros de desempenho dos testes necessitam ser estimados com o auxílio de procedimentos inferenciais da estatística.

1.4 Métodos de Validação empregados no Brasil

A brucelose é uma enfermidade infecto-contagiosa que não apresenta sintomas clínicos patognomônicos. O emprego de provas auxiliares é, portanto, fundamental para que seja firmado o diagnóstico da brucelose. O isolamento e a identificação do agente causal são considerados o padrão-ouro para o diagnóstico da enfermidade. Entretanto são provas caras, demoradas, de alto risco e requerem pessoal qualificado e instalações e procedimentos que atendam ao nível III de segurança biológica. Testes indiretos, como as provas sorológicas, são a alternativa mais viável para realizar o diagnóstico da brucelose por não apresentarem as desvantagens do isolamento e da identificação do agente, por esta razão são mais utilizados (BRASIL, 2006; POESTER et al., 2010).

De acordo com Reitsma et al. (2009), podem ocorrer diversas situações problemáticas com o teste de referência, o padrão ouro. Pode não ser possível a realização do padrão ouro em todos os indivíduos, ou o teste padrão ouro pode ser substancialmente imperfeito, ou pode não existir um padrão ouro para a enfermidade. Não existe uma solução universalmente aceita em pesquisas de diagnóstico, com relação a estes problemas. Várias soluções foram propostas, cada um com seus próprios méritos e limitações. Reitsma et al. (2009) descrevem as seguintes alternativas que podem ser empregadas para avaliar as medidas de desempenho de um teste de diagnóstico, com relação aos problemas citados:

1. **Comparação com teste padrão ouro:** Estimativas de desempenhos são obtidas com base nos padrões observados de concordância entre os resultados do teste e os resultados do padrão ouro;

2. **Padrão Ouro Imperfeito:** Estimativas de desempenhos são corrigidas com base nas evidências externas sobre o grau de imperfeição do teste de referência padrão ouro. Alternativas: análise de sensibilidade; reanalisar para uma variedade de taxas de erro plausíveis para o padrão de referência.

3. **Construção do padrão ouro**: Vários testes são usados para verificação. Os resultados de uma série de testes são combinados para construir o resultado padrão de referência, com base em: (i) Padrão ouro combinado; (ii) Painel de testes; e (iii) análise de classe latente.

4. **Validar os Resultados do Teste pelas medidas de desempenho:** A utilidade de um teste é explorada, relacionando as medidas de desempenho dos testes com outras características relevantes, resultados de testes clínicos, ou de eventos futuros.

No Brasil, a alternativa atualmente mais empregada para a estimação da sensibilidade e da especificidade de um determinado teste é a partir da construção do padrão ouro - item 3 descrito por Reitsma et al. (2009) - por meio dos resultados de uma série de testes, ou por um único teste de referência com baixas taxas de falso positivo e falso negativo.

Por exemplo, Pinto et al. (2005) compararam o AAT com 2-ME e RFC em uma amostra de rebanhos de bubalinos. A sensibilidade e a especificidade do AAT, em comparação com a combinação dos resultados da 2-ME e da RFC , foram estimadas em 93,03% e 100% respectivamente.

Greve et al, (2007) compararam os testes AAT, 2-ME e SAL, em uma amostra de 70 animais. O AAT apresentou sensibilidade de 100% e a especificidade de 95% na comparação com SAL, e sensibilidade de 100% e especificidade de 77% quando comparado com 2-ME. Já o 2-ME apresentou sensibilidade de 88% e especificidade de 100% quando comparado com AAT e sensibilidade de 89% e especificidade de 100% quando comparado com SAL.

Meirelles-Bartoli e Mathias (2010) compararam os testes AAT com 2-ME+SAL e RFC. A sensibilidade do AAT foi de 99,6% e a especificidade foi de 83,9%. Jardim et al (2010) compararam a eficiência dos testes ELISA indireto, AAT e 2-ME em rebanho bovinos vacinados (G1) e não vacinados (G2), tendo como referência o teste RFC. A sensibilidade do AAT foi de 100% em ambos G1 e G2, já a especificidade foi de 95,5% em G1 e de 98,9% em G2. Já para o 2-ME, a sensibilidade foi de 100% em G1 e G2, a especificidade de 94% em G1 e de 94,7% em G2).

Adicionalmente às considerações anteriormente, outra alternativa comumente aplicada em laboratórios de diagnósitico no Brasil consiste em se aplicar uma série de testes (denominado painel de testes) e utilizar os resultados da maioria como referência, ou seja, classificar como animais doentes os com resultados positivos nas provas e animais não doentes os com resultados negativos nas provas, (MATHIAS, et al, 1998; POESTER et al., 2010).

1.5 Justificativa

Considera-se que um teste perfeito deve detectar a infecção em diferentes estágios da doença e apresentar taxas de falso positivos e falso negativos iguais à zero. Atualmente ainda não existe tal teste para o diagnóstico da brucelose bovina no mundo (BRASIL, 2006).

Adicionalmente, no Brasil, são poucos os estudos de validação de testes diagnósticos para brucelose de forma que sejam estimadas a sensibilidade e a especificidade satisfatoriamente. Isso decorre basicamente da dificuldade de obtenção de material para validação e do desconhecimento, por parte dos clínicos, da existência de metodologia estatísticas adequadas para a estimação de Sensibilidade e Especificidade de testes diagnósticos. Por esses motivos o Brasil atualmente não atende às exigências internacionais estabelecidas pela OIE.

Os testes complementares para diagnóstico de brucelose (AAT, 2-ME e DBac), apesar de serem utilizados há muitos anos no Brasil, ainda não foram completamente validados em termos de se estimar sua sensibilidade e especificidade. O uso de padrões-ouro implica necessariamente na comparação de novos testes com um outro perfeito, o que na realidade não existe. Daí a dificuldade de se validar testes diagnósticos utilizando-se métodos estatísticos tradicionais, os quais são dependentes de estimações pouco confiáveis, decorrentes justamente da imperfeição dos testes, isto é, do elevado número de falso-positivos e falso-negativos. O desconhecimento desses parâmetros de validação impede uma comparação objetiva dos testes diagnósticos disponíveis, dificulta a tomada de decisão por parte dos clínicos, além de incitar dúvidas com relação ao melhor uso daqueles - triagem, confirmação, padrão-ouro etc.

Diante do exposto, o propósito deste trabalho é demostrar a metodologia de Joseph, Gyorkos e Coupal (1995), para estimar a sensibilidade e a especificidade de três testes diagnósticos da brucelose bovina em animais com suspeita de infecção, além da prevalência da doença.

1.6 Objetivos

1.6.1 Objetivo Geral

- Mostrar em detalhes como aplicar a metodologia estatística proposta por Joseph, Gyorkos e Coupal (1995) para estimar os valores de prevalência, sensibilidade e especificidade de três testes diagnósticos para detectar brucelose bovina.

1.6.2 Objetivo Específico

- Comparar as estimativas em três cenários distintos: (i) quando se dispõe dos resultados de somente um teste; (ii) quando se dispõe dos resultados de dois testes; (iii) quando se dispõe dos resultados de três testes diagnósticos;

1.7 Estrutura da Dissertação

A dissertação está organizada no seguinte formato: o Capítulo 2 apresenta uma breve revisão de literatura com ênfase nos principais trabalhos similares ao presente estudo, citação de alguns estudos publicados na última década relacionados ao método no âmbito da medicina veterinária e na discussão de dois pressupostos relevantes para o modelo: independência condicional e identificabilidade; o Capítulo 3 apresenta os conceitos estatísticos e os modelos empregados na metodologia de Joseph, Gyorkos e Coupal (1995); após, no Capítulo 4, são apresentados os resultados obtidos e, finalmente, no Capítulo 5, as considerações finais.

2 Revisão de Literatura

2.1 Modelo de Variável Latente

O modelo denominado de variável latente surge quando as medidas de desempenho de um teste diagnóstico são estimadas sem a necessidade de comparação com o teste de referência, padrão-ouro. Isto é, tradicionalmente, as medidas de desempenho de um teste diagnóstico são avaliadas por meio dos resultados positivos ou negativos do teste comparados aos do padrão-ouro. A sensibilidade é calculada a partir dos animais classificados como doentes, e a especificidade a partir dos animais classificados como não doentes. Porém, na ausência do padrão-ouro, as medidas de desempenho são estimadas por meio das variáveis latentes (TOFT, JØRGENSEN e HØJSGAARD, 2005).

Hui e Walter (1980) descreveram pela primeira vez o modelo de variável latente por meio do método da máxima verossimilhança. Os pesquisadores consideraram dois testes (ambos com sensibilidade e especificidade desconhecida) aplicados simultaneamente em duas populações com diferentes níveis de prevalência da doença.

A partir do trabalho de Hui e Walter, segundo Pereira (2001), o trabalho de Walter e Irwig (1988) tem sido utilizado como referência desde 1988. Os autores elaboram um resumo das propostas de modelagens apresentadas até então na avaliação de testes diagnósticos sob o ponto de vista frequentista, chamando a atenção para o uso de classe latente a partir de métodos numéricos e a necessidade de restrições nos parâmetros e/ou estratificação da população.

Uma alternativa a esse método foi apresentada por Joseph, Gyorkos e Coupal (1995). Os autores estimaram as medidas de desempenho de testes diagnósticos por meio da abordagem Bayesiana. A intenção dos pesquisadores era eliminar a necessidade de restrições paramétricas mediante distribuições *a priori* sobre os parâmetros desconhecidos. No enfoque Bayesiano os dados, por meio da função de verossimilhança, são combinados com as distribuições à priori dos parâmetros desconhecidos, obtendo-se as distribuições à posteriori, que são utilizadas para condução das inferências de interesse (MARTINEZ, 2003).

Métodos estatísticos para a avaliação de testes de diagnóstico na ausência do padrão ouro vem sendo cada vez mais empregados na medicina veterinária (MARTINEZ, 2003; GEORGIADIS, et al. 2005). Com esse enfoque, Enøe, Georgiadis e Johnson (2000) revisaram o modelo de variável latente para estimar a sensibilidade e a especificidade de testes diagnósticos e a prevalência, quando o verdadeiro estado da doença é desconhecido. No primeiro momento eles apresentaram o caso em que um teste de referência imperfeito está disponível, e posteriormente exibiram os métodos descritos por Hui e Walter (1980) e Joseph, Gyorkos e Coupal (1995).

Branscum, Gardner e Johnson (2005) propuseram o modelo de variável latente Bayesiano com uma apresentação concisa dos aspectos relacionados à implementação computacional da estimação das medidas de desempenhos nos seguintes cenários: um teste e uma população; dois testes independentes em duas ou mais populações; e três testes em duas ou mais populações.

Observa-se atualmente que os métodos estatísticos para se estimar as medidas de desempenho dos testes diagnóstico, na ausência de um padrão ouro, estão sendo cada vez mais empregados em trabalhos da Medicina Veterinária (ENØE, GEORGIADIS E JOHNSON, 2000). Alguns exemplos são: doenças respiratórias em suínos (ENØE et al., 2001); paratuberculose bovina (NIELSEN et al., 2002); Imunodeficiência Bovina a vírus (ORR, OREILLY e SCHOLL, 2003); Streptococcus suis (ENGEL et al., 2006); anticorpos contra o Toxoplasmose em ovinos (MAINAR-JAIME; BARBERÁN, 2007); detecção de Salmonella em suínos abatidos (MAINAR-JAIME et al., 2008); mastite (URLER, 2009); Mycoplasma suis (PEREYRA et al., 2011); tuberculose bovina (ÁLVARES et al., 2012); Brucelose suína (PRAUD et al., 2012) e Brucelose bovina (SANOGO et al., 2013).

Nesses estudos, os autores, de algum modo, empregaram o modelo de variáveis latentes. Entretanto, para estimarem as medidas de desempenho dos testes relacionados aos modelos, os pesquisadores não ignoraram as pressuposições de independência condicional e identificabilidade. Suposições estas sintetizadas nas seções seguintes.

2.2 Independência Condicional dos Testes

A hipótese de independência condicional é muito difícil de justificar, sobretudo se os testes baseiam-se no mesmo tipo de fenômeno, por exemplo, a detecção de anticorpos. Afirmar que dois testes são condicionalmente independentes em relação à doença é admitir que a probabilidade de um resultado do teste não depende do conhecimento do resultado do outro teste (TOFT, JORGENSEN e HOJSGAARD, 2005).

Por exemplo, sejam P_1 e P_2, os eventos de dois testes diagnósticos, 1 e 2, resultarem em positivo (indicarem presença da doença) e D o evento de haver doença. Considere a seguinte probabilidade condicional: $P(D|P_1, P_2)$, ou seja, de haver doença dado P_1 e P_2. Pela definação,

$$\begin{aligned} P(D|P_1,P_2) &= \frac{P(D,P_1,P_2)}{P(P_1,P_2)} \\ &= \frac{P(D)P(P_1|D)P(P_2|D,P_1)}{P(P_1,P_2)} \\ &\propto P(D)P(P_1|D)P(P_2|D,P_1). \end{aligned}$$

Sob a hipótese de independência condicional dos dois testes $P(P_2|D,P_1) = P(P_2|D) = S_2$, a sensibilidade do teste 2. Portanto,

$$\begin{aligned} P(D|P_1,P_2) &\propto P(D)P(P_1|D)P(P_2|D,P_1) \\ &\propto P(D)P(P_1|D)P(P_2|D) \\ &\propto PS_1S_2. \end{aligned}$$

É importante destacar que a independência condicional é uma hipótese bastante forte (HUI et al, 1998). Dois testes são condicionalmente independentes quando a sensibilidade (ou especificidade) de um determinado teste não depende dos resultados positivos (ou negativos) de um outro, ou vice e versa (GARDNER et al, 2000). Como um exemplo, admita que o teste AAT tem sensibilidade de 0,8. Portanto, em uma população de 1000 animais verdadeiramente doentes, espera-se que 200 animais sejam classificados como falso-negativo. Se um segundo teste (2-ME), com sensibilidade 0,6, é utilizado para testar os 200 animais com resultado falso-negativo no AAT, a independência condicional entre o AAT e 2-ME indica que 120 dos 200 animais devem apresentar resultado positivo para o teste 2-ME.

Segundo Pereira (2001), a dependência condicional tem sido desenvolvida sobre duas técnicas: $i)$ efeito fixo, sobre a condição do conceito de covariância condicional; e $ii)$ efeito aleatório, sobre a condição de incluir no modelo uma variável contínua, latente, com densidade normal padrão. De acordo com Toft, Jørgensen e Højsgaard (2005), Vacek, em 1985, demonstrou com um modelo segundo os pressupostos de Hui e

Walter (1980), dando ênfase ao conceito de covariância condicional (efeito fixo), que a dependência condicional introduz viés nas estimativas, no sentido de que ignorar uma correlação positiva superestima as propriedades do teste. Por outro lado, ignorar correlações negativas tende a subestimar as propriedades do teste.

A independência condicional entre os testes, em geral, não pode ser ignorada em modelos de classes latentes. Não impor independência condicional resulta em um modelo que não tem identificabilidade, de uma maneira que não pode ser tratada recorrendo-se à adição de mais testes ou à divisão da amostra em mais populações (TOFT, JØRGENSEN e HØJSGAARD, 2005). No presente estudo assume-se independência condicional entre os testes.

Outras propostas e/ou aplicações de modelos de avaliação de testes diagnósticos considerando-se a dependência condicional, podem ser vistas em: Gardner et al (2000); Enøe et al (2001); Dendukuri e Joseph (2001); Toft, Jørgensen e Højsgaard (2005); Branscum, Gardner e Johnson (2005); Engel et al (2006) ; Pereira (2011) e Sanogo et al (2013).

2.3 Identificabilidade do Modelo

Seja F um modelo probabilístico para uma variável aleatória Y indexada pelo parâmetro θ. O modelo é identificável se dado θ_1, $\theta_2 \in \Theta$, onde $\theta_1 \neq \theta_2$ corresponder a $F_y(\theta_1) \neq F_y(\theta_2)$; o modelo é não identificável se existem $\theta_1 \neq \theta_2$ de tal modo que $F_y(\theta_1) = F_y(\theta_2)$. Ou seja, diferentes parâmetros resultam em uma mesma distribuição (JONES et al., 2010).

Sob a hipótese de independência condicional entre os testes, suponha-se que k testes sejam ensaiados numa única população, com enfermidade desconhecida (doente ou não doente). Os resultados de classificação dos k testes resultam em uma tabela com $2^k - 1$ células de contagem, seguindo uma distribuição multinominal com probabilidade desconhecidas. Para cada célula associada à tabela, atribui-se uma probabilidade que depende da taxa de prevalência (P), da sensibilidade (S_k) e da especificidade (E_k) (MENTEN; BOELAERT; LESAFFRE, 2008). Logo, o problema de identificabilidade está associado com o número de testes disponíveis e o número de células.

Em um cenário onde são aplicados, em uma única população, k testes condicionalmente independentes, o modelo apresenta $2k + 1$ parâmetros a serem estimados (k sensibilidades, k especificidades e uma taxa de prevalência) e $2^k - 1$ graus de liberdades (gl). Sendo assim, o modelo apresenta a condição básica para identificabilidade somente se $gl \geq 2k + 1$ (WALTER; IRWIG, 1998; JONES et al, 2010; PEREIRA, 2011).

Uma opção para saturar os graus de liberdade do modelo e, dessa forma, reestabelecer a condição básica para identificabilidade ($gl \geq qp$) é o uso do método de estratificação da população em v estratos, segundo o modelo de Hui e Walter (1980), em que as taxas de prevalências da doença são diferentes entre os estratos, mas os parâmetros de desempenho dos testes são semelhantes entre os estratos (PEREIRA, 2011). Uma alternativa ao modelo de Hui e Walter (1980) foi apresentada por Joseph, Gyorkos e Coupal (1995), na tentativa de eliminar as restrições e ao mesmo tempo obter estimativas confiáveis para os parâmetros sem condições básicas de identificabilidade. Os pesquisadores propuseram, por meio da inferência Bayesiana, o uso da *priori* não informativa para prevalência e *prioris* informativas para os parâmetros de desempenhos dos testes.

Tanto a abordagem frequentista quanto a Bayesiana apresentam falta de identificabilidade. Sob o enfoque frequentista, a solução consiste em adicionar restrições para o espaço de parâmetros, tornando o modelo identificável. Sob o enfoque Bayesiano, tem-se a escolha entre a adição de tais limitações e acrescentar distribuições *a priori* adequadas para os modelos não identificados (WALTER; IRWIG, 1998; GARRET; ZEGER, 2000; XIA;CARLIN, 2006).

No presente trabalho, admitiu-se que as informações *a priori* dos testes originadas a partir do conhecimento técnico dos especialistas do LANAGRO-MG supriram a falta de idendificabilidade para os modelos, de modo que o grau de liberdade (gl) foi menor que o número de parâmetros a serem estimados (qp).

3 Material e Métodos

3.1 Metodologia: Referencial Teórico

No presente trabalho estimou-se a *Prevalência (P)* da brucelose bovina na população de animais suspeitos, bem como as medidas de desempenho de três testes diagnóstico da brucelose bovina - AAT, 2-ME e DBac: Sensibilidade (S) e Especificidade (E), e, consequentemente, suas taxas de erros dadas pelo Falso-negativo (CS) e Falso-positivo (CE).

Sendo assim julga-se pertinente apresentar um breve resumo sobre os conceitos, modelos e metodologias da Estatística que serão empregados no presente estudo: inferência Bayesiana; função de verossimilhança; distribuição binomial; distribuição multinominal; distribuição beta; método Monte Carlo via cadeias de Markov e algoritmo *Gibbs Sampler*.

3.1.1 Inferência Bayesiana

A inferência sob o enfoque Bayesiano consiste essencialmente em incorporar à estimação de parâmetros outras informações além da amostra. Essas informações adicionais podem ser subjetivas, como a opinião de um especialista ou resultados de pesquisas anteriores. São conhecimentos que expressam a incerteza do pesquisador à respeito dos parâmetros, antes de se observar os dados. Formalmente são representadas pelas distribuições *a priori*.

O método Bayesiano exige que se definam distribuições *a priori* para cada parâmetro de interesse e também que se defina a função de verossimilhança da amostra. O teorema de Bayes é o seguinte resultado:

$$\pi(\theta|\mathbf{y}) = \frac{g(\theta).f(\mathbf{y}|\theta)}{\int g(\theta).f(\mathbf{y}|\theta)d\theta}$$

ou seja, a *distribuição a posteriori* de θ, $\pi(\theta|\mathbf{y})$ é proporcional ao produto entre a distribuição *a priori* e a função de verossimilhança, dada por:

$$\pi(\theta|\mathbf{y}) \propto g(\theta).f(\mathbf{y}|\theta).$$

De um modo genérico, $f(\mathbf{y}|\theta)$ é a função densidade de probabilidade ou a f.p. conjunta da amostra, e é denominada função de verossimilhança, sendo comumente denotada por $L(\theta)$, sendo θ um escalar ou vetor.

3.1.2 Função de Verossimilhança

Conforme definido por Bolfarine e Sandoval (2000), uma sequência $Y_1, ..., Y_n$ de n variáveis aleatórias independentes e identificamente distribuídas (i.i.d.) com função densidade (f.d.p) ou no caso discreto, função de probabilidade (f.p.) $f(y|\theta)$ é dita ser uma amostra aleatória de tamanho n da distribuição de Y. Nesse caso, tem-se,

$$f(y_1, ..., y_n|\theta) = \prod_{i=1}^{n} f(y_i|\theta) = f(y_1|\theta)...f(y_n|\theta). \tag{1}$$

A função denominada **função de verossimilhança** de θ, correspondente à amostra observada $\mathbf{y} = (y_1, ..., y_2)$ é denotada por:

$$L(\theta|\mathbf{y}) = \prod_{i=1}^{n} f(y_i|\theta). \tag{2}$$

Em suma, a função de Verossimilhança representa a "probablidade conjunta"da amostra.

3.1.3 Modelos de Probabilidade

3.1.3.1 Distribuição Binomial

A variável aleatória Y tem distribuição binomial, com parâmetro $\theta = (n,p)$ e função de probabilidade dada por:

$$f(y|\theta) = \begin{pmatrix} n \\ y \end{pmatrix} p^y(1-p)^{n-y}, \quad y = 0,1,\ldots,n,$$

em que $0 < p < 1$. Se Y tem distribuição $Binomial(n,p)$ denotada por $Y \sim Bin(n,p)$. Pode-se verificar que $Y = \sum i = 1^n X_i$, sendo $X_1, \ldots, X_n$ uma amostra aleatória da distribuição Bernoulli, cuja a função de probabilidade é dada por

$$f(x_i|p) = p^{x_i}(1-p)^{1-x_i}, \quad x_i = 0{,}1,$$

$i = 1, \ldots, n$. A esperança e a variância de Y são dadas por:

$$E(Y) = np \quad e \quad Var(Y) = np(1-p)$$

No presente trabalho as variáveis latentes (definidas mais adiante no texto) assumi distribuição binomial com os parâmetros p_i desconhecidos.

3.1.3.2 Distribuição Multinomial

A distribuição multinomial é uma generalização da binomial quando se considera um experimento aleatório executado n vezes, com k possíveis resultados cujas probabilidades são $p_1, \ldots, p_k$. As variáveis aleatórias discretas $Y_1, Y_2, \ldots, Y_k$ indicam o total de ocorrências de cada uma das k respostas tais que $n = Y_1 + Y_2 + \ldots + Y_k$. A função de probabilidade é dado por:

$$f(y_1, \ldots, y_k|p_1 \ldots p_k) = \frac{n!}{y_1! \ldots y_k!} p_1^{y_1} \ldots p_k^{y_k}, \quad y_i = 0, \ldots, n, \quad \sum_{i=1}^{k} y_i = n,$$

para $0 < p_i < 1$ e $\sum_{i=1}^{k} p_i = 1$. Além disso, a distribuição marginal de cada Y_i é uma binomial com parâmetros n e p_i e

$$E(Y_i) = np_i, \quad Var(Y_i) = np_i(1-p_i), \quad e \quad Cov(Y_i,Y_j) = -np_ip_j.$$

Devido às características das variáveis investigadas neste trabalho, a função de verossimilhança é estabelecida com base numa amostra da distribuição multinomial.

3.1.3.3 Distribuição Beta

A distribuição Beta atribue probabilidade 1 para o intervalo finito [0,1]. Desse modo, é utilizada para modelar proporções (CASELLA e BERGER, 2010). Uma variável aleatória, Y, tem uma distribuição beta com parâmetros α e β se a densidade de probabilidade é dada por

$$f(y|\alpha,\beta) = \begin{cases} \frac{1}{B(\alpha,\beta)} \quad y^{\alpha-1}(1-y)^{\beta-1} & , 0 \leq x \leq 1 \; e \; \alpha,\beta > 0 \\ 0 \qquad\qquad , c.c. & \end{cases}$$

onde $B(\alpha,\beta)$ denota a função beta,

$$B(\alpha,\beta) = \int_0^1 y^{\alpha-1}(1-y)^{\beta-1}dx$$

A média e a variância são dadas por,

$$E(Y) = \frac{\alpha}{\alpha+\beta} \quad e \quad Var(Y) = \frac{\alpha\beta}{(\alpha+\beta)^2(\alpha+\beta+1)}$$

A distribuição beta pode assumir muitas formas de acordo com a variação dos valores dos parâmetros α e β. Sendo assim, a beta foi utilizada como distribuição *a priori* para os parâmetros P, S e E e na definição dos valores dos hiperparâmetros.

3.1.4 Método Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC)

Nesta subseção é apresentado o conceito de métodos de simulação estocástica em Inferência Bayesiana. O foco principal é apresentar o método Monte Carlo via cadeias de Markov (MCMC) Gibbs Sampler que são amplamente empregados em Inferência Bayesiana. Na primeira parte, abordam-se os conceitos básicos integração de Monte Carlo, e posteriormente o método de simulação baseado em cadeia de Markov, o MCMC, enfatizando o modelo empregado na presente pesquisa.

3.1.4.1 Integração Monte Carlo

Suponha-se que o interesse seja calcular uma integral complexa,

$$I = \int_a^b h(\theta)d\theta.$$

Ao decompor $h(\theta)$ pelo produto da função $f(\theta)$ e a função densidade de probabilidade $p(\theta)$ definida no intervalo (a, b), tem-se então:

$$\int_a^b h(\theta)d\theta = \int_a^b f(\theta)p(\theta)d\theta = E_{p(\theta)}\left[f(\theta)\right]$$

de modo que, a integral é represantado como o valor esperado de $f(\theta)$ sobre a densidade do $p(\theta)$. Portanto, se dispomos de número suficiente n variáveis aleatórias $\theta_1, \theta_2, \ldots \theta_n$ referente a densidade do $p(\theta)$, então a integração Monte Carlo é dado por:

$$E_{p(\theta)}\left[f(\theta)\right] \cong \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} f(\theta_i)$$

A integração de Monte Carlo pode ser empregada para obter a marginal *a posteriori* aproximada indispensável para análise Bayesiana. Considere a integral $\int_a^b f(y|\theta)p(\theta)d\theta$, a aproximação por meio do método Monte Carlo é dado por:

$$I(\hat{\theta}) = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} f(y|\theta_i)$$

onde os θ_i são originados da função densidade de probabilidade $p(\theta)$. O erro padrão Monte Carlo é dado por:

$$SE^2\left[I(\hat{\theta})\right] = \frac{1}{n}\left(\frac{1}{n-1}\sum_{i=1}^{n}\left(f(y|\theta_i) - I(\hat{\theta})\right)^2\right).$$

3.1.4.2 Cadeia de Markov

Seja θ o valor referente a uma variável aleatórios no tempo s. Um processo estocastico é chamado de processo de Markov se as probabilidades de transição entre diferente valores do estado de tempo dependem apenas do estado atual da variável aleatória, ou seja:

$$f(\theta^{(s+1)}|\theta^{(s)}, \ldots, \theta^{(1)}) = f(\theta^{(s+1)}|\theta^{(s)}).$$

Além disso, $f(\theta^{(s+1)}|\theta^{(s)})$ é independente no tempo s. Uma Cadeia de Markov refere-se a uma sequência de variáveis aleatórias $\theta^{(s)}, \ldots, \theta^{(1)}$ gerada por um processo de Markov.

O método MCMC requer que a cadeia seja: *(i) homogênea*, isto é, as probabilidades de transição de um estado para outro são invariantes; *(ii) irredutível*, isto é, cada estado pode ser atingido a partir de qualquer outro com um número finito de iterações; e *(iii) aperiódica*, isto é, que não haja estados absorventes.

O MCMC consiste então em simular uma variável aleatória por meio de uma cadeia de Markov. Ele é utilizado na geração de valores de variáveis aleatórias e é útil para aproximar cálculos complicados, mais notavelmente cálculos envolvendo integrações e maximizações. Esse método tem sido aplicado na obtenção das distribuições marginais de forma iterativa, nas situações em que a forma algébrica é inviável. O objetivo do MCMC na inferência Bayesiana é gerar uma amostra aleatória da distribuição, de modo que se possa calcular estimativas amostrais, como média, variância, ou algumas outras características dessa distribuição com um determinado grau de precisão (CASELLA, GEORGE, 1992).

A distribuição *a posteriori* de interesse fornecida pelo método Bayesiano permite também estimar o chamado intervalo de credibilidade (ICr), por meio dos percentis . Esta medida é similar ao intervalo de confiança (IC) gerado pelo método clássico, onde um IC 95% significa que se o experimento fosse repetido um número grande de vezes, de cada 100 destas repetições, aproximadamente 95 produziriam um intervalo que contém o verdadeiro (e desconhecimento) valor do parâmetro estimado. Por sua vez, o ICr 95% é um intervalo em que se estima que há uma chance de 95% do verdadeiro valor do parâmetro estimado estar nele contido (MARTINEZ, 2003).

Os segmentos do método MCMC mais utilizados são o *Gibbs Sampler* e o algoritmo *Metropolis-Hastings*. A idéia básica é simular um passeio aleatório no espaço amostral θ que converge para uma distribuição estacionária, que é a distribuição *a posteriori* de interesse. No presente trabalho, será abordado apenas o algoritmo *Gibbs Sampler*, que tem sido extremamente útil na resolução de problemas multidimensionais.

3.1.5 Gibbs Sampler

O algoritmo *Gibbs Sampler*, introduzido por Geman e Geman (1984), em sua versão básica, é um caso especial do algoritmo Metropolis-Hastings. Uma das vantagens do *Gibbs Sampler* é que, em cada passo, os valores amostrados são gerados a partir de distribuições conhecidas (NTZOUFRAS, 2009).

Diferentemente do algoritmo Metropolis-Hastings, no qual há um mecanismo de aceitação-rejeição, no *Gibbs Sampler* a cadeia irá sempre se mover para um novo valor. As transições de um estado para outro são realizadas de acordo com as distribuições condicionais completas (EHLERS, 2007).

Para os modelos de classe latente voltados à avaliação de medidas de desempenho dos testes diagnósticos apresentados neste trabalho, tem-se que este algoritmo iterativo consiste basicamente nos seguintes passos em cada iteração m $(m = 1, 2, \ldots, M)$:

1. gerar um valor para a variável latente $Y_v^{(m)}$, que representa o número verdadeiro, porém desconhecido de animais doentes no *v-ésimo* estrato, a partir da distribuição $binomial(n_v, p_v)$, considerando os chutes iniciais de cada parâmetro do vetor $\theta^{(0)}$ e os hiperparâmetros conhecidos;

2. gerar um valor para cada parâmetro do vetor $\theta^{(m)}$ diretamente das distribuições condicionais *a posteriori* - distribuições estas mostradas mais adiante, na subseção 3.2.1 - com forma padrão conhecida e considerando-se os hiperparâmetros conhecidos;

3. repetir os dois itens anteriores uma quantidade de vezes suficiente para garantir a estacionaridade da amostral final.

A convergência é examinada utilizando-se o pacote BOA do Software R, por meio dos testes de Gelman e Rubin (1992) e Geweke (1992), conforme apresentado por Nogueira D.A. (2004), considerando-se duas cadeias com um período de aquecimento de 1.000 em 100.000 iterações.

3.2 Inferência Bayesiana para Estimação de Medidas de Desempenho de Testes Diagnósticos na Ausência de Padrão Ouro - Joseph, Gyorkos e Coupal (1995)

Os códigos do OpenBUGS para implementação das metodologias descritas a seguir são apresentados no Apêndice B.

3.2.1 Um Teste Diagnóstico - Modelo 1

Considere os dados apresentados na Tabela 2.

Y_1 e Y_2 são informações não disponíveis (variáveis latentes), cujas distribuições condicionais podem ser especificadas por:

$$Y_1|n_1,\theta \sim Binomial\,(n_1,p_1), \quad Y_2|n_2,\theta \sim Binomial\,(n_2,p_2).$$

Tabela 2: Possíveis resultados de um teste diagnóstico, na ausência de um padrão ouro.

Resultado do Teste	Status da Doença		Total
	Doente (D)	Não Doente (D^c)	
Positivo (P)	Y_1	$n_1 - Y_1$	n_1
Negativo (N)	Y_2	$n_2 - Y_2$	n_2
Total	$Y_1 + Y_2$	$n - (Y_1 + Y_2)$	n

Fonte: Elaborado pelo autor.

As probabilidades p_1 e p_2 podem ser especificadas como:

$$p_1 = P(D|P) = \frac{P(D).P(P|D)}{P(D).P(P|D) + P(D^c).P(P|D^c)} = \frac{P.S}{P.S + (1-P).(1-E)} \quad (3)$$

$$p_2 = P(D|N) = \frac{P(D).P(N|D)}{P(D).P(N|D) + P(D^c).P(N|D^c)} = \frac{P.(1-S)}{P.(1-S) + (1-P).E} \quad (4)$$

Seja $\theta = (P,S,E)$ o vetor de parâmetros. A função de verossimilhança $L(\theta|n_1, n_2, Y_1, Y_2)$ proporcional à distribuição multinomial é dada por:

$$\begin{aligned} L(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) &= \frac{n!}{y_1!y_2!(n_1-y_1)!(n_2-y_2)!} p_1^{Y_1} p_2^{Y_2} (1-p_1)^{n_1-Y_1} (1-p_2)^{n_2-Y_2} \\ &\propto p_1^{Y_1} p_2^{Y_2} (1-p_1)^{n_1-Y_1} (1-p_2)^{n_2-Y_2} \end{aligned} \quad (5)$$

Substituindo-se as equações (3) e (4) em (5), obtém-se a função de verossimilhança proporcional (ver no Apêndice A) em função de θ, dada por:

$$L(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) \propto P^{Y_1+Y_2}.(1-P)^{n_1+n_2-Y_1-Y_2}.S^{Y_1}.(1-S)^{Y_2}.E^{n_2-Y_2}.(1-E)^{n_1-Y_1} \quad (6)$$

Nesta metodologia, assume-se a beta como distribuição *a priori* para os parâmetros P, S e E. Os valores dos hiperparâmetros (α_p,β_p), (α_s,β_s) e (α_e,β_e) são informados pelo especialista, que expressa o conhecimento que possui à respeito desses valores. Assumindo-se independência dos três parâmetros, a densidade *a priori* conjunta é representada pelo produto das densidades Beta:

$$\begin{aligned} g(\theta) &= g(P,S,E) = g(P).g(S).g(E) \\ &\propto P^{\alpha_p-1}.(1-P)^{\beta_p-1}.S^{\alpha_s-1}.(1-S)^{\beta_s-1}.E^{\alpha_e-1}.(1-E)^{\beta_e-1}. \end{aligned} \tag{7}$$

Pelo teorema de Bayes, a distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto das equações (6) e (7), que resulta na seguinte expressão,

$$\begin{aligned} \pi(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) &\propto P^{Y_1+Y_2+\alpha_p-1}.(1-P)^{n-Y_1-Y_2+\beta_p-1}.S^{Y_1+\alpha_s-1}. \\ . &\quad (CS)^{Y_2+\beta_s-1}E^{n_2-Y_2+\alpha_s-1}(CE)^{n_1-Y_1+\beta_e-1} \end{aligned} \tag{8}$$

Como as variáveis latentes Y_1 e Y_2 não são conhecidas, há o impedimento da utilização da equação (8) para calcular as marginais a posteriori de P, S e E. No entanto, é possível inferi-las utilizando-se o algoritmo *Gibbs Sampler*. Para isso, porém, é necessário especificar as distribuições condicionais completas *a posteriori* de cada parâmetro. Essa é obtida integrando-se a equação (8), com relação a cada parâmetro, condicionado aos valores dos outros parâmetros. Por exemplo, para encontrar a distribuição condicional a posteriori de P, assumindo-se que Y_1 e Y_2 são conhecidos, é dada por:

$$f(P|n_1,n_2,Y_1,Y_2) = \int_0^1 \int_0^1 \pi(P,S,E|n_1,n_2,Y_1,Y_2)dSdE.$$

Portanto,

$$f(P|n_1,n_2,Y_1,Y_2) \propto P^{(Y_1+Y_2+\alpha_P-1)}.(1-P)^{(n-Y_1-Y_2+\beta_P-1)}.$$

$$.\int_0^1 \int_0^1 \left[S^{(Y_1+\alpha_S-1)}(CS)^{(Y_2+\beta_S-1)}E^{(n_2-Y_2-\alpha_S)}.(CE)^{(n_1-Y_1+\alpha_E-1)}\right] dSdE. \tag{9}$$

Trabalhando-se algebricamente a equação (9), chega-se ao seguinte resultado $P|n_1,n_2,Y_1,Y_2 \sim Beta(Y_1 + Y_2 + \alpha_P, n_1 + n_2 - Y_1 - Y_2 + \beta_P)$. Da mesma forma definem-se as distribuições condicionais completas *a posteriori* para os parâmetros S e E, respectivamente, como:

$$S|n_1,n_2,Y_1,Y_2 \sim Beta(Y_1+\alpha_S,Y_2+\beta_S)$$

e

$$E|n_1,n_2,Y_1,Y_2 \sim Beta(n_2-Y_2+\alpha_E,n_1-Y_1+\beta_E).$$

As distribuições condicionais completas *a posteriori* para os parâmetros P, S e E, obtidas pelo algoritmo *Gibbs Sampler*, permitem obter as distribuições aproximadas *a posteriori*.

A partir dos valores de $\theta^{(0)} = (P^{(0)}, S^{(0)}, E^{(0)})$, o algoritmo *Gibbs Sampler* segue as seguintes etapas:

1. na etapa *m*, gera
   - $Y_1^{(m)} \sim binomial\left(n_1, \frac{P^{(m)}.S^{(m)}}{P^{(m)}.S^{(m)}+(1-P^{(m)}).(1-E^{(m)})}\right)$
   - $Y_2^{(m)} \sim binomial\left(n_2, \frac{P^{(m)}.(1-S^{(m)})}{P^{(m)}.(1-S^{(m)})+(1-P^{(m)}).E^{(m)}}\right)$
2. na etapa *m+1*, gera S, E e P das distribuições condicionais
   - $P^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)} \sim$
     $\sim Beta\left(Y_1^{(m)}+Y_2^{(m)}+\alpha_p, n_1+n_2-Y_1^{(m)}-Y_{2i}^{(m)}+\beta_p\right)$
   - $S^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)} \sim$
     $\sim Beta\left(Y_1^{(m)}+\alpha_s, Y_2^{(m)}+\beta_s\right)$
   - $E^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)} \sim$
     $\sim Beta\left(n_1-Y_2^{(m)}+\alpha_e, n_1-Y_{1i}^{(m)}+\beta_e\right)$
3. Após repetir um grande nº de iterações (equilíbrio), as amostras geradas podem ser consideradas amostras das marginais.

3.2.2 Dois Testes Diagnósticos - Modelo 2

O modelo da subseção 3.2.1 pode ser estendido quando se utiliza múltiplos testes diagnósticos. Nesta subseção e na próxima, serão demonstrados os modelos nos quais os resultados de dois e três testes estão disponíveis, respectivamente, na ausência de uma padrão ouro.

Considerando que um ensaio consiste em analisar uma única amostra de n animais com o objetivo de determinar se cada animal possui uma zoonose específica, dado o conhecimento dos resultados de dois testes diagnósticos que o classificam como positivo ou negativo. O objetivo é estimar as medidas de desempenho de cada teste e a prevalência da doença, ou seja, obter as densidades marginais *a posteriori* de cada parâmetro do vetor $\theta = (P, S_1, S_2, E_1, E_2)$.

Tabela 3: Possíveis resultados de dois testes diagnósticos, na ausência de um padrão ouro.

	Status da Doença				Total
	Doente (D)		Não Doente(D^c)		
	Teste 2		Teste 2		
Teste 1	Positivo(P_2)	Negativo(N_2)	Positivo(P_2)	Negativo(N_2)	
Positivo(P_1)	Y_1	Y_2	$n_1 - Y_1$	$n_2 - Y_2$	$n_1 + n_2$
Negativo(N_1)	Y_3	Y_4	$n_3 - Y_3$	$n_4 - Y_5$	$n_3 + n_4$
Total	$Y_1 + Y_3$	$Y_2 + Y_4$	$n_1 + n_3 - Y_1 - Y_3$	$n_2 + n_4 - Y_2 - Y_5$	n

Fonte: Elaborado pelo autor.

A partir dos dados apresentados na Tabela 3, tem-se que Y_1 representa o número de animais doentes com resultado positivo em ambos os testes; Y_2 representa o número de animais doentes com resultado positivo no Teste 1 e negativo no Teste 2; Y_3 representa o número de animais doentes com resultado negativo no Teste 1 e positivo no Teste 2; e Y_4 representa o número de animais doentes com resultado negativo em ambos os testes. Devido à ausência do padrão ouro, essas informações não estão disponíveis e são consideradas variáveis latentes com as seguintes distribuições condicionais:

$$Y_1|n_1,\theta \sim binomial\,(n_1,p_1), \quad Y_2|n_2,\theta \sim binomial\,(n_2,p_2),$$

$$Y_3|n_3,\theta \sim binomial\,(n_3,p_3) \quad e \quad Y_4|n_4,\theta \sim binomial\,(n_4,p_4).$$

Considere novamente os eventos D, P_1, P_2, N_1 e N_2 conforme definidos em 2.2 como:

$$D{=}\{\text{o animal é portador da zoonose, ou está doente}\},$$
$$P_i{=}\{\text{teste } i \text{ resulta em positivo, } i = 1{,}2\}$$

e

$$N_i{=}\{\text{teste } i \text{ resulta em negativo, } i = 1{,}2\}.$$

Assumindo-se independência condicional entre os dois testes, as probabilidades p_1, p_2, p_3 e p_4 são dados por,

$$\begin{aligned}
p_1 = P(D|P_1,P_2) &= \frac{P(D,P_1,P_2)}{P(P_1,P_2)} \\
&= \frac{P(D)P(P_1|D)P(P_2|P_1,D)}{P(D)P(P_1|D)P(P_2|P_1,D) + P(D^c)P(P_1|D^c)P(P_2|P_1,D^c)} \\
&= \frac{P(D)P(P_1|D)P(P_2|D)}{P(D)P(P_1|D)P(P_2|D) + P(D^c)P(P_1|D^c)P(P_2|D^c)} \\
&= \frac{PS_1S_2}{PS_1S_2 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)},
\end{aligned} \tag{10}$$

$$\begin{aligned}
p_2 = P(D|P_1,N_2) &= \frac{P(D,P_1,N_2)}{P(P_1,N_2)} \\
&= \frac{P(D)P(P_1|D)P(N_2|P_1,D)}{P(D)P(P_1|D)P(N_2|P_1,D) + P(D^c)P(P_1|D^c)P(N_2|P_1,D^c)} \\
&= \frac{P(D)P(P_1|D)P(N_2|D)}{P(D)P(P_1|D)P(N_2|D) + P(D^c)P(P_1|D^c)P(N_2|D^c)} \\
&= \frac{PS_1(1-S_2)}{PS_1(1-S_2) + (1-P)(1-E_1)E_2},
\end{aligned} \tag{11}$$

$$\begin{aligned}
p_3 = P(D|N_1,P_2) &= \frac{P(D,N_1,P_2)}{P(N_1,P_2)} \\
&= \frac{P(D)P(N_1|D)P(P_2|N_1,D)}{P(D)P(N_1|D)P(P_2|N_1,D) + P(D^c)P(N_1|D^c)P(P_2|N_1,D^c)} \\
&= \frac{P(D)P(N_1|D)P(P_2|D)}{P(D)P(N_1|D)P(P_2|D) + P(D^c)P(N_1|D^c)P(P_2|D^c)} \\
&= \frac{P(1-S_1)S_2}{P(1-S_1)S_2 + (1-P)E_1(1-E_2)}
\end{aligned} \tag{12}$$

$$\begin{aligned}
p_4 = P(D|N_1,N_2) &= \frac{P(D,N_1,N_2)}{P(N_1,N_2)} \\
&= \frac{P(D)P(N_1|D)P(N_2|N_1,D)}{P(D)P(N_1|D)P(N_2|N_1,D) + P(D^c)P(N_1|D^c)P(N_2|N_1,D^c)} \\
&= \frac{P(D)P(N_1|D)P(N_2|D)}{P(D)P(N_1|D)P(N_2|D) + P(D^c)P(N_1|D^c)P(N_2|D^c)}
\end{aligned}$$

$$= \frac{P(1-S_1)(1-S_2)}{P(1-S_1)(1-S_2)+(1-P)E_1E_2}. \tag{13}$$

Para $\theta = (P,S_1,S_2,E_1,E_2)$, a função de verossimilhança $L(\theta|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4)$ é proporcional à distribuição multinomial é dada por:

$$\begin{aligned} L(\theta|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4) &= \prod_{i=1}^{4} \frac{n!}{y_i!(1-y_i)!} p_i^{Y_i}(1-p_i)^{n_i-Y_i} \\ &\propto p_1^{Y_1}(1-p_1)^{n_1-Y_1}.p_2^{Y_2}(1-p_2)^{n_2-Y_2}. \\ &. \ p_3^{Y_3}(1-p_3)^{n_3-Y_3}.p_4^{Y_4}(1-p_4)^{n_4-Y_4} \end{aligned} \tag{14}$$

Substituindo-se as equações (10) a (13) em (14), obtém-se a função de verossimilhança proporcional dada por:

$$\begin{aligned} L(\theta|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4) &\propto P^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4}.(1-P)^{n-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4}. \\ &. \ S_1^{Y_1+Y_2}.(1-S_1)^{Y_3+Y_4}. \\ &. \ E_1^{n_3+n_4-Y_3-Y_4}.(1-E_1)^{n_1+n_2-Y_1-Y_2}. \\ &. \ S_2^{Y_1+Y_3}.(1-S_2)^{Y_2+Y_4}. \\ &. \ E_2^{n_2+n_4-Y_2-Y_4}.(1-E_2)^{n_1+n_3-Y_1-Y_3} \end{aligned} \tag{15}$$

Novamente, assumindo-se a beta como distribuição *a priori* para os parâmetros P, S_1, E_1, S_2 e E_1, a densidade *a priori* conjunta é representada pelo produto das densidades Beta,

$$\begin{aligned} g(\theta) &= g(P,S_1,E_1,S_2,E_2) = g(P).g(S_1).g(E_1).g(S_2).g(E_2) \\ &\propto P^{\alpha_p-1}(1-P)^{\beta_p-1}.S_1^{\alpha_{s_1}-1}(1-S_1)^{\beta_{s_1}-1}.E_1^{\alpha_{e_1}-1}(1-E_1)^{\beta_{e_1}-1}. \\ &. \ S_2^{\alpha_{s_2}-1}(1-S_2)^{\beta_{s_2}-1}.E_2^{\alpha_{e_2}-1}(1-E_2)^{\beta_{e_2}-1}. \end{aligned} \tag{16}$$

Recorrendo ao teorema de Bayes, a distribuição *a posteriori* conjunta é proporcional ao produto da função de verossimilhança e a distribuição *a priori* , isto é, o produto das equações (15) e (16) abaixo descriminado:

$$
\begin{aligned}
\pi(\theta|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4) & \propto g(\theta).L(\theta|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4) \\
& \propto P^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4+\alpha_p-1}.(1-P)^{n-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4+\beta_p-1}. \\
& . \quad S_1^{Y_1+Y_2+\alpha_{s_1}-1}.(1-S_1)^{Y_3+Y_4+\beta_{s_1}-1}. \\
& . \quad E_1^{n_3+n_4-Y_3-Y_4+\alpha_{e_1}-1}.(1-E_1)^{n_1+n_2-Y_1-Y_2+\beta_{e_1}-1}. \\
& . \quad S_2^{Y_1+Y_3+\alpha_{s_2}-1}.(1-S_2)^{Y_2+Y_4+\beta_{s_2}-1}. \\
& . \quad E_2^{n_2+n_4-Y_2-Y_4+\alpha_{e_2}-1}.(1-E_2)^{n_1+n_3-Y_1-Y_3+\beta_{e_2}-1}.
\end{aligned}
\tag{17}
$$

Como as variáveis latentes Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 não são conhecidas, isso impede utilizar a equação (17) para calcular as densidades *a posteriori* de P, S_1, E_1, S_2 e E_1. Por meio do algoritmo *Gibbs Sampler* é possível inferir sobre as distribuições marginais. Sendo assim, é necessário especificar as distribuições condicionais completas *a posteriori* de cada parâmetro.

Assumindo-se que Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 são conhecidos, a distribuição *a posteriori* é obtida integrando-se a equação (17) com relação a cada parâmetro, condicionado aos valores dos outros parâmetros. As distribuições condicionais completas *a posteriori* para o Gibbs Sampler são dadas por:

$$
\begin{aligned}
& P|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4 \sim \\
& \sim beta\,(Y_1+Y_2+Y_3+Y_4+\alpha_p, n-Y_1-Y_2-Y_3-Y_4+\beta_p)
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
& S_1|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4 \sim \\
& \sim beta\,(Y_1+Y_2+\alpha_{s_1}, Y_3+Y_4+\beta_{s_1})
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
& E_1|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4 \sim \\
& \sim beta\,(n_3+n_4-Y_3-Y_4+\alpha_{e_1}, n_1+n_2-Y_1-Y_2+\beta_{e_1})
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
& S_2|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4 \sim \\
& \sim beta\,(Y_1+Y_3+\alpha_{s_2}, Y_2+Y_4+\beta_{s_2})
\end{aligned}
$$

$$
\begin{aligned}
& E_2|n_1,n_2,n_3,n_4,Y_1,Y_2,Y_3,Y_4 \\
& \sim beta\,(n_2+n_4-Y_2-Y_4+\alpha_{e_2}, n_1+n_3-Y_1-Y_3+\beta_{e_2}).
\end{aligned}
$$

O algoritmo inicia-se por meio dos valores iniciais de Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 obtidos a partir dos valores inicias $P^{(0)}$, $S_1^{(0)}$, $E_1^{(0)}$, $S_2^{(0)}$, $E_1^{(0)}$, prosseguindo-se com as seguintes etapas:

1. na etapa *m*, gera-se:

   - $Y_1^{(m)} \sim binomial\left(n_1, \frac{P^{(m)}S_1^{(m)}S_2^{(m)}}{P^{(m)}S_1^{(m)}S_2^{(m)}+(1-P^{(m)})(1-E_1^{(m)})(1-E_2^{(m)})}\right)$
   - $Y_2^{(m)} \sim binomial\left(n_2, \frac{P^{(m)}S_1^{(m)}(1-S_2^{(m)})}{P^{(m)}S_1^{(m)}(1-S_2^{(m)})+(1-P^{(m)})(1-E_1^{(m)})E_2^{(m)}}\right)$
   - $Y_3^{(m)} \sim binomial\left(n_3, \frac{P^{(m)}(1-S_1^{(m)})S_2^{(m)}}{P^{(m)}(1-S_1^{(m)})S_2^{(m)}+(1-P^{(m)})E_1^{(m)}(1-E_2^{(m)})}\right)$
   - $Y_4^{(m)} \sim binomial\left(n_4, \frac{P^{(m)}(1-S_1^{(m)})(1-S_2^{(m)})}{P^{(m)}(1-S_1^{(m)})(1-S_2^{(m)})+(1-P^{(m)})E_1^{(m)}E_2^{(m)}}\right)$

2. na etapa *m+1*, gera-se P, S_1, E_1, S_1 e E_1 das distribuições condicionais

   - $P^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)},Y_3^{(m)},Y_4^{(m)} \sim$
     $\sim beta\left(Y_1^{(m)}+Y_2^{(m)}+Y_3^{(m)}+Y_4^{(m)}+\alpha_p, n-Y_1^{(m)}-Y_2^{(m)}-Y_3^{(m)}-Y_4^{(m)}+\beta_p\right)$
   - $S_1^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)},Y_3^{(m)},Y_4^{(m)} \sim$
     $\sim beta\left(Y_1^{(m)}+Y_2^{(m)}+\alpha_{s_1}, Y_3^{(m)}+Y_4^{(m)}+\beta_{s_1}\right)$
   - $E_1^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)},Y_3^{(m)},Y_4^{(m)} \sim$
     $\sim beta\left(n_3+n_4-Y_3^{(m)}-Y_4^{(m)}+\alpha_{e_1}, n_1+n_2-Y_1^{(m)}-Y_2^{(m)}+\beta_{e_1}\right)$
   - $S_2^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)},Y_3^{(m)},Y_4^{(m)} \sim$
     $\sim beta\left(Y_1^{(m)}+Y_3^{(m)}+\alpha_{s_2}, Y_2^{(m)}+Y_4^{(m)}+\beta_{s_2}\right)$
   - $E_2^{(m+1)}|Y_1^{(m)},Y_2^{(m)},Y_3^{(m)},Y_4^{(m)} \sim$
     $\sim \text{beta}\left(n_2+n_4-Y_2^{(m)}-Y_4^{(m)}+\alpha_{e_2}, n_1+n_3-Y_1^{(m)}-Y_3^{(m)}+\beta_{e_2}\right)$

3. Após repetir um grande n° de iterações (equilíbrio), as amostras geradas podem ser consideradas amostras das marginais.

3.2.3 Três Testes Diagnósticos - Modelo 3

Dado um ensaio com três testes diagnósticos condicionalmente independentes em uma única amostra, o interesse consiste em estimar as medidas de desempenho de cada teste e a prevalência da doença obtendo-se as densidades marginais *a posteriori* de cada parâmetro do vetor $\theta = (P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3)$.

Considerando-se os dados da Tabela 4, tem-se que Y_1 representa o número de animais doentes com resultado positivo nos três testes; Y_2 representa o número de animais doentes com resultado positivo nos Testes 1 e 2, e negativo no Teste 3; Y_3

Tabela 4: Possíveis resultados de três testes diagnósticos, na ausência de um padrão ouro.

		Status da Doença				
		Doente (D)		Não Doente (D^c)		
		Teste 3		Teste 3		
Teste 1	Teste 2	Positivo(P_3)	Negativo(N_3)	Positivo(P_3)	Negativo(N_3)	Total
Positivo(P_1)	Positivo(P_2)	Y_1	Y_2	$n_1 - Y_1$	$n_2 - Y_2$	$n_1 + n_2$
	Negativo(N_2)	Y_3	Y_4	$n_3 - Y_3$	$n_4 - Y_4$	$n_3 + n_4$
Negativo(N_1)	Positivo(P_2)	Y_5	Y_6	$n_5 - Y_5$	$n_6 - Y_5$	$n_5 + n_6$
	Negativo(N_2)	Y_7	Y_8	$n_7 - Y_7$	$n_8 - Y_8$	$n_7 + n_8$
Total		$\sum_i Y_i^*$	$\sum_j Y_j^{**}$	$\sum_i n_i^*$ - $\sum_i Y_i^*$	$\sum_i n_j^{**}$ - $\sum_i Y_j^{**}$	n

*i=1,3,5 e 7
**j=2,4,6 e 8
Fonte: Elaborado pelo autor.

representa o número de animais doentes com resultado positivo no Teste 1, negativo no Teste 2 e positivo no Teste 3; Y_4 representa o número de animais doentes com resultado positivo no Teste 1 e negativo nos Testes 2 e 3; Y_5 representa o número de animais doentes com resultado negativo no Teste 1 e positivo nos Testes 2 e 3; Y_6 representa o número de animais doentes com resultado negativo no Teste 1, positivo no Teste 2 e negativo no Teste 3; Y_7 representa o número de animais doentes com resultado negativo nos Testes 1 e 2, positivo no Teste 3; e Y_8 representa o número de animais doentes com resultado negativo nos três testes. Devido a ausência do padrão ouro, essas informações não estão disponíveis e são consideradas variáveis latentes com as seguintes distribuições condicionais:

$$Y_i|n_i,\theta \sim binomial\,(n_i,p_i), \quad \forall \quad i = 1,2,\ldots,8.$$

Assumindo-se independência condicional entres os três testes, as probabilidades p_i são dados por:

$$p_1 = P(D|P_1,P_2,P_3) \quad = \quad \frac{PS_1S_2S_3}{PS_1S_2S_3 + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)(1-E_3)} \tag{18}$$

$$p_2 = P(D|P_1,P_2,N_3) \quad = \quad \frac{PS_1S_2(1-S_3)}{PS_1S_2(1-S_3) + (1-P)(1-E_1)(1-E_2)E_3} \tag{19}$$

$$p_3 = P(D|P_1,N_2,P_3) \quad = \quad \frac{PS_1(1-S_2)S_3}{PS_1(1-S_2)S_3 + (1-P)(1-E_1)E_2(1-E_3)} \tag{20}$$

$$p_4 = P(D|P_1,N_2,N_3) = \frac{PS_1(1-S_2)(1-S_3)}{PS_1(1-S_2)(1-S_3)+(1-P)(1-E_1)E_2E_3} \tag{21}$$

$$p_5 = P(D|N_1,P_2,P_3) = \frac{P(1-S_1)S_2S_3}{P(1-S_1)S_2S_3+(1-P)E_1(1-E_2)(1-E_3)} \tag{22}$$

$$p_6 = P(D|N_1,P_2,N_3) = \frac{P(1-S_1)S_2(1-S_3)}{P(1-S_1)S_2(1-S_3)+(1-P)E_1(1-E_2)E_3} \tag{23}$$

$$p_7 = P(D|N_1,N_2,P_3) = \frac{P(1-S_1)(1-S_2)S_3}{P(1-S_1)(1-S_2)S_3+(1-P)E_1E_2(1-E_3)} \tag{24}$$

$$p_8 = P(D|N_1,N_2,N_3) = \frac{P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3)}{P(1-S_1)(1-S_2)(1-S_3)+(1-P)E_1E_2E_3} \tag{25}$$

Seja $\theta = (P,S_1,S_2,S_3,E_1,E_2,E_3)$ o vetor de parâmetros, a função de verossimilhança $L(\theta|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8)$ proporcional a distribuição multinomial é dada por:

$$\begin{aligned} L(\theta|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8) &= \prod_{i=1}^{8} \frac{n!}{y_i!(1-y_i)!} p_i^{Y_i}(1-p_i)^{n_i-Y_i} \\ &\propto p_1^{Y_1}(1-p_1)^{n_1-Y_1}.p_2^{Y_2}(1-p_2)^{n_2-Y_2}. \\ &. \quad p_3^{Y_3}(1-p_3)^{n_3-Y_3}.p_4^{Y_4}(1-p_4)^{n_4-Y_4} \\ &. \quad p_5^{Y_5}(1-p_5)^{n_5-Y_5}.p_6^{Y_6}(1-p_6)^{n_6-Y_6} \\ &. \quad p_7^{Y_7}(1-p_7)^{n_7-Y_7}.p_8^{Y_8}(1-p_8)^{n_8-Y_8}. \end{aligned} \tag{26}$$

Substituindo-se as equações (18) a (25) em (26), obtém-se a função de verossimilhança proporcional em função de θ dada por:

$$
\begin{aligned}
L(\theta|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8) \;\propto\; & P^{\sum_{i=1}^{8} Y_i}.(1-P)^{\sum_{i=1}^{8} n_i-\sum_{i=1}^{8} Y_i}. \\
. \; & S_1^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4}.(1-S_1)^{-(Y_5+Y_6+Y_7+Y_8)} \\
. \; & S_2^{Y_1+Y_2+Y_5+Y_6}.(1-S_2)^{-(Y_3+Y_4+Y_7+Y_8)} \\
. \; & S_3^{Y_1+Y_3+Y_5+Y_7}.(1-S_3)^{-(Y_2+Y_4+Y_6+Y_8)} \\
. \; & E_1^{n_5+n_6+n_7+n_8-(Y_5+Y_6+Y_7+Y_8)}.(1-E_1)^{n_1+n_2+n_3+n_4-(Y_1+Y_2+Y_3+Y_4)} \\
. \; & E_2^{n_3+n_4+n_7+n_8-(Y_3+Y_4+Y_7+Y_8)}.(1-E_2)^{n_1+n_2+n_5+n_6-(Y_1+Y_2+Y_5+Y_6)} \\
. \; & E_3^{n_2+n_4+n_6+n_8-(Y_2+Y_4+Y_6+Y_8)}.(1-E_3)^{n_1+n_3+n_5+n_7-(Y_1+Y_3+Y_5+Y_7)}.
\end{aligned}
\tag{27}
$$

Assumindo-se beta como distribuição *a priori* para os parâmetros P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2, E_3, a densidade conjunta é representada pelo produto das densidades:

$$
\begin{aligned}
g(\theta) \;=\; & g(P,S_1,S_2,S_3,E_1,E_2,E_3) = g(P)g(S_1)g(S_2)g(S_3)g(E_1)g(E_2)g(E_3) \\
\propto \; & P^{\alpha_p-1}(1-P)^{\beta_p-1}.S_1^{\alpha_{s_1}-1}(1-S_1)^{\beta_{s_1}-1}.S_2^{\alpha_{s_2}-1}(1-S_2)^{\beta_{s_2}-1}.S_3^{\alpha_{s_3}-1}(1-S_3)^{\beta_{s_3}-1} \\
. \; & E_1^{\alpha_{e_1}-1}(1-E_1)^{\beta_{e_1}-1}.E_2^{\alpha_{e_2}-1}(1-E_2)^{\beta_{e_2}-1}.E_3^{\alpha_{e_3}-1}(1-E_3)^{\beta_{e_3}-1}.
\end{aligned}
\tag{28}
$$

Pelo teorema de Bayes, a distribuição *a posteriori* conjunta é dada pelo produto das equações (27) e (28), representada por:

$$
\begin{aligned}
\pi(\theta|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8) \;=\; & g(P,S_1,S_2,S_3,E_1,E_2,E_3).L(\theta|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8) \\
\propto \; & P^{\sum_{i=1}^{8} Y_i+\alpha_p-1}.(1-P)^{\sum_{i=1}^{8} n_i-\sum_{i=1}^{8} Y_i+\beta_p-1}. \\
. \; & S_1^{Y_1+Y_2+Y_3+Y_4+\alpha_{s_1}-1}.(1-S_1)^{Y_5+Y_6+Y_7+Y_8+\beta_{s_1}-1}. \\
. \; & S_2^{Y_1+Y_2+Y_5+Y_6+\alpha_{s_2}-1}.(1-S_2)^{Y_3+Y_4+Y_7+Y_8+\beta_{s_2}-1}. \\
. \; & S_3^{Y_1+Y_3+Y_5+Y_7+\alpha_{s_3}-1}.(1-S_3)^{Y_2+Y_4+Y_6+Y_8+\beta_{s_3}-1}. \\
. \; & E_1^{n_5+n_6+n_7+n_8-(Y_5+Y_6+Y_7+Y_8)+\alpha_{e_1}-1}. \\
. \; & (1-E_1)^{n_1+n_2+n_3+n_4-(Y_1+Y_2+Y_3+Y_4)+\beta_{e_1}-1} \\
. \; & E_2^{n_3+n_4+n_7+n_8-(Y_3+Y_4+Y_7+Y_8)+\alpha_{e_2}-1}. \\
. \; & (1-E_2)^{n_1+n_2+n_5+n_6-(Y_1+Y_2+Y_5+Y_6)+\beta_{e_2}-1} \\
. \; & E_3^{n_2+n_4+n_6+n_8-(Y_2+Y_4+Y_6+Y_8)+\alpha_{e_3}-1}. \\
. \; & (1-E_3)^{n_1+n_3+n_5+n_7-(Y_1+Y_3+Y_5+Y_7)+\beta_{e_3}-1}
\end{aligned}
\tag{29}
$$

Sendo Y_i (para $i = 1,\ldots,8$) variáveis latentes, há um impedimento da utilização da equação (29) para calcular a distribuição *a posteriori* dos parâmetros P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2 e E_3. Pórem, por meio do algoritmo *Gibbs Sampler* é possível inferir sobre o distribuições marginais. Sendo assim é necessário especificar as distribuições condicionais completas *a posteriori* de cada parâmetro.

Assumindo-se que Y_i (para $i = 1,\ldots,8$) são conhecidos, a distribuição *a posteriori* é obtida integrando-se a equação (29), com relação a cada parâmetro, condicionado aos valores dos outros parâmetros. As distribuições condicionais completas *a posteriori* para o Gibbs Sampler são dadas por:

$$P|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim Beta\left(\sum_{i=1}^{8} Y_i + \alpha_p, \sum_{i=1}^{8} n_i - \sum_{i=1}^{8} Y_i + \beta_p\right)$$

$$S_1|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim Beta\left(Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4 + \alpha_{s_1}, Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8 + \beta_{s_1}\right)$$

$$S_2|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim Beta\left(Y_1 + Y_2 + Y_5 + Y_6 + \alpha_{s_2}, Y_3 + Y_4 + Y_7 + Y_8 + \beta_{s_2}\right)$$

$$S_3|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim Beta\left(Y_1 + Y_3 + Y_5 + Y_7 + \alpha_{s_3}, Y_2 + Y_4 + Y_6 + Y_8 + \beta_{s_3}\right)$$

$$E_1|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim$$
$$Beta\left(n_5 + n_6 + n_7 + n_8 - (Y_5 + Y_6 + Y_7 + Y_8) + \alpha_{e_1}, n_1 + n_2 + n_3 + n_4 - (Y_1 + Y_2 + Y_3 + Y_4) + \beta_{e_1}\right).$$

$$E_2|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim$$
$$Beta\left(n_3 + n_4 + n_7 + n_8 - (Y_3 + Y_4 + Y_7 + Y_8) + \alpha_{e_2}, n_1 + n_2 + n_5 + n_6 - (Y_1 + Y_2 + Y_5 + Y_6) + \beta_{e_2}\right).$$

$$E_3|n_1,\ldots,n_8,Y_1,\ldots,Y_8 \sim$$
$$\sim$$
$$Beta\left(n_2 + n_4 + n_6 + n_8 - (Y_2 + Y_4 + Y_6 + Y_8) + \alpha_{e_3}, n_1 + n_3 + n_5 + n_7 - (Y_1 + Y_3 + Y_5 + Y_7) + \beta_{e_3}\right).$$

Assim como nos modelos 1 e 2, para o tipo em análise o algoritmo inicia-se com valores Y_i (para $i = 1,\ldots,8$) (do modelo binomial) obtidos a partir $P^{(0)}$, $S_1^{(0)}$, $S_2^{(0)}$, $S_3^{(0)}$, $E_1^{(0)}$, $E_2^{(0)}$ e $E_3^{(0)}$ e dos respectivos hiperparâmetros. A partir dos valores iniciais de Y_i (para $i = 1,\ldots,8$), a primeira iteração gera valores aleatórios para P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2 e E_3 (de densidade Beta). Por sua vez, a partir destes últimos valores gerados, o algoritmo gera novos valores para Y_i (para $i = 1,\ldots,8$) (do modelo binomial). A iteração seguinte também gera novos valores para P, S_1, S_2, S_3, E_1, E_2 e E_3 e assim sucessivamente, até que seja alcançado o número suficiente de m iterações.

Cabe destacar que as amostras geradas após m iterações são consideradas amostras marginais dos parâmetros.

3.2.4 Informação a Priori

Conforme enunciado na subseção 3.1.5, a distribuição Beta foi utilizada como informação *a priori* para os parâmetros P, S e E e na definição dos hiperparâmetros. De acordo com Joseph, Gyorkos e Coupal (1995), o conhecimento dos especialistas sobre os parâmetros (P, S e E) varia entre l_1 e l_2, sendo equivalente ao ponto médio deste intervalo (assumindo-se distribuição uniforme). A estratégia adotada foi estimar pelo método dos momentos igualando-se as médias das distribuições uniforme e beta, ou seja,

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

Analogamente para o desvio padrão, tomou-se o da distribuição beta como sendo equivalente a um quarto da amplitude do intervalo de l_1 e l_2,

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

A partir dessas igualdades, obtém-se α e β:

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

e

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

Para a escolha das distribuições *a priori* para Prevalência (P) e para os parâmetros Sensibilidade (S) e Especificidade (E) dos testes AAT, 2-ME e DBac, foram consultados os especialistas do Laboratório Nacional Agropecuário de Minas Gerais (LANAGRO-MG), que definiram intervalos possíveis de valores [ICr(l_1,l_2)] para essas medidas. A Tabela 4, a seguir, apresenta os hiperparâmetros derivados das distribuições *a priori* definidas pelos especialistas.

3.3 Descrição dos Dados Amostrais

Utilizou-se amostra de conveniência obtida a partir de material encaminhado, de todas as regiões do Brasil, ao Laboratório de Diagnóstico de Doenças Bacteri-

Tabela 5: Hiperparâmetros das distribuições *a priori*

	AAT			2-ME			Dbac		
	ICr(l_1;l_2)	Coef. Beta		ICr(l_1;l_2)	Coef. Beta		ICr(l_1;l_2)	Coef. Beta	
		α	β		α	β		α	β
P	(63;77)	119,30	51,13	(63;77)	119,30	51,13	(63;77)	119,30	51,13
S	(91;99)	111,36	5,89	(83;94)	118,22	15,36	(40;60)	49,50	49,50
E	(85;95)	128,70	14,30	(89;94)	1264,23	117,44	(99;100)	791,02	3,98

Fonte: Elaborado pelo autor.

anas do LANAGRO-MG, entre os anos de 2007 a 2012, para o diagnóstico da Brucelose bovina. A seguir são descritos os detalhes técnicos inerentes às amostras utilizadas no presente trabalho (o autor é grato à Paulo Martins Soares Filho pelas informações).

As amostras constituíram-se de um ou mais espécimes: linfonodos (retrofaríngeo, ilíaco-interno, pré-escapular, retromamário, supra-mamário, pré-crural), fígado, baço, placenta, útero, lesão do ligamento nucal, glândula mamária, testículo e leite, de alguns animais que estavam lactantes na época do sacrifício. Além desses, o soro sanguíneo de cada animal também foi encaminhado para análise.

O isolamento e a identificação foram realizados de acordo com o MET/DDB/PL 003 v.1. Brevemente, as amostras eram recebidas congeladas ou refrigeradas entre 2°C e 8°C e mantidas congeladas a -20°C até o seu processamento. Para o processamento, os exemplares eram descongelados até atingirem a temperatura ambiente e processados separadamente. Um fragmento de 5-10g do tecido de interesse era picotado e macerado assepticamente em um Stomacher, série 80, com o dobro do volume de líquido, salina peptonada a 1%, em relação ao peso do tecido a ser macerado. Uma alíquota do macerado era inoculada na superfície de uma placa de Petri contendo Agar Triptose com soro e em outra com o mesmo meio acrescido de suplemento seletivo de Farrell. As placas eram incubadas a 37°C por 14 dias em ambiente com 5% a 10% de CO2.

Quando era observado crescimento típico de brucela, eram selecionadas até três colônias típicas que eram submentidas às provas de identificação. Os testes empregados para determinação do gênero foram: coloração por Gram, hemólise em Agar-sangue, fermentação da glicose, fermentação da lactose, oxidase, uréase, liquefação da gelatina, redução do nitrato, uréase, produção de indol, motilidade a 37°C e a 22°C, utilização de citrato como única fonte de carbono e, eventualmente, prova de reação em cadeia da polimerase (PCR AMOS). Para identificação de espécies e biovariedades utilizaram-se: prova de dissociação, necessidade de soro e de CO2, crescimento em presença de corantes tionina, fucsina e safranina O, aglutinação com soros mono-específicos anti-A e anti-M, produção de H_2S, crescimento na presença de penicilina e meso-eritritol.

As provas sorológicas, AAT e 2-ME/SAT foram realizadas de acordo com o que é recomendado pelo PNCEBT (BRASIL, 2006).

4 Resultados

Este capítulo, esta dividido em quatro seções. Na primeira seção foi realizada a caracterização da amostra, destacando-se as frequências de resultados positivos e negativos dos testes de acordo com os três cenários descritos na seção 3.2. Nas três seções subsequentes são apresentadas as estimativas da prevalência em animais suspeitos, a sensibilidade e a especificidade dos testes, por meio dos modelos 1, 2 e 3, e por fim, a seção 4.5 compara os resultados dos três modelos.

4.1 Caracterização da Amostra

A Tabela 6 mostra as frequências de resultados positivos e negativos produzidos pelos testes AAT, 2-ME e DBac, separadamente. Nota-se que, na amostra, a frequência de resultados positivos foi acima de 85% para os testes AAT e 2-ME. Em compensação, para o teste DBac, a frequência de resultados positivos foi de 45,14%.

Tabela 6: Resultados dos testes diagnósticos - Modelo 1

Teste	Resultado	Total	%
AAT	Positivo	152	86,86
	Negativo	23	13,14
2-ME	Positivo	157	89,71
	Negativo	18	10,29
DBac	Positivo	79	45,14
	Negativo	96	54,86
Total		175	100,00

Fonte: Elaborado pelo autor.

A Tabela 7 apresenta as frequências de resultados positivos e negativos de dois testes combinados, ou seja, os resultados dos testes AAT e 2-ME, AAT e DBac e 2-ME e DBac. Ao analisar os resultados dos testes AAT e 2-ME na amostra de 175 animais, verifica-se que 85,71% (150) dos animais apresentaram resultados positivos em ambos os testes; 1,14% (2), resultados positivos no AAT e negativo 2-ME; 4% (7), resultados negativo no AAT e positivo 2-ME; e 9,14% (16), com resultados negativos em ambos os testes. Portanto, os testes AAT e 2-ME divergiram em seus resultados em 5,14% da amostra.

Ao avaliar os testes AAT e DBac combinados, dos 175 animais pertencentes a amostra, 43,42% (76) exibiram resultados positivos no AAT e no DBac; 11,42% (20), resultados negativos no AAT e no DBac; ou seja, apenas 54,86% (76+20) dos animais pertencentes a amostra não divergiram nos resultados dos testes. O baixo índice de concordância entre AAT e DBac pode ser explicado pelo DBac, por ser um teste 100% específico, ou seja, se o animal não estiver doente, a probabilidade deste teste diagnosticar o animal não infectado é um.

Tabela 7: Resultados dos testes diagnósticos - Modelo 2

Teste		2-ME Positivo	2-ME Negativo	Total
AAT	Positivo	150	2	152
	Negativo	7	16	23
	Total	157	18	175
Teste		**DBac Positivo**	**DBac Negativo**	**Total**
AAT	Positivo	76	76	152
	Negativo	3	20	23
	Total	79	96	175
Teste		**DBac Positivo**	**DBac Negativo**	**Total**
2-ME	Positivo	77	80	157
	Negativo	2	16	18
	Total	79	96	175

Fonte: Elaborado pelo autor.

Por fim, ao avaliar os resultados dos testes 2-ME e DBac combinados, não muito diferente dos resultados do AAT e DBac, chega-se a um percentual elevado de resultados positivos no 2-ME e DBac 44% (77) e um percentual significativo de resultados positivos no 2-ME e negativos no DBac 45,71% (80). Novamente, semelhante ao que foi observado nos resultados do AAT e DBac, a combinação do 2-ME e DBac apresentou um índice de 46,68% (82) de divergências nos resultados dos testes, por consequência das característica do teste DBac.

A Tabela 8 exibe as frequências de resultados positivos e negativos combinando AAT, 2-ME e DBac simultaneamente. Dos 175 animais, 76 apresentaram resultados positivos nos três testes; 4 animais com resultados positivos no AAT e 2-ME e negativos no DBac; não se observou animais com resultados positivos no AAT, negativos no 2-ME e positivo no DBac; 2 animais resultados positivos no AAT e negativos no 2-ME e DBac; 1 animal resultado negativo no AAT e positivo no 2-ME e DBac; 6 animais resultados negativos no AAT, positivos no 2-ME e negativos DBac; 2 animais com resultados negativos no AAT e 2-ME e positivos no DBac; e, por fim, 14 animais apresentaram resultados negativos nos três testes.

Os resultados da Tabela 8 mostram que para AAT, 2-ME e DBac simultaneamente, em apenas 51,42% (76+14) dos animais os resultados foram iguais nos três testes.

Tabela 8: Resultados dos testes diagnósticos - Modelo 3

Testes		Dbac		Total
AAT	2-ME	Positivo	Negativo	
Positivo	Positivo	76	74	150
	Negativo	0	2	2
Negativo	Positivo	1	6	7
	Negativo	2	14	16
	Total	79	96	175

Fonte: Elaborado pelo autor.

Seguem, nas próximas seções, os resultados estimados da prevalência (P) da doença e das medidas de desempenhos (Sensibilidade e Especificidade) por meio dos modelos descritos.

4.2 Estimativas de Prevalência, Sensibilidade e Especificidade

4.2.1 Modelo 1

Para estimar a prevalência e as medidas de desempenho dos Testes AAT, 2-ME e DBac avaliados de modo individual ou separadamente, conforme o método de estimação apresentado na subseção 3.2.1. Os comandos do OpenBugs são apresentados no Apêndice B.

Conforme resultados da Tabela 9, onde são apresentadas as estimativas da prevalência e as estimativas da sensibilidade e especificidade dos testes por meio do modelo que considera cada teste individualmente, nota-se que a prevalência estimada da doença em animais suspeitos a partir do teste AAT foi de 77,90%; quando estimada a partir do teste 2-ME, 80,10%; e, ao considerar o DBac, a prevalência foi de 72,30%.

Ao analisar as estimativas das medidas de desempenhos dos testes, observa-se que o AAT apresentou sensibilidade de 96,80% e especificidade de 88,60%, sendo assim, este teste é mais sensível para diagnosticar a Brucelose Bovina.

Tabela 9: Média das distribuições marginais a priori e a posteriori de P, S e E e intervalos de credibilidade 95% - Modelo 1

		Informação *a priori*			Informação *a posteriori*		
		Média	ICr 95%		Média	ICr 95%	
AAT	P	0,70	0,63	0,77	0,779	0,730	0,825
	S_1	0,95	0,91	0,99	0,968	0,940	0,988
	E_1	0,90	0,85	0,95	0,886	0,826	0,934
2-ME	P	0,70	0,63	0,77	0,801	0,754	0,844
	S_2	0,885	0,83	0,94	0,933	0,900	0,961
	E_2	0,915	0,89	0,94	0,911	0,884	0,935
DBac	P	0,70	0,63	0,77	0,723	0,660	0,782
	S_3	0,50	0,40	0,60	0,561	0,490	0,634
	E_3	1,00	0,9999	1,00	1,000	1,000	1,000

Fonte: Elaborado pelo autor.

O teste 2-ME apresentou sensibilidade de 93,30% e especificidade de 91,10%, isto é, o 2-ME também é mais sensível para diagnosticar a brucelose bovina. Ao avaliar os resultados do DBac, observou-se sensibilidade de 56,10% e especificidade de 100%, ou seja, o DBac é mais específico para diagnosticar a brucelose bovina.

4.2.2 Modelo 2

A Tabela 10 apresenta os resultados da combinação do teste AAT e 2-ME. Nota-se que a prevalência da brucelose foi de 79,6% e o intervalo de credibilidade 75,2% a 83,8%. O teste AAT apresentou sensibilidade de 96,1% e especificidade de 90,6%, demonstrando-se mais sensível para diagnosticar a brucelose bovina. O 2-ME apresentou sensibilidade de 94,1% e especificidade de 91,6%, isto é, o 2-ME é mais sensível para diagnosticar a brucelose bovina.

Na Tabela 11 são apresentados os resultados dos testes AAT e DBac, combinados. A prevalência foi de 78,4% com intervalo de credibilidade de 73,6% a 82,9%. O teste AAT apresentou sensibilidade de 96,2% e especificidade de 88,5%, ou seja, ele mostrou-se mais sensível para diagnosticar a brucelose bovina. O DBac apresentou sensibilidade de 51,3% e especificidade de 100%, isto é, o DBac é mais específico para diagnosticar a brucelose bovina.

Tabela 10: Média das distribuições marginais a priori e a posteriori de P, S e E e intervalos de credibilidade 95% - Modelo 2 - AAT e 2-ME.

		Informação *a priori*			Informação *a posteriori*		
		Média	ICr 95%		Média	ICr 95%	
	P	0,70	0,63	0,77	0,796	0,752	0,838
AAT	S_1	0,95	0,91	0,99	0,961	0,933	0,983
	E_1	0,90	0,85	0,95	0,906	0,856	0,947
2-ME	S_2	0,885	0,83	0,94	0,941	0,912	0,965
	E_2	0,915	0,89	0,94	0,916	0,890	0,939

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 11: Média das distribuições marginais a priori e a posteriori de P, S e E e intervalos de credibilidade 95% - Modelo 2 - AAT e DBac.

		Informação *a priori*			Informação *a posteriori*		
		Média	ICr 95%		Média	ICr 95%	
	P	0,70	0,63	0,77	0,784	0,736	0,829
AAT	S_1	0,95	0,91	0,99	0,962	0,934	0,982
	E_1	0,90	0,85	0,95	0,885	0,825	0,934
DBac	S_3	0,50	0,40	0,60	0,513	0,450	0,576
	E_3	1,00	0,9999	1,00	1,000	1,000	1,000

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 12: Média das distribuições marginais a priori e a posteriori de P, S e E e intervalos de credibilidade 95% - Modelo 2 - 2-ME e DBac.

		Informação *a priori*			Informação *a posteriori*		
		Média	ICr 95%		Média	ICr 95%	
	P	0,70	0,63	0,77	0,799	0,752	0,842
2-ME	S_2	0,885	0,83	0,94	0,932	0,898	0,959
	E_2	0,915	0,89	0,94	0,911	0,884	0,935
DBac	S_3	0,50	0,40	0,60	0,503	0,440	0,567
	E_3	1,00	0,9999	1,00	1,000	1,000	1,000

Fonte: Elaborado pelo autor.

Por último, a Tabela 12 exibe a combinação do teste 2-ME e DBac. Observa-se que a prevalência da brucelose foi 79,9% com intervalo de credibilidade de 75,2% a 84,2%. O teste 2-ME apresentou sensibilidade de 93,2% e especificidade de 91,1%, sendo mais sensível para o diagnóstico da brucelose bovina.

4.2.3 Modelo 3

Ao analisar os resultados dos Testes AAT, 2-ME e DBac, simultaneamente, nota-se que a prevalência da brucelose foi de 79,9%. O teste AAT apresentou sensibilidade de 95,7% e especificidade de 90,4%; o 2-ME apresentou sensibilidade de 93,6% e especificidade de 91,1%; o DBac apresentou sensibilidade de 50,2% e especificidade de 100%. Portanto, como observado no modelo 1 e no modelo 2, tanto o AAT quanto 2-ME mostraram-se mais sensíveis para diagnosticar a brucelose bovina, sendo o DBac mais específico.

Tabela 13: Média das distribuições marginais a priori e a posteriori de P, S e E e intervalos de credibilidade 95% - Modelo 3

		Informação *a priori*			Informação *a posteriori*		
		Média	ICr 95%		Média	ICr 95%	
	P	0,70	0,63	0,77	0,799	0,754	0,841
AAT	S_1	0,95	0,91	0,99	0,957	0,928	0,979
	E_1	0,90	0,85	0,95	0,904	0,853	0,946
2-ME	S_2	0,885	0,83	0,94	0,936	0,905	0,961
	E_2	0,915	0,89	0,94	0,911	0,885	0,935
DBac	S_3	0,50	0,40	0,60	0,502	0,441	0,563
	E_3	1,00	0,9999	1,00	1,000	1,000	1,000

Fonte: Elaborado pelo autor.

4.3 Comparação dos Modelos

As estimativas pontuais dos sete parâmetros pelos três métodos foram semelhantes, com exceção da sensibilidade do DBac (S_3) estimada pelo modelo 1, que incidiu em 0,561. Mas conforme descrito por Praud et al. (2012), se dois (ou mais) intervalos de credibilidade se sobreponham, os parâmetros não podem ser considerados como diferentes. Portanto, mesmo com esse resultado, a S_3 (0,561) permaneceu dentro do intervalo de credibilidade observados para modelo 2 e 3, que não invalida a semelhança das estimativas pontuais.

Tabela 14: Comparação das médias das distribuições marginais a posteriori dos Modelos.

		Média a posteriori				
		Modelo 1	Modelo 2			Modelo 3
			AAT x 2-ME	AAT x Dbac	2-ME x Dbac	
	P	0,801*	0,796	0,784	0,799	0,799
AAT	S_1	0,968	0,961	0,962	-	0,957
	E_1	0,886	0,906	0,885	-	0,904
2-ME	S_2	0,933	0,941	-	0,932	0,936
	E_2	0,911	0,916	-	0,911	0,911
Dbac	S_3	0,561	-	0,513	0,503	0,502
	E_3	1,000	-	1,000	1,000	1,000

*Menor amplitude intervalar de P - Teste 2-ME.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Tabela 15: Comparação das amplitudes dos intervalos de credibilidade dos Modelos.

		Amplitude do Intervalo de Credibilidade				
		Modelo 1	Modelo 2			Modelo 3
			AAT x 2-ME	AAT x Dbac	2-ME x Dbac	
	P	0,090*	0,087	0,093	0,090	0,087
AAT	S_1	0,048	0,050	0,048	-	0,051
	E_1	0,108	0,091	0,109	-	0,093
2-ME	S_2	0,061	0,053	-	0,061	0,056
	E_2	0,051	0,048	-	0,051	0,050
DBac	S_3	0,144	-	0,126	0,127	0,122
	E_3	0,000	-	0,000	0,000	0,000

*Menor amplitude intervalar de P - Teste 2-ME.

Fonte: Elaborado pelo autor.

Sendo assim, pode-se inferir que a prevalência para brucelose bovina em animais suspeitos é de 79%, ou seja, de cada 100 animais que apresenta a suspeita da doença, 79 são diagnosticados como infectados. Já a sensibilidade e a especificidade estimadas para os três testes (AAT, 2-ME e DBac), foram similares considerando-se um teste separadamente, dois e três testes simultaneamente. Percebe-se, por meio da Tabela 14, que, dentre os testes sorológicos, AAT se mostrou mais sensível para diagnosticar a Brucelose Bovina e o 2-ME, mais Especifico para não diagnosticar a Brucelose Bovina. Ao incluir o teste DBac na análise, este mostrou-se 100% específico para não diagnosticar a doença e menos sensível para diagnosticar a doença, resultado já previsto devido as características deste teste.

5 Considerações Finais

A metodologia estatística proposta por Joseph, Gyorkos e Coupal (1995), para estimar os valores da prevalência e das medidas de desempenhos de três testes para o diagnóstico da Brucelose bovina, requer que os conhecimentos subjetivos dos técnicos sejam considerados no processo de estimação das medidas de desempenho dos testes. Além disso, os resultados das estimativas quando se dispõem dos resultados de um, dois e três testes disponíveis aplicados em uma única amostra resultaram em estimativas para sensibilidade e especificidade similares às estimadas para cada teste separadamente, embora com redução nas amplitudes dos intervalos de credibilidade.

A abordagem Bayesiana oferece algumas vantagens práticas sobre método frequentista, pois, permite a incorporação de informação a priori sobre a precisão dos testes e da prevalência de infecção nas populações amostradas (BRANSCUM, GARDNER e JOHNSON, 2005). Outra conveniência encontradas na utilização da metodologia Bayesiana, ressalta-se os algoritmos Gibbs Sampler e Metropolis Hastings, que permitem a utilização de variáveis latentes devido ao seu processo de cálculo iterativo, e também, o uso do Software OpenBUGS, uma ferramenta simples e eficiente, que fornece automaticamente informações associada a distribuição a posteriori de interesse (PINHO, 2006).

Portanto, o presente trabalho além de proporcionar aos técnicos do LANAGRO-MG, de modo consistente e inovador, estimativas confiáveis para as medidas de desempenhos dos testes AAT, 2-ME e DBac, também abrem-se caminhos para que os métodos neste estudo, sejam empregados na estimação de outros testes no âmbito da medicina veterinária.

6 Referências Bibliográficas

ACYPRESTE, C. S. et al. Diagnóstico da Freqüência da Brucelose Bovina em Vacas em Lactação na Bacia Leiteira de Goiânia Pelas Provas do Anel do Leite e Rosa Bengala. **Ciência Animal Brasileira**. v.3, n.1, p.59-65, jan./jun. 2002

ÁLVAREZ, J. et al Evaluation of the sensitivity and specificity of bovine tuberculosis diagnostic tests in naturally infected cattle herds using a Bayesian approach, **Veterinary Microbiology**, v.155, n.1, p.38-43, fev. 2012.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Departamento de Saúde Animal. **Programa Nacional de Controle e Erradicação da Brucelose e Tuberculose (PNCEBT)** Manual Técnico. Brasília: MAPA / DAS / DSA, 2006, 188p.

BRASIL, Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Laboratório Nacional Agropecuário - LANAGRO/MG - Divisão Técnica Laboratorial de Biossegurança - DBIO/Laboratório de Diagnóstico de Doenças Bacterianas - DDB/PL. **Encaminhamento de Amostras para Diagnóstico de Brucelose** Instrução de Serviço - . Minas Gerais, 2010, 6p.

BERTRAND, P. et al. Hui and Walter's latent-class reference-free approach may be more useful in assessing agreement than diagnostic performance. **Journal of Clinical Epidemiology**, v.58, n.7, p.688-700, 2005.

BRANSCUM, A. J., GARDNER, I. A., JOHNSON, W. O. (2005). Estimation of diagnostic-test sensitivity and specificity through bayesian modeling. **Preventive Veterinary Medicine**, v.68, n. 2-4, p.145-163, 2005.

BOLFARINE, H.; SANDOVAL, M. C. **Introdução à Inferência Estatística**. Rio de Janeiro: SBM, 2000.

CALDEIRA, G. A. V. **Avaliação de Bactérias Viáveis e do Ensaio de Estabilidade Térmica no Controle de Vacinas B19 Contra Brucelose Comercializadas no Brasil**. 2008. 36p. Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2008.

CASELLA, G. , BERGER, R. L. **Inferência Estatística**. [Tradução Solange Aparecida Visconte]. 2 ed. São Paulo : Cengage Learning, 2010. 573p.

CARVALHONETA, A.V. **Perfil de Expressão Gênica em Células Trofoblásticas Bovinas Durante a Infecção por Brucella Abortus**. 2007. 73f. Teste (Doutorado em Ciência Animal.) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2007.

DENDUKURI, N.; JOSEPH, L. Bayesian approaches to modeling the conditional dependence between multiple diagnostic tests. **Biometrics**, Washington, v. 57, p. 158167, 2001.

EHLERS, R.S. **Introdução à Inferência Bayesiana**. Curitiba - PR, Laboratório de Estatística e Geoinformação - Universidade Federal do Paraná, 2009.

ENGEL, B. et al. Estimation of sensitivity and specificity of three conditionally dependent diagnostic tests in the absence of a gold standard. **Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics**, v.11, n.4 , p. 360-380, dez.2006.

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

ENØE, C. et al. Estimation of sensitivity, specificity and predictive values of two serologic tests for the detection of antibodies against actinobacillus pleuropneumoniae serotype 2 in the absence of a reference test (gold standard). **Preventive Veterinary Medicine**, v.51, n.3-4, p. 227-243, out. 2001.

G.M. KAUFMAN, **Statistical Identification and Estimability**, In: Editors-in-Chief: Neil J. Smelser and Paul B. Baltes, Editor(s)-in-Chief, International Encyclopedia of the Social Behavioral Sciences, Pergamon, Oxford, 2001, p.15025-15031.

GARDNER, I. A. et al. Conditional dependence between tests affects the diagnosis and surveillance of animal diseases. **Preventive Veterinary Medicine**, v.45, n.1-2, p.107-122, 2000.

GARRETT E.S., ZEGER S.L. **Latent class model diagnosis**. Biometrics. 2000 Dec; v.56, n.4, p. 1055-1067.

GEORGIADIS, M. P. et al. Correlation-adjusted estimation of sensitivity and specificity of two diagnostic tests. **Journal of the Royal Statistical Society.Series C: Applied Statistics**,v.52, n.1, p.63-76, 2003.

GEORGIADIS, M. P. et al. Sample size determination for estimation of the accuracy of two conditionally independent tests in the absence of a gold standard. **Preventive Veterinary Medicine** v. 71, n.1-2,p. 1-10, 2005.

GREVE, I. C. et al. Estudo Comparativo da Sensibilidade e Especifidade dos Testes Antígeno Acidificado Tamponado (Aat) e 2-Mercaptoetanol no Diagnóstico da Brucelose Bovina. **Rev. Acad.**, v. 5, n. 3, p. 255-263, jul./set. 2007.

HANZEN, C. H. et al. Relative accuracy of the identification of ovarian structures in the cow by ultrasonography and palpation per rectum. . **Veterinary Journal**, v.159, n.2, p.161-170, 2000.

HUI, S.L., WALTER, S.D. Estimating the error rates of diagnostic tests. **Biometrics**, v.36, n.2, p.167-171, 1980.

JARDIM, G.C. et al. Diagnóstico sorológico da brucelose bovina em animais adultos vacinados com dose reduzida da cepa 19 de Brucella abortus. **Pesq. Vet. Bras.** v.26, n.3, p.177-182, jul./set. 2006.

JOHNSON, W. O., GASTWIRTH, J. L., PEARSON, L. M. Screening without a "gold standard": The Hui-walter paradigm revisited. **American Journal of Epidemiology**, v.153, n.9, p.921-924, 2001.

JONES, G. et al. Identifiability of models for multiple diagnostic testing in the absence of a gold standard. **Biometrics**, v.66, n.3, p.855-863, 2010.

JOSEPH B. KADANE AND LARA J. WOLFSON. Experiences in Elicitation. **Journal of the Royal Statistical Society**. Series D (The Statistician), v.47, n.1 p. 3-19. 1998.

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

LAGE, A.P. et al. Brucelose bovina: uma atualização. **Rev. Bras. Reprod. Anim.**, Belo Horizonte, v.32, n.3, p.202-212, jul./set. 2008

MAINAR-JAIME, R. C., ATASHPARVAR, N., CHIRINO-TREJO, M. Estimation of the diagnostic accuracy of the invA-gene-based PCR technique and a bacteriological culture for the detection of salmonella spp. in caecal content from slaughtered pigs using bayesian analysis. textbfZoonoses and Public Health, v.55, n.2, p.112-118, 2008.

MAINAR-JAIME, R. C., BARBERÁN, M. Evaluation of the diagnostic accuracy of the modified agglutination test (MAT) and an indirect ELISA for the detection of serum antibodies against toxoplasma gondii in sheep through bayesian approaches. **Veterinary Parasitology**, v.148, n.2, p.122-129, 2007.

MARTINEZ, E.Z. **Estimação Bayseiana das medidas do desempenho da colpocitologia oncológica, captura híbrida II e inspeção visual com ácido acético em detectar lesões cervicais pré neoplásicas e neoplásicas**. 2003. 167f. Teste (Doutorado Tocoginecologia.) - Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas, Campinas, SP, 2013.

MARTINEZ, Z. E.; ACHCAR, J.A.; LOUZADO-NETO, F. Análise bayesiana do desempenho de dois testes diagnósticos quando indivíduos com resultados negativos em ambos os testes não são verificados por um padrão ouro. **Revista Matemática Estatística**, São Paulo, v.22, n.3, p.21-32, set./nov. 2004.

MEIRELLES-BARTOLI, R. B e MATHIAS, L. A. Estudo Comparativo entre os Testes Adotados pelo Pncebt para o Diagnóstico Sorológico da Brucelose em Bovinos. **Arq. Inst. Biol.**, v.77, n.1, p.11-17, jan./mar., 2010.

Menten, J., Boelaert, M., Lesaffre, E.Bayesian latent class models with conditionally dependent diagnostic tests: A case study **Statistics in Medicine**, v.27, n.22, p.4469-4488. sep. 2008

NETO, B. et al. Brucelose **Bovina. Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**. Ano VII, n.12, jan. 2009.

NIELSEN, S. S. et al. Maximum-likelihood estimation of sensitivity and specificity of ELIAs and faecal culture for diagnosis of paratuberculosis. **Preventive Veterinary Medicine**, v.53, n.3, p.191-204, 2002.

NOGUEIRA, A. D.; SÁFADI, T.; FERREIRA, F.D. Avaliação de critérios de convergência univariados para o método de Monte Carlo via Cadeia de Markov. **Revista Brasileira de Estatística**, Rio Janeiro, v.65, n.224, p.59-88, jul./dez. 2004.

NTZOUFRAS, L. **Bayesian Modeling Using WinBUGS**. Athens, Greece: Wiley, 2009.

ORR, K. A., O'REILLY, K. L., SCHOLL, D. T. Estimation of sensitivity and specificity of two diagnostics tests for bovine immunodeficiency virus using bayesian techniques. **Preventive Veterinary Medicine**, v.61, n.2, p.79-89, 2003.

PAK, S. -., KIM, D. Evaluation of diagnostic performance of a polymerase chain reaction for detection of canine dirofilaria immitis. **Journal of Veterinary Clinics**, v.24, n.2, p.77-81, jun. 2007.

PEREIRA, B. A. C. e PERICCHI, R.L. Analysis of Diagnosability. **Journal of the Royal Statistical Society**. Serie C (Applied Statistics), v.39, n.2, p.189 204, 1990.

PEREIRA, G.A. **Avaliação de testes diagnósticos na ausência de padrão ouro considerando relaxamento da suposição de independência condicional, covariáveis e estraficação da população: uma abordagem Bayesiana**. 2011. 234f. Teste (Doutorado em Estatística.) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2012.

PEREYRA, N. B. et al. Estimation of the sensitibity and specificity of two mycoplasma suis diagnostic tests in argentina using a bayesian model. [Estimación de la sensibilidad y especificidad de dos pruebas diagnósticas para la detección de Mycoplasma suis en Argentina utilizando un modelo bayesiano] **Archivos De Medicina Veterinaria**, v.43, n.2, p.117-125, 2011.

PINHO, E. M. **Estimação bayesiana para medidas de desempenho de teste diagnósticos**. 2006. 160f. Dissertação (Mestrado em Estatística) - Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, 2001.

PINTO, M.R.A.; FAGLIARI, J.J; MATHIAS, L.A; MEGID, J.; SALGADO, V.R. Avaliação da prova do antígeno acidificado tamponado, em comparação com as provas de fixação de complemtno e 2-mercaptoetanol, para diagnóstico sorológico da brucelose em um rebanho bubalino (Burbalus bubalis) infectado por Brucella abortus 19. **ARS Veterinária**, Jaboticabal, v.21, p. 147-154, 2005.

POESTER, F. P. e RECKZIEGEL, P.E. Persistência de Reações Sorológicas em Búfalas (Bubalus Bubalis) Vacinadas com Brucella abortus amostra 19. **Pesq. Agrop. Gaúcha**, v.4, n.1,p.39-41, 1998.

POESTER, F. P., GONÇALVES, V. S. P., LAGE, A. P. Brucellosis in brazil. **Veterinary Microbiology**, 90(1-4), 55-62, 2002.

POESTER, F. P.. Manual de Zoonoses Brucelose. Desenvolvimento de material didático ou instrucional - Material didático. 2009.

POESTER, F. P. et al. Diagnosis of Brucellosis. **The Open Veterinary Science Journal**, v.4, p.55-62, 2010.

PRAUD, A. ET AL. Estimation of sensitivity and specificity of five serological tests for the diagnosis of porcine brucellosis. **Preventive Veterinary Medicine**, v.104,n.1-2, p.94-100, 2012.

REITSMA J. B., RUTJES A. W., KHAN K. S., COOMARASAMY A., BOSSUYT P. M. A review of solutions for diagnostic accuracy studies with an imperfect or missing reference standard. **J. Clin. Epidemiol**, v.62, p.797-806, 2009.

SANOGO, M. et al. Bayesian estimation of the true prevalence, sensitivity and specificity of the rose bengal and indirect ELISA tests in the diagnosis of bovine brucellosis. **Veterinary Journal**, v.195, n.1, p.114-120, 2013.

SUBTIL, A.; OLIVEIRA, R.M.; GONÇALVES, L.. Conditional dependence diagnostic in the latent class model: A simulation study, **Statistics Probability Letters**, V.82, n.7, p. 1407-1412, Jul. 2012.

TOFT, N., JØRGENSEN, E., HØJSGAARD, S. Diagnosing diagnostic tests: Evaluating the assumptions underlying the estimation of sensitivity and specificity in the absence of a gold standard. **Preventive Veterinary Medicine**, v.68, n.1, p.19-33, 2005.

UHLER, C. Mastitis in dairy production: Estimation of sensitivity, specificity and disease prevalence in the absence of a gold standard. **Journal of Agricultural, Biological, and Environmental Statistics**, v.14, n.1, p.79-98, 2009.

VIDAL, E. et al. Estimation of the accuracy of two diagnostic methods for the detection of plum pox virus in nursery blocks by latent class models. **Plant Pathology**, v.61, n.2, p.413-422, 2012.

WALSH.B. Markov Chain Monte Carlo and Gibbs Sampling. **Lecture Notes for EEB 581**. version 26, April 2004.

XIE, Y., CARLIN, B. P. Measures of bayesian learning and identifiability in hierarchical models. **Journal of Statistical Planning and Inference**, v.136, n.10, p.3458-3477, 2006.

APÊNDICES

Apêndice A - Função de verossimilhança proporcional para o Modelo 1

Considerando-se Y_1 e Y_2 variáveis latentes cujas distribuições condicionais são definidas por,

$$Y_1|n_1,\theta \sim Binomial\,(n_1,p_1),\;\; Y_2|n_2,\theta \sim Binomial\,(n_2,p_2),$$

e as probabilidades p_1 e p_2 são dados por:

$$p_1 = P(D|P) = \frac{P.S}{P.S + (1-P).(1-E)}$$

$$p_2 = P(D|N) = \frac{P.(1-S)}{P.(1-S) + (1-P).E}$$

A função de verossimilhança $L(\theta|n_1, n_2, Y_1, Y_2)$ sendo representada por,

$$L(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) \;\; = \;\; \frac{n!}{y_1!y_2!(n_1-y_1)!(n_2-y_2)!}p_1^{Y_1}p_2^{Y_2}(1-p_1)^{n_1-Y_1}(1-p_2)^{n_2-Y_2}$$

Substituindo p_1 e p_2 na função de verossimilhança, temos que,

$$\begin{aligned} L(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) \;\; = \;\; & \frac{n!}{Y_1!Y_2!(n_1-Y_1)!(n_2-Y_2)!}.\left[\frac{PS}{PS+(1-P)(1-E)}\right]^{Y_1}. \\ & . \;\; \left[\frac{P(1-S)}{P(1-S)+(1-P)E}\right]^{Y_2}.\left[1-\frac{PS}{PS+(1-P)(1-E)}\right]^{n_1-Y_1}. \\ & . \;\; \left[1-\frac{P(1-S)}{P(1-S)+(1-P)E}\right]^{n_2-Y_2} \end{aligned}$$

$$
\begin{aligned}
&= \frac{n!}{Y_1!Y_2!(n_1-Y_1)!(n_2-Y_2)!}\cdot\left[\frac{PS}{PS+(1-P)(1-E)}\right]^{Y_1}\cdot \\
&\cdot \left[\frac{P(1-S)}{P(1-S)+(1-P)E}\right]^{Y_2}\cdot\left[\frac{(1-P)(1-E)}{PS+(1-P)(1-E)}\right]^{n_1-Y_1}\cdot \\
&\cdot \left[\frac{(1-P)E}{P(1-S)+(1-P)E}\right]^{n_2-Y_2} \\
&= \frac{n!}{Y_1!Y_2!(n_1-Y_1)!(n_2-Y_2)!}\cdot \\
&\cdot \left\{\frac{(PS)^{Y_1}[P(1-S)]^{Y_2}\left[\frac{(1-P)(1-E)}{PS+(1-P)(1-E)}\right]^{n_1}\left[\frac{(1-P)E}{P(1-S)+(1-P)E}\right]^{n_2}}{[(1-P)(1-E)]^{Y_1}[(1-P)E]^{Y_2}}\right\} \\
&= \frac{n!}{Y_1!Y_2!(n_1-Y_1)!(n_2-Y_2)!}\cdot \\
&\cdot \left\{\frac{\frac{P^{Y_1}S^{Y_1}P^{Y_2}(1-S)^{Y_2}(1-P)^{n_1}(1-E)^{n_1}(1-P)^{n_2}E^{n_2}}{[PS+(1-P)(1-E)]^{n_1}[P(1-S)+(1-P)E]^{n_2}}}{(1-P)^{Y_1}(1-E)^{Y_1}(1-P)^{Y_2}E^{Y_2}}\right\} \\
&= \frac{n!}{Y_1!Y_2!(n_1-Y_1)!(n_2-Y_2)!}\cdot \\
&\cdot \left\{\frac{P^{Y_1+Y_2}(1-P)^{n_1+n_2-Y_1-Y_2}S^{Y_1}(1-S)^{Y_2}E^{n_2-Y_2}(1-E)^{n_1-Y_1}}{[PS+(1-P)(1-E)]^{n_1}[P(1-S)+(1-P)E]^{n_2}}\right\}
\end{aligned}
$$

$$
L(\theta|n_1,n_2,Y_1,Y_2) \propto P^{Y_1+Y_2}(1-P)^{n_1+n_2-Y_1-Y_2}S^{Y_1}(1-S)^{Y_2}E^{n_2-Y_2}(1-E)^{n_1-Y_1}
$$

Apêndice B - ALgoritmo OpenBugs dos métodos de estimação

B.1 - Um Teste Diagnóstico (Modelo 1)

$model\{$
$p1 < -(P * S)/((P * S) + ((1 - P) * (1 - E)))$
$p2 < -(P * (1 - S))/((P * (1 - S)) + ((1 - P) * E))$
$y1 \sim dbin(p1,n1)$
$y2 \sim dbin(p2,n2)$
$alfaP < -y1 + y2 + alfa$
$betaP < -n1 + n2 - y1 - y2 + beta$
$alfaS < -y1 + alfa1$
$betaS < -y2 + beta1$
$alfaE < -n2 - y2 + alfa2$
$betaE < -n1 - y1 + beta2$
$P \sim dbeta(alfaP,betaP)$
$S \sim dbeta(alfaS,betaS)$
$E \sim dbeta(alfaE,betaE)$
$CS \sim dbeta(betaS,alfaS)$
$CE \sim dbeta(betaE,alfaE)$
$\}$

Dados para o teste AAT
$list(n1 = 152, n2 = 23, alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 111.36, beta1 = 5.89, alfa2 = 128.70, beta2 = 14.30)$
$list(P = 0.7, S = 0.95, E = 0.90)$
Dados para o teste 2-ME
$list(n1 = 157, n2 = 18, alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 118.22, beta1 = 15.36, alfa2 = 454.54, beta2 = 42.22)$
$list(P = 0.7, S = 0.885, E = 0.915)$
Dados para o teste DBac
$list(n1 = 79, n2 = 96, alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 49.50, beta1 = 49.50, alfa2 = 79991, beta2 = 4)$
$list(P = 0.7, S = 0.5, E = 1).$

B.2 - Dois Testes Diagnósticos (Modelo 2)

$model\{$

$p1 < -(P * S1 * S2)/((P * S1 * S2) + ((1 - P) * (1 - E1) * (1 - E2)))$

$p2 < -(P * S1 * (1 - S2)/(P * S1 * (1 - S2) + (1 - P) * (1 - E1) * E2))$

$p3 < -(P * (1 - S1) * S2/(P * (1 - S1) * S2 + (1 - P) * E1 * (1 - E2)))$

$p4 < -(P * (1 - S1) * (1 - S2)/(P * (1 - S1) * (1 - S2) + (1 - P) * E1 * E2))$

$y1 \sim dbin(p1,n1)$

$y2 \sim dbin(p2,n2)$

$y3 \sim dbin(p3,n3)$

$y4 \sim dbin(p4,n4)$

$alfaP < -y1 + y2 + y3 + y4 + alfa$

$betaP < -n1 + n2 + n3 + n4 - (y1 + y2 + y3 + y4) + beta$

$alfaS1 < -y1 + y2 + alfa1$

$betaS1 < -y3 + y4 + beta1$

$alfaE1 < -n3 + n4 - (y3 + y4) + alfa2$

$betaE1 < -n1 + n2 - (y1 + y2) + beta2$

$alfaS2 < -y1 + y3 + alfa3$

$betaS2 < -y2 + y4 + beta3$

$alfaE2 < -n2 + n4 - (y2 + y4) + alfa4$

$betaE2 < -n1 + n3 - (y1 + y2) + beta4$

Prevalência

$P\ dbeta(alfaP,betaP)$

Sensibilidade e Especificidade para o Teste 1

$S1 \sim dbeta(alfaS1,betaS1)$

$E1 \sim dbeta(alfaE1,betaE1)$

$CS1 \sim dbeta(betaS1,alfaS1)$

$CE1 \sim dbeta(betaE1,alfaE1)$

Sensibilidade e Especificidade para o Teste 2

$S2 \sim dbeta(alfaS2,betaS2)$

$E2 \sim dbeta(alfaE2,betaE2)$

$CS2 \sim dbeta(betaS2,alfaS2)$

$CE2 \sim dbeta(betaE2,alfaE2)$

$\}$

$\Rightarrow$ **Dados para os testes AAT e 2-ME**

$list(n1 = 150,n2 = 2,n3 = 7,n4 = 16,$

$alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 111.86, beta1 = 5.89,$
$alfa2 = 128.70, beta2 = 14.30,$
$alfa3 = 118.22, beta3 = 15.36,$
$alfa4 = 454.54, beta4 = 42.22)$
$list(P = 0.7, S1 = 0.95, E1 = 0.90, S2 = 0.885, E2 = 0.915)$

$\Rightarrow$ **Dados para os testes AAT e DBac**

$list(n1 = 76, n2 = 76, n3 = 3, n4 = 20,$
$alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 111.86, beta1 = 5.89,$
$alfa2 = 128.70, beta2 = 14.30,$
$alfa3 = 49.50, beta3 = 49.50,$
$alfa4 = 79991, beta4 = 4)$
$list(P = 0.7, S1 = 0.95, E1 = 0.90, S2 = 0.5, E2 = 1)$

$\Rightarrow$ **Dados para os testes 2-ME e DBac**

$list(n1 = 72, n2 = 74, n3 = 2, n4 = 14,$
$alfa = 119.30, beta = 51.13,$
$alfa1 = 118.22, beta1 = 15.36,$
$alfa2 = 454.54, beta2 = 42.22,$
$alfa3 = 49.50, beta3 = 49.50,$
$alfa4 = 79991.02, beta4 = 4)$
$list(P = 0.7, S1 = 0.885, E1 = 0.915, S2 = 0.5, E2 = 1)$

B.3 - Três Testes Diagnósticos (Modelo 3)

$model\{$
$p1 < -(P * S1 * S2 * S3)/((P * S1 * S2 * S3) + ((1 - P) * (1 - E1) * (1 - E2) * (1 - E3)))$
$p2 < -(P * S1 * S2 * (1 - S3)/(P * S1 * S2 * (1 - S3) + (1 - P) * (1 - E1) * (1 - E2) * E3))$
$p3 < -(P * S1 * (1 - S2) * S3/(P * S1 * (1 - S2) * S3 + (1 - P) * (1 - E1) * E2 * (1 - E3)))$
$p4 < -(P * S1 * (1 - S2) * (1 - S3)/(P * S1 * (1 - S2) * (1 - S3) + (1 - P) * (1 - E1) * E2 * E3))$
$p5 < -(P * (1 - S1) * S2 * S3/(P * (1 - S1) * S2 * S3 + (1 - P) * E1 * (1 - E2) * (1 - E2)))$
$p6 < -(P * (1 - S1) * S2 * (1 - S3)/(P * (1 - S1) * S2 * (1 - S3) + (1 - P) * E1 * (1 - E2) * E3))$
$p7 < -(P * (1 - S1) * (1 - S2) * S3/(P * (1 - S1) * (1 - S2) * S3 + (1 - P) * E1 * E2 * (1 - E3)))$
$p8 < -(P * (1 - S1) * (1 - S2) * (1 - S3)/(P * (1 - S1) * (1 - S2) * (1 - S3) + (1 - P) * E1 * E2 * E3))$

$y1 \sim dbin(p1, n1)$
$y2 \sim dbin(p2, n2)$
$y3 < -0$

$y4 \sim dbin(p4{,}n4)$
$y5 \sim dbin(p5{,}n5)$
$y6 \sim dbin(p6{,}n6)$
$y7 \sim dbin(p7{,}n7)$
$y8 \sim dbin(p8{,}n8)$
$alfaP < -y1 + y2 + y3 + y4 + y5 + y6 + y7 + y8 + alfa$
$betaP < -n1 + n2 + n3 + n4 + n5 + n6 + n7 + n8 - (y1 + y2 + y3 + y4 + y5 + y6 + y7 + y8) + beta$
$alfaS1 < -y1 + y2 + y3 + y4 + alfa1$
$betaS1 < -y5 + y6 + y7 + y8 + beta1$
$alfaE1 < -n5 + n6 + n7 + n8 - (y5 + y6 + y7 + y8) + alfa2$
$betaE1 < -n1 + n2 + n3 + n4 - (y1 + y2 + y3 + y4) + beta2$
$alfaS2 < -y1 + y2 + y5 + y6 + alfa3$
$betaS2 < -y3 + y4 + y7 + y8 + beta3$
$alfaE2 < -n3 + n4 + n7 + n8 - (y3 + y4 + y7 + y8) + alfa4$
$betaE2 < -n1 + n2 + n5 + n6 - (y1 + y2 + y5 + y6) + beta4$
$alfaS3 < -y1 + y3 + y5 + y7 + alfa5$
$betaS3 < -y2 + y4 + y6 + y8 + beta5$
$alfaE3 < -n2 + n4 + n6 + n8 - (y2 + y4 + y6 + y8) + alfa6$
$betaE3 < -n1 + n3 + n5 + n7 - (y1 + y3 + y5 + y7) + beta6$

Prevalência

$P \sim dbeta(alfaP{,}betaP)$

Sensibilidade e Especificidade para o Teste 1

$S1 \sim dbeta(alfaS1{,}betaS1)$
$E1 \sim dbeta(alfaE1{,}betaE1)$
$CS1 \sim dbeta(betaS1{,}alfaS1)$
$CE1 \sim dbeta(betaE1{,}alfaE1)$

Sensibilidade e Especificidade para o Teste 2

$S2 \sim dbeta(alfaS2{,}betaS2)$
$E2 \sim dbeta(alfaE2{,}betaE2)$
$CS2 \sim dbeta(betaS2{,}alfaS2)$
$CE2 \sim dbeta(betaE2{,}alfaE2)$

Sensibilidade e Especificidade para o Teste 3

$S3 \sim dbeta(alfaS3{,}betaS3)$
$E3 \sim dbeta(alfaE3{,}betaE3)$

$CS3 \sim dbeta(betaS3{,}alfaS3)$
$CE3 \sim dbeta(betaE3{,}alfaE3)\}$

⇒ **Dados para os testes AAT, 2-ME e DBac**

$list(n1 = 76{,}n2 = 74{,}n3 = 0{,}n4 = 2{,}n5 = 1{,}n6 = 6{,}n7 = 2{,}n8 = 14,$
$alfa = 119.30{,}beta = 51.13,$
$alfa1 = 111.36{,}beta1 = 5.89,$
$alfa2 = 128.70{,}beta2 = 14.30,$
$alfa3 = 118.22{,}beta3 = 15.36,$
$alfa4 = 454.54{,}beta4 = 42.22,$
$alfa5 = 49.50{,}beta5 = 49.50,$
$alfa6 = 79991{,}beta6 = 4)$
$list(P = 0.7{,}S1 = 0.95{,}E1 = 0.90{,}S2 = 0.885{,}E2 = 0.915{,}S3 = 0.5{,}E3 = 1)$

Apêndice C - Tabela contendo a identificação das 175 amostras e os resultados dos testes realizados

ID	Identificação no LANAGRO-MG	UF de origem	AAT	2-ME	DBac
1	Namorada	MG	Positivo	Positivo	Positivo
2	P01	MG	Negativo	Positivo	Positivo
3	Piaba	MG	Positivo	Positivo	Positivo
4	599	MG	Positivo	Positivo	Positivo
5	810	MG	Positivo	Positivo	Positivo
6	563	MG	Positivo	Positivo	Positivo
7	393	MG	Positivo	Positivo	Positivo
8	147	MG	Positivo	Positivo	Positivo
9	388	MG	Positivo	Positivo	Positivo
10	851	MG	Negativo	Positivo	Negativo
11	852	MG	Positivo	Positivo	Negativo
12	875	MG	Positivo	Positivo	Negativo
13	894	MG	Positivo	Positivo	Negativo
14	2	MG	Positivo	Positivo	Negativo
15	11	MG	Positivo	Positivo	Negativo
16	14	MG	Positivo	Positivo	Negativo
17	19	MG	Positivo	Positivo	Negativo
18	24	MG	Positivo	Positivo	Negativo
19	31	MG	Positivo	Positivo	Negativo
20	46	MG	Positivo	Positivo	Negativo
21	56	MG	Positivo	Positivo	Negativo
22	58	MG	Positivo	Positivo	Negativo
23	60	MG	Positivo	Positivo	Negativo
24	animal 12	ES	Positivo	Positivo	Positivo
25	animal 15	ES	Positivo	Positivo	Positivo
26	animal 17	ES	Positivo	Positivo	Positivo
27	animal 25	ES	Positivo	Positivo	Positivo
28	animal 101	ES	Positivo	Positivo	Positivo
29	Lacre:030257/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
30	Lacre:030291/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
31	Lacre:030248/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
32	Lacre:030055/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
33	Lacre:030497/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
34	Lacre:030079/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo

ID	Identificação no LANAGRO-MG	UF de origem	AAT	2-ME	DBac
35	Lacre:030396/SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
36	SIF457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
37	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
38	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
39	LACRE: 030145 SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
40	LACRE: 030363 SIF457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
41	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
42	SIF 457	PA	Negativo	Positivo	Negativo
43	SIF 457	PA	Negativo	Positivo	Negativo
44	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
45	Embrapa 2435-0	MG	Positivo	Positivo	Positivo
46	Embrapa 2418	MG	Positivo	Positivo	Positivo
47	Embrapa 6075	MG	Positivo	Positivo	Negativo
48	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
49	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
50	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
51	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Positivo
52	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
53	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
54	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
55	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
56	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
57	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
58	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Positivo
59	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
60	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
61	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
62	SIF 2100	MS	Negativo	Negativo	Negativo
63	SIF 807	PA	Positivo	Positivo	Negativo
64	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
65	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Negativo
66	Lacre:00218 - SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
67	SIF 2100	MS	Positivo	Positivo	Positivo
68	SIF 2100	MS	Positivo	Positivo	Positivo
69	SIF807	PA	Positivo	Positivo	Negativo
70	SIF 807	PA	Positivo	Positivo	Positivo
71	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Positivo
72	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
73	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
74	SIF 4268	PA	Positivo	Positivo	Negativo
75	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Negativo

ID	Identificação no LANAGRO-MG	UF de origem	AAT	2-ME	DBac
76	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
77	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
78	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Negativo
79	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
80	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Negativo
81	SIF 4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
82	SIF 807	PA	Negativo	Positivo	Negativo
83	SIF 807	PA	Positivo	Positivo	Positivo
84	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
85	SIF 457	PA	Positivo	Positivo	Negativo
86	SIF 457	PA	Negativo	Negativo	Negativo
87	212	MG	Negativo	Negativo	Negativo
88	263	MG	Positivo	Positivo	Negativo
89	266	MG	Negativo	Positivo	Negativo
90	317	MG	Positivo	Negativo	Negativo
91	318	MG	Positivo	Negativo	Negativo
92	3105	MG	Positivo	Positivo	Negativo
93	3122	MG	Positivo	Positivo	Negativo
94	SIF 807	PA	Negativo	Negativo	Negativo
95	SIF 808	PA	Positivo	Positivo	Positivo
96	SIF4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
97	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Negativo
98	SIF 807	PA	Positivo	Positivo	Positivo
99	SIF 807	PA	Positivo	Positivo	Negativo
100	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Negativo
101	SIF4268	MT	Positivo	Positivo	Negativo
102	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Positivo
103	SIF 807 Lacres: 043781 e 043939	PA	Positivo	Positivo	Positivo
104	SIF 4413 (lacre 114845)	PA	Positivo	Positivo	Negativo
105	SIF4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
106	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Positivo
107	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Positivo
108	SIF4268	MT	Positivo	Positivo	Positivo
109	SIF4268	PA	Positivo	Positivo	Positivo
110	SIF4413	PA	Negativo	Negativo	Negativo
111	SIF4413	PA	Positivo	Positivo	Negativo
112	1	RS	Positivo	Positivo	Positivo
113	2	RS	Positivo	Positivo	Positivo
114	3	RS	Positivo	Positivo	Negativo
115	4	RS	Positivo	Positivo	Negativo
116	6	RS	Positivo	Positivo	Positivo
117	7	RS	Positivo	Positivo	Positivo
118	9	RS	Positivo	Positivo	Negativo

ID	Identificação no LANAGRO-MG	UF de origem	AAT	2-ME	DBac
119	10	RS	Positivo	Positivo	Positivo
120	15	RS	Positivo	Positivo	Negativo
121	16	RS	Positivo	Positivo	Positivo
122	17	RS	Positivo	Positivo	Positivo
123	19	RS	Positivo	Positivo	Positivo
124	23	RS	Positivo	Positivo	Positivo
125	25	RS	Positivo	Positivo	Positivo
126	26	RS	Positivo	Positivo	Positivo
127	30	RS	Positivo	Positivo	Positivo
128	31	RS	Positivo	Positivo	Positivo
129	41	RS	Positivo	Positivo	Positivo
130	49	RS	Positivo	Positivo	Positivo
131	133(lacre114887) SIF 4413	PA	Positivo	Positivo	Negativo
132	425(lacre 111413) SIF4413	PA	Negativo	Negativo	Negativo
133	N° 0046(lacre 0001695)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
134	N° 0048(lacre 0001537)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
135	N° 0047(lacre 0001696)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
136	N° 0049(lacre 0001688)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
137	N° 0051(lacre 0001687)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
138	N° 0050(lacre 0001685)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
139	N° 0052(lacre 0001678)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
140	N° 0053(lacre 0001674)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
141	N° 0054(lacre 0001675)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
142	N° 0056(lacre 0001933)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
143	N° 0057(lacre 0001105)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
144	N° 0059(lacre 0001108)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
145	N° 0060(lacre 0001109)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
146	N° 0061(lacre 0001110)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
147	N° 0062(lacre 0001112)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
148	N° 0064(lacre 0001633)SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
149	FC 761		Positivo	Positivo	Negativo
150	SIF 4398 (lacre:025927)	PA	Positivo	Positivo	Positivo
151	SIF 4413 Lacre: 052109	PA	Positivo	Positivo	Positivo
152	SIF4268 Lacre:0001136	MT	Positivo	Positivo	Positivo
153	SIF4268 Lacre:0001137	MT	Positivo	Positivo	Positivo
154	SIF4268 Lacre:0001150	MT	Positivo	Positivo	Negativo
155	SIF4268 Lacre:0001151	MT	Positivo	Positivo	Positivo
156	SIF 4413 Lacre: 052141	PA	Positivo	Positivo	Negativo
157	N°77 - Lacre:0001407 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
158	N°76 - Lacre:0001603 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
159	N°75 - Lacre:0001607 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
160	N°74 - Lacre:0001628 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo

ID	Identificação no LANAGRO-MG	UF de origem	AAT	2-ME	DBac
161	Nº73 - Lacre:0001624 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
162	Nº72 - Lacre:0001600 SIF2583	PA	Negativo	Positivo	Negativo
163	Nº71 - Lacre:0001639 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
164	Nº70 - Lacre:0001717 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
165	Nº69 - Lacre:0001716 SIF2583	PA	Negativo	Negativo	Negativo
166	Nº67 - Lacre:0001636 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
167	Nº65 - Lacre:0001960 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Positivo
168	SIF4268 Lacre:0001177	MT	Positivo	Positivo	Positivo
169	SIF4268 Lacre:0001172	MT	Negativo	Negativo	Negativo
170	SIF 4398 Lacre:9392052	PA	Positivo	Positivo	Positivo
171	SIF 4398 Lacre:9392073	PA	Positivo	Positivo	Positivo
172	SIF 4398 Lacre:9392027	PA	Positivo	Positivo	Negativo
173	Nº81 - Lacre:0001629 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo
174	Nº83 - Lacre:0001583 SIF2583	PA	Negativo	Negativo	Negativo
175	Nº84 - Lacre:0001584 SIF2583	PA	Positivo	Positivo	Negativo