

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE - UNESC

CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

JOSÉ SILVESTRE CORREIA

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO
SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC
PEARSON**

CRICIÚMA

2016

JOSÉ SILVESTRE CORREIA

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO
SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC
PEARSON**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau Bacharel no curso de Ciência da Computação da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC.

Orientador: Prof. Dr. Kristian Madeira

Coorientador: Prof. Esp. Fabrício Giordani

CRICIÚMA

2016

José Silvestre Correia

**DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO
SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC
PEARSON**

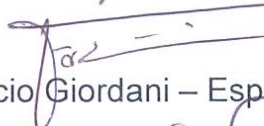
Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Bacharel, no Curso
de Ciência da Computação da
Universidade do Extremo Sul
Catarinense, UNESC, com Linha de
Pesquisa em Estatística e Probabilidade.

Criciúma, 01 de Dezembro de 2016.

BANCA EXAMINADORA



Prof. Kristian Madeira – Doutor - UNESC – Orientador



Prof. Fabrício Giordani – Esp - UNESC - Coorientador



Prof. Merisandra Côrtes Mattos -Doutora - (UNESC)



Prof. Gustavo Bisognin - Mestre - (UNESC)

Dedico este trabalho aos meus Pais que sempre apoiaram-me nesta difícil caminhada, e a todos amigos, colegas e familiar que sempre estiveram comigo nas minhas decisões.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus pela força, determinação, e foco de ter alcançado esse objetivo, e por estar sempre meu lado nos momentos mais difícil da minha vida. Ao meu Pai José Correia que sempre esteve ao meu lado, a mostrar os caminhos positivo da vida e a minha mãe Belita Silvestre Canhari minha Rainha, que sempre foi um exemplo para mim de força e determinação, uma mãe batalhadora, obrigado pelos conselhos de perseverança, a vocês Pai e a mãe, tenho todo carinho do mundo.

Meus agradecimentos aos Professores que aceitaram passar os seus conhecimentos e experiência deste a primeira fase a última fase do curso, e ao meu orientador Prof.Kristian Madeira e Prof.Fabrcio Giordani por terem aturados e aceitarem a orientar-me neste magnífico trabalho.

Aos meus irmãos, sangue do meu sangue, que independente de erros e acertos nunca deixaram de apoiar-me, sempre estão do meu lado, dando apoio moral e financeiro, podes crê que vocês sempre terão lugar no meu coração, amo-vos.

A staff V, meus amigos de infância, com vocês eu aprendi o lado bom e mal de uma sociedade, aos meus colegas de turma que sempre me aturaram, em especial Ederson Macedo e Anderson Caíque entre erros e nervosismos no final acabávamos nos entendimentos. A minha menina Kátia Fernandes que sempre esteve ao meu lado dando força, até no momento em que estava sem energia para exercer algumas atividades, tu sabes que tenho um carinho especial por você, a todos que não citei na descrição acima que me ajudaram direita ou indiretamente, desculpa por não mencionar o vosso nome no agradecimento, apesar disso obrigado e podem contar comigo por todo.

**"O único patrimônio que
ninguém tira do ser humano é
o conhecimento"
Lazaro ramos**

RESUMO

Os softwares existentes para a realização de Meta-análises, especificamente as de diagnóstico, são incompletos, de difícil usabilidade ou pagos, o que dificulta o trabalho do pesquisador. Essa foi a principal motivação para que se iniciasse a construção de uma Shell que fosse uma ferramenta livre que contemplasse todas as etapas de uma Meta-análise diagnóstica, desde as estatísticas de agrupamento, passando pela análise da qualidade de estudos incluídos e culminando na análise de vieses de publicação. Atualmente, encontra-se implementado o módulo Diagnostic Odds Ratio para efeitos fixos pelo método de Mantel-Haenszel. O módulo de *sensibility* (sensibilidade) e *specificity* (especificidade), tem por finalidade fornecer ao usuário uma estatística global confiável, sobre a capacidade de um teste diagnóstico resultar positivo na presença da doença (sensibilidade) e negativo na sua ausência (especificidade). Para a realização desse trabalho foi utilizada a linguagem de programação Java web e o Framework de desenvolvimento Java ServerFace que é uma ferramenta que auxilia os desenvolvedores, por ser multiplataforma e flexível, além de possuir uma máquina virtual que facilita o processo de compilação. Foi utilizada a ferramenta Netbens IDE para implementação. O módulo Sensibility/Specificity apresentou resultados significativos em comparação com os do MetaDisc, e também resultou em uma biblioteca Java que pode ser agregada em qualquer aplicação para os cálculos da sensibilidade e especificidade.

Palavras-chave: Shell Meta-Analyses Diagnostic Pearson; Metanálise; Revisão Sistemática; Sensibilidade; Especificidade, biblioteca Java, cálculos de sensibilidade, cálculos de especificidade.

ABSTRACT

Existing software for conducting Meta-analyzes, specifically diagnostic ones, are incomplete, difficult to use or paid for, which makes the researcher's work difficult. This was the main motivation for the construction of a Shell that was a free tool that contemplated all the steps of a diagnostic Meta-analysis, from the grouping statistics, through the analysis of the quality of included studies and culminating in the analysis of Biases of publication. Currently, the Diagnostic Odds Ratio module is implemented for fixed effects by the Mantel-Haenszel method. The sensitivity and specificity module is intended to provide the user with reliable global statistics about the ability of a diagnostic test to be positive in the presence of the disease (sensitivity) and negative in its absence (specificity). In order to perform this work, the Java web programming language and the Java ServerFace development framework were used. It is a tool that helps developers, being multiplatform and flexible, and has a virtual machine that facilitates the compilation process. The Netbens IDE tool was used for implementation. The Sensibility / Specificity module presented significant results compared to those of MetaDisc 1.4, and also resulted in a Java library that can be aggregated in any application for sensitivity and specificity calculations.

Key words: Shell Meta-Analyzes Diagnostic Pearson; Meta-analysis; Systematic review; Sensitivity; Specificity, Java library, sensitivity calculations, specificity calculations

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Hierarquia da evidência: investigação com localização superior na hierarquia indicam força da evidencia.	14
Figura 2. Descreve o processo de cálculo do módulo sensibilidade e especificidade	45
Figura 3. Interface do módulo Sensibilidade e Especificidade	46
Figura 4. inserção de dados na interface módulo diagnóstico Sensibilidade e especificidade	47
Figura 5. Inserção de dados no Meta-Disc.....	48
Figura 6. Apresentação do resultado do módulo sensibilidade	48
Figura 7. Apresentação do resultado do módulo especificidade	49
Figura 8. Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da sensibilidade.....	49
Figura 9. Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da especificidade.....	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Resultados prováveis obtidos a partir de um determinado Teste de diagnóstico para identificar certa doença.	21
Tabela 2. Resultado provável obtido a partir da contingência para mesotelina em cânceres de ovário	24
Tabela 3. Resultados prováveis obtidos a partir de um determinado Teste de diagnóstico para sensibilidade e especificidade agrupada.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API	Application Programming Interface
ATS	Avaliação das tecnologias na saúde
CEBP	Centre for evidence Based Physiotherapy
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health
EMBASE	Excerpta Medica dataBASE
ECA	Ensaio Clínico Aleatório
F	Frequência
GI	Grau de liberdade
IHC	Interação humano com o computador
IC	Intervalo de Confiança
JCP	Java Community process
Java EE	Java Enterprise Edition
Java ME	Java Micro Edition
Java SE	Java Standard Edition
JSF	Java Server Faces
JSP	Java Server Page
J2EE	Java 2 Enterprise Edition
JAVA SE	Standard Edition
JVM	Java Virtual Machine
MBE	Medicina Baseada em Evidências
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
RS	Revisão Sistemática
SciELO	Scientific Electronic Library Online
TED	Testes e Exames de diagnóstico
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
UI	User Interface
WWW	World Wide Web

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 OBJETIVO GERAL.....	9
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	9
1.3 JUSTIFICATIVA	9
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	10
2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	12
2.1 Revisão sistemática	16
2.3 META-ANÁLISE	19
2.3.1 Meta-análise de Estudo de Teste Diagnóstico	19
2.3.2 Teste de Diagnóstico	20
2.3.3 Sensibilidade e especificidade	22
2.3.4 Sensibilidade	22
2.3.5 Especificidade	23
2.3.6 Biomarcador Mesotelina	24
2.3.7 Relação entre sensibilidade e especificidade	25
2.3.8 Intervalo de confiança das medidas de Sensibilidade e Especificidade para um estudo primário	25
2.3.9 Intervalo de confiança:	27
2.4 ESTATÍSTICA AGRUPADA	29
2.4.1 Modelo de efeito fixo e modelo de efeito aleatório	29
2.4.2 Sensibilidade e Especificidade agrupada	30
2.4.3 Erro padrão e intervalo de confiança de índices agrupados	31
3 Java	32
3.1 Java 8.....	32
3.2 Java Enterprise Edition.....	33
3.2.1 Java Server Faces	34
3.2.2 PrimeFace	36
4 TRABALHOS CORRELATOS	38
4.1 Testes diagnósticos no contexto da Avaliação em saúde: Abordagens, métodos e INTERPRETAÇÃO	38
4.2 INTERPRETAÇÕES CRÍTICAS DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS DE UMA META-ANÁLISE: ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS	39

4.3 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO DA SHELL META-ANALYSE PEARSON	39
4.4 ELABORAÇÃO DE UMA PLATAFORMA PARA METANÁLISE DIAGNÓSTICA UTILIZANDO CONCEITOS E ANÁLISE DE REQUISITOS DA ENGENHARIA DE SOFTWARE	40
5 METODOLOGIA	41
5.1 Biblioteca.....	41
5.2 A distribuição beta e as suas propriedades.....	42
5.2.1 Inverso de beta	42
5.2.2 Inverso de F	43
5.3 FLUXOGRAMAS do cálculo do Módulo Sensibilidade e Especificidade	45
6 Resultados e Discussões	47
7CONCLUSÃO	51

1 INTRODUÇÃO

O raciocínio sistemático em epidemiologia é característica da lógica indutiva, por meio da qual, partindo-se de certo número de dados, determina-se uma proposição geral. Por exemplo, a partir do comportamento de uma amostra de pacientes é possível inferir sobre a epidemiologia de certa doença na população em estudo (CASTRO, 2001).

Inicialmente os indivíduos que exerciam a medicina fundamentavam sua prática na própria experiência e, conforme, essa ciência evoluía, passou-se a levar em conta opiniões de indivíduos com maior titulação acadêmica e também teorias da fisiopatologia. Na década de noventa, com o intuito de se obter uma informação mais generalizável sobre determinado tema em saúde, foi desenvolvida a Medicina Baseada em Evidências (MBE). Certamente esse conceito supera a prática baseada apenas na intuição, experiência clínica não sistematizada e teorias fisiopatológicas. A MBE propõe técnicas metódicas para a obtenção de informações médicas, revelando especial atenção ao desenho da pesquisa, seu gerenciamento e análise estatística (BENSENÕR; LOTUFO, 2005; CASTRO, 2001).

A busca de melhores evidências em saúde tem se beneficiado também da crescente publicação nessa área, que serviu de cenário para o surgimento de um novo tipo de pesquisa, a Revisão Sistemática. Que refere-se a um tipo de pesquisa científica que busca identificar e avaliar rigorosamente estudos primários relevantes para responder as questões da área da saúde claramente formuladas (CARVALHO, 2013).

Esse tipo de estudo requer, a elaboração de uma questão de pesquisa objetiva, a descrição de um método de busca e o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos primários a serem avaliados. Se, ao final da realização de uma Revisão Sistemática, restarem pelos menos dois artigos que respondam à questão de pesquisa, preencham os critérios de inclusão e sejam suficientemente semelhantes quanto à metodologia empregada, inicia-se o processo de extração de dados para planilhas de cálculo, onde se fará a reunião das estatísticas obtidas por meio de um processo matemático denominado meta-análise.

O produto principal de uma meta-análise é uma estatística global, gerada a partir da combinação de resultados provenientes de diferentes estudos primários. Na área da saúde, um exemplo clássico, consiste na combinação do risco relativo

estimado entre dois ou mais tratamentos em diferentes estudos para a obtenção de um risco global, que leve em conta os resultados obtidos pelos estudos primários incluídos na meta-análise (CUNHA; SANTOS, 2013).

A meta-análise, portanto, é uma combinação de resultados provenientes de vários estudos primários, onde são reavaliados por meio de processo estatístico, de forma a obter um resultado que infere a intervenção sobre determinado assunto ou tema (MANCINI; SAMPAIO, 2007). Dentre as estatísticas provenientes de uma meta-análise, esse trabalho está centrado nas propriedades de um teste diagnóstico, a sensibilidade e a especificidade.

A sensibilidade e a especificidade são medidas tradicionais de validade para testes diagnósticos empregados quando a exposição (termo que descreve uma variável ou medida que uma pessoa ou grupo tenha tido contato e que podem ser relevante para a saúde). e o desfecho (fatores que podem estar centralizado ao efeito de uma exposição) são variáveis categóricas dicotômicas. Em epidemiologia, sensibilidade refere-se à proporção de pessoas que apresentam o desfecho de interesse, sendo classificadas como positivas no teste aplicado. E a especificidade é a proporção de pessoas classificadas pelo teste, como livres da doença entre todos os indivíduos sadios (ARTMANN; SILVEIRA, 2009).

Atualmente existem *shells* ou softwares capazes de realizar meta-análises para testes diagnósticos, tais como, Bioestat, R, SAS, STATA, RevMan, MetaDisc, Meta-Analysis entre outros. Mesmo com esta quantidade de softwares, não há evidências de que exista um software livre, de boa usabilidade e confiabilidade capaz de realizar todos os cálculos necessários em uma meta-análise diagnóstica.

Buscando auxiliar a resolução deste problema, foram desenvolvidas algumas pesquisas por meio de alunos do curso de Ciência da Computação da Universidade do Extremo Sul Catarinense, no intuito de produzir uma shell livre, com interface amigável e possibilidade de interação on-line entre pesquisadores. A primeira etapa desse projeto foi a elaboração da plataforma da Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson pelo acadêmico Leandro de Oliveira Reolon, estabelecendo um marco para o início do desenvolvimento de módulos meta-analíticos (FRASSETTO, 2015).

A partir disso, esta pesquisa teve como objetivo a implementação do módulo sensibilidade e especificidade na Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson, e foi desenvolvido também uma biblioteca Java de Sensibilidade Especificidade que

será disponibilizado para auxiliar os desenvolvedores na necessidade de utilização destes cálculos.

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver o protótipo do módulo sensibilidade e especificidade na Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta pesquisa são:

- a) conhecer os conceitos de Medicina Baseada em Evidências;
- b) descrever os conceitos de Revisão Sistemática;
- c) estudar e empregar o conceito de Meta-análise;
- d) descrever e aplicar os conceitos de Sensibilidade e Especificidade;
- e) ampliar e aplicar conceito de JAVA EE;
- f) implementar o módulo Sensibilidade e Especificidade na Shell Meta-Analyses Diagnostic Pearson;
- g) disponibilizar biblioteca Java de Sensibilidade e Especificidade;
- h) comparar o funcionamento do módulo implementado com ferramenta já validada.

1.3 JUSTIFICATIVA

Nas últimas décadas percebeu-se um aumento considerável na produção científica mundial (MEDRONHO, 2004). Com o intuito de majorar o grau de evidência dos achados, surgiu a necessidade de se agrupar os resultados dessas pesquisas, que por sua vez, são extraídos e organizados a fim de se gerar uma estatística global, de maior evidência quando comparada às estatísticas dos estudos individuais (CARVALHO, 2013). Esse tipo de análise é preponderantemente realizado por meio de softwares especializados.

Os softwares existentes para realização de meta-análise, especificamente as de diagnóstico, por vezes são incompletos, (no que diz respeito aos métodos analíticos disponíveis), pagos, possuem interfaces com pouca

usabilidade, ou ainda funcionam com linhas de comando. Isso dificulta o trabalho do pesquisador em saúde, levando-o a utilizar dois ou mais softwares para realização de um único trabalho, tornando a análise demorada, com maior grau de complexidade e de possibilidade de erro. Esse problema poderia ser resolvido ou atenuado com a existência de uma ferramenta que correspondesse às necessidades do pesquisador.

A implementação deste trabalho trará ao acadêmico e pesquisador uma oportunidade de ampliar o conhecimento, pois trata-se de uma pesquisa interdisciplinar, em que será adquirido não apenas o conhecimento de sua área de formação, mas também das áreas de Medicina Baseada em Evidências, Revisão sistemática e Meta-análise, assim como a sua importância na realização de uma pesquisa científica, para além disponibilidade de uma biblioteca Java para auxiliar os pesquisadores no cálculos de Sensibilidade e Especificidade.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho é pertinente ao pesquisador da área de estatística, saúde e desenvolvedor web, cujo foco principal é o desenvolvimento computacional de um módulo que auxilia o pesquisador da área da saúde por meio dos cálculos estatísticos como sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico.

No primeiro capítulo temos a introdução do trabalho, que define os objetivos, e a motivação que levou elaboração do mesmo.

No Capítulo dois apresenta-se a definição e uma breve explicação sobre a Medicina Baseada em Evidências, aborda-se também sobre a Revisão Sistemática, relatando a sua aplicação e meta-análise, enfatizando sobre a sua utilidade na Revisão Sistemática, centrando-se assim em sensibilidade e especificidade tais como individual e agrupada.

No capítulo quatro apresentam-se os trabalhos correlatos, pesquisas que se assemelham ao que foi investigado neste trabalho, porém, de forma resumida.

No capítulo cinco descreve-se o resultado e discussões sobre o trabalho, apresenta-se a comparação do resultado obtido com o MetaDisc 1.4.

No capítulo seis tem-se a conclusão onde são descritas as dificuldades encontradas, durante o desenvolvimento do trabalho, sugere-se também neste mesmo capítulo os trabalhos futuros.

2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

O desenvolvimento socioeconômico, político, cultural e científico normalmente ocorre de maneira lenta e gradativa, a partir da conscientização humana de que aspectos de grande preponderância necessitam ser modificados e aprimorados para o engrandecimento da comunidade. Em relação ao campo científico, o conhecimento que fundamentava a prática na área da saúde era quase exclusivamente baseado em teorias fisiopatológicas. Nos últimos tempos, enfrentou-se uma nova realidade de processo de obtenção de conhecimento, denominado Medicina Baseada em Evidências (El DIB, 2007).

Antes de abordar e discutir a aplicação de princípios da prática “Medicina Baseada em Evidências”, suas forças e limitações, é de extrema importância relatar a tradução do termo inglês “*Evidence-Based Medicine*”. O vocábulo *evidence* é uma expressão em inglês, que pode ser traduzida para o português como “evidência”, revela o sentido de prova, no caso da Medicina Baseada em Evidência (MBE), esta pode ser descrita como uma medicina baseada em estudos que provam e comprovam a importância da informação no cuidado e tratamento do paciente. Este acabou ganhando grande destaque entre os pesquisadores (BENSENÖR; LOTUFO, 2005).

Segundo El Dib (2007), o termo remonta a meados do século XIX, mas os grandes destaques começaram a surgir somente nas últimas décadas do século XX. O termo MBE foi adotado por David Sackett, um dos grandes teóricos e pioneiros no assunto, que a definiu como o uso explícito e judicioso da melhor evidência disponível para se tomar uma decisão envolvendo paciente. Portanto, a Medicina Baseada em Evidência (MBE), do inglês *Evidence-Based Medicine*, é uma prática contextual, onde o conhecimento e a experiência clínica são inseridos com a capacidade de analisar criticamente a informação científica, com intuito de promover assistência médica de qualidade com respaldo científico (LOPES, 2000).

A prática da medicina baseada em evidências não pode ser vista, como um obstáculo para a liberdade da ação dos profissionais da saúde, mas como uma forma de abrir o caminho para ações e interferências. Ao avaliar sua prática (evidências internas) e os conhecimentos reproduzidos em textos (evidências externas); ao avaliar o seu uso, os profissionais podem intervir de uma forma mais certa para responder às necessidades dos pacientes.

Atualmente, número de publicações científicas está cada vez maior, com isso percebe-se a necessidade da reunião de trabalhos semelhantes e avaliação crítica de seus resultados, a fim de que se possa tomar decisões em saúde com maior evidência (BACHION; PEREIRA, 2006; CAROLINE, 2010).

De acordo com Lopes (2000), um indivíduo pode ser considerado possuidor das competências necessárias para a prática da MBE quando for capaz de:

- a) identificar os problemas relacionados ao paciente;
- b) converter os problemas em questões que conduzam às respostas necessárias;
- c) pesquisar eficientemente as fontes de informação;
- d) avaliar a qualidade da informação e a força da evidência, favorecendo ou negando o valor de uma determinada conduta;
- e) chegar a conclusão correta quanto ao significado da informação;
- f) aplicar as conclusões dessa avaliação na melhoria dos cuidados prestados aos pacientes.

A medicina para além de ser uma ciência, é também uma arte. No entanto para sua prática se deve acoplar o conhecimento científico e a experiência individual, Assim, a MBE não foge à regra, tem como referência a inclusão de cada especialidade no mais alto grau de evidência disponível precedente de uma sistematização de passos rigorosos a serem seguidos (BENSENÖR; LOTUFO, 2005).

Porém na década de 90 surgiu a Prática Baseada em Evidências (PBE), oriundo assim da MBE, isto na Universidade de Oxford (Inglaterra), mais tarde o nome ganhou destaque com a contribuição do grupo de pesquisa da Faculdade de Ciência da Saúde da universidade de McMaster, na cidade de Ontário no Canadá, dispendo de um laboratório onde se avalia e estuda aplicação da PBE na saúde denominado "*Centre for evidence Based Physiotherapy*" que tem como sigla CEBP. A PBE integra os mesmos princípios da MBE, o termo é usado atualmente por diferentes profissionais e em diversos contextos da saúde, considerando assim como sendo a forma mais ponderada e explícita do mais alto grau de evidência de pesquisa na tomada de decisões clínicas no que se refere ao cuidado de pacientes (WAGNER; FILIPPIN, 2008).

Segundo Sampaio e Mancini (2007), nem todos os estudos são corretamente desenvolvidos, mostrando-se necessária uma avaliação criteriosa da validade e da aplicabilidade clínica dos resultados. Sendo assim apresentamos o níveis de evidências que são hoje considerados como forma de classificação dos estudos na área da saúde, os mesmos categorizam-se em três níveis, representada na figura 1.

Figura 1. Hierarquia da evidência: investigação com localização superior na hierarquia indicam força da evidencia.



Fonte: Sampaio e Mancini (2007).

A revisão de literatura e a meta-análise estão inclusos nos procedimentos mais atuais e convenientes para descrever e recapitular as evidências relacionadas aos efeitos de intervenção e eficácias. Ainda assim, os ensaios clínicos são mais adequados no que se refere ao suporte de aquisição de evidência em relação a intervenção. Desta forma, há maior vantagem na revisão sistemática de Ensaios Clínicos Aleatórios (ECA) com ou sem meta-análise (LINDE; WILLICH, 2003), descrevendo assim o topo da figura 1; o nível mais baixo da hierarquia representa a opinião de experts e os relatos de caso.

Nesse contexto, após o surgimento da MBE e da PBE, surge a Revisão Sistemática (RS). Assim como tantos quantos outros tipos de revisão que há, podemos definir como sendo uma análise de fontes de dados da literatura real, em um determinado assunto ou tema pertinente. Por esse motivo este tipo de

investigação coloca em disposição um resumo das evidências associadas aos métodos de intervenção específica, mediante à empregabilidade e procedimento compreensível e sistematizados, avaliação crítica e o resumo da informação selecionada. As RS têm importância na integração das informações de estudos efetuados de forma diferente sobre determinado problema em saúde. Esta pode apresentar como produto, resultados conflitantes ou coincidentes, bem como identificar temas que necessitam de maior evidência, auxiliando na orientação dos pesquisadores para investigações futuras (MANCINI; SAMPAIO, 2007).

2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Diariamente muitas pesquisas são realizadas e publicadas mundialmente em diversos ramos do conhecimento, no entanto muitos desses estudos não oferecem a qualidade necessária para serem utilizados como fonte confiável na tomada de decisão em um trabalho de pesquisa científica. Tais pesquisas devem ser avaliadas criticamente para serem reunidas e utilizadas como evidência científica na reflexão ou modificação de certa conduta em saúde, aplicando-se neste contexto a Revisão Sistemática (RS).

RS é um estudo literário com propósito de auxiliar na posição estratégica a ser obtida nas clínicas, sendo assim ato de grande relevância para tomada de decisão na área da saúde, dentre os quais estão destacados todos os profissionais da saúde. A RS possui também métodos contemporâneos no que diz respeito a avaliação dos dados obtidos, permitindo assim aos pesquisadores identificar um tratamento adequado para coletar e analisar os estudos incluídos na revisão, com o objetivo de principal reduzir os vieses, dando a resposta uma pergunta que ocasiona a inquietação do pesquisador (MEDEIROS et al, 2012).

A RS é um trabalho que engloba pelos menos dois pesquisadores, que terão que avaliar de forma individual, a qualidade metodológica de cada artigo selecionado. É de extrema importância que os pesquisadores incluam no seu protocolo de avaliação itens sobre a busca dos estudos, o processo de inserção e eliminação dos artigos, a determinação e os desfechos de interesse, apuração da acurácia dos resultados, definição da qualidade dos estudos aplicados e a estatística a ser usada (CORDEIRO et al, 2007; LACERDA, 2012).

A metodologia de realização de uma RS apresenta em resumo cinco passos que serão descritos a seguir:

- a) determina-se o questionamento da pesquisa: assim como outras investigações científicas, para se ter uma boa RS são necessárias questões bem estruturadas e claras. Deve fazer parte do mesmo, a descrição da doença, população, interferência e o fechamento;
- b) busca-se a evidência: os pesquisadores têm a obrigação de verificar os artigos de extrema importância, ou que podem causar algum impacto no desfechamento da revisão, os quais devem ser inseridos na RS. A busca das evidências começa nos termos inseridos como palavra-

chave, considerada como a estratégia de busca, as bases de dados usadas e outras fontes que serviram de busca das informações pesquisadas. A consulta em bases de dados eletrônicos e em outras fontes é uma habilidade importante no processo de realização de uma RS, considerando que buscas eficientes maximizam a possibilidade de se encontrarem artigos relevantes em um tempo reduzido. Uma procura eficaz envolve não só uma estratégia que inclua termos adequados, mas a escolha das bases de dados que abordem mais especificamente o tema de pesquisa (p. ex.: biblioteca Cochrane, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, SciELO, entre outras). Orientações de estratégias que aumentam a sensibilidade e especificidade das buscas foram descritas por Galvão et al (2004);

- c) revisar e selecionar os estudos: neste procedimento deve avaliar os títulos e os resumos encontrados na busca inicial, é um processo que deve ser realizado por pelo menos dois pesquisadores, de forma separada, isto para não se ter uma conclusão influenciada, seguindo com rigorosidade os critérios de inserção e eliminação declarada na regra de pesquisa, quando o resumo e o título não são explicativos, busca-se então o artigo na íntegra, é necessário para não cometermos o erro de eliminar estudos de grande importância. A criterização de inserção e eliminação são definidos com embasamento na pergunta que orienta a revisão, e deve suscitar reflexões sobre o tempo de busca apropriado, a população-alvo, as intervenções, a mensuração dos desfechos de interesse, o critério metodológico, o idioma, o tipo de estudo, entre outros aspectos. As discordâncias que por ventura ocorrerem devem ser resolvidas por consenso.
- d) avaliar a qualidade metodológica dos estudos: a importância e qualidade de uma RS diz respeito a validade dos estudos inseridos nela. Durante esta fase é pertinente que os pesquisadores levem em consideração todas as possibilidades de erros (vieses), que possivelmente podem comprometer a importância do estudo em análise. É necessário um conhecimento do processo de investigação e de análise estatística, assim como outras medidas e métodos

empregados, é um requisito importante para que os pesquisadores possam desenvolver a sua tarefa;

- e) apresentar os resultados dos artigos inseridos na RS: depois do procedimento acima, os resultados podem então ser apresentados num quadro, destacando então, as suas características relevantes, tais como: nomes dos autores, data de publicação, metodologia, variáveis dependentes e principais resultados, grupos de comparação, o protocolo de intervenção como a intensidade, tempo e outros (MANCINI; SAMPAIO, 2007).

Depois da seleção e organização dos dados em RS, o mesmo é inserido em um formulário, onde encontram-se vários pontos fundamentais sobre o estudo, passando assim, para um dos elementos mais importantes deste estudo, denominado meta-análise, Desta forma torna-se possível o fornecimento de uma síntese de agrupamento e desempenho dos diagnósticos ou exames prognósticos. Onde faz-se a combinação dos cálculos estatísticos dos resultados, sendo que os mesmos são normalmente divididos em duas partes que são: métodos com efeitos fixos e métodos com efeitos aleatórios. (SOUSA et al, 2009)

2.3 META-ANÁLISE

A primeira análise estatística realizada para combinar os resultados de estudos independentes ocorreu no século XX, aplicada inicialmente no setor da agricultura. Isto foi na década 1930, onde os pesquisadores e estatísticos Ronald Fisher, Leonard Tippett, Karl Pearson, Egon Pearson e Frank Yates se dedicaram ao estudo do tema. Em 1937, William G. Cochran trabalhou no desenvolvimento de um método para avaliar o efeito médio global e a variabilidade quando se reúnem estatísticas de estudos individuais. Na década de 1950 esse método estatístico começou a ser aplicado nas áreas da educação e psicologia. No ano 1980 é percebido o interesse da aplicação desse método na Medicina (MEDRONHO, 2009).

Pode se definir a meta-análise como um método estatístico adequado para sintetizar os resultados oriundos de vários estudos primários em uma única estatística global. Como exemplo, a combinação de risco entre dois tratamentos estimados em diferentes estudos, resultado da meta-análise neste exemplo é um valor único para o risco relativo, que é denominado de estimativa meta-analítica. É de extrema importância alertar que o resultado de uma meta-análise terá relevância, somente se os dados dos estudos que a compõem sejam derivados de uma revisão sistemática (GONCALVES, 2016).

2.3.1 Meta-análise de Estudo de Teste Diagnóstico

Os clínicos numa decisão unânime devem ter uma posição sobre o uso de qualquer medicamento no paciente. Os administradores da saúde devem avaliar os dados de um teste, compará-lo com os disponíveis, e então, concluir se o mesmo pode ser fragmentado nas unidades de saúde (MEDRONHO, 2009).

No entanto, o processo de tomada de decisão clínica pode ser extremamente complicado. Cada decisão tomada por médicos ou gestores sobre o perfil do paciente não exclui a possibilidade de que a informação seja incorreta (GREENBERG et al, 2005).

As decisões clínicas dos Médicos, e dos gestores, devem ser embasadas em avaliações completas do teste diagnóstico. Uma das etapas de avaliação criteriosas desse procedimento é a verificação da acurácia do teste diagnóstico, desta forma faz-se a avaliação da capacidade do teste de definir a existência ou

ausência da doença de interesse, em comparação com os resultados adquiridos de um teste com o padrão de referência (padrão ouro). As estimativas da acurácia de um teste podem divergir nos estudos que incluíram pequeno número de pacientes (produzindo estimativa pouco precisa) ou então, ter uma seleção de amostra não aleatória ou consecutiva que não permitam a generalização. A junção dos resultados e a estatística rigorosa desta estimativa são preponderantes para classificar a validade de um teste diagnóstico (MEDRONHO, 2009).

2.3.2 Teste de Diagnóstico

Os testes diagnósticos possuem um papel de grande importância na área da saúde, não apenas para o diagnóstico inicial da doença, mas para verificar se o paciente encontra-se livre da doença após a realização de certo tratamento. Os testes diagnósticos apresentam-se úteis no nível de prevenção primária, por exemplo, no rastreamento do câncer de colo de útero, por meio da citologia oncológica (exame preventivo do colo do útero) e também na prevenção secundária, uma vez que se um diagnóstico confiável é realizado precocemente, sobretudo em doenças mais graves, acarreta em maiores chances de se obter um prognóstico melhor ao paciente representando um desfecho favorável e com baixo custo financeiro e social (NUNES et al, 2015).

Para realizar o diagnóstico de uma doença, o médico lança mão de um verdadeiro arsenal, que se inicia com anamnese (recordações) e o exame físico, aprofundando assim, até os mais sofisticados exames de ressonância magnética. No entanto, o médico de forma consciente ou não, aplica conceitos relacionados ao raciocínio probabilístico, ou seja, o processo da tomada de decisão clínica é baseado em probabilidades, por exemplo: qual a probabilidade de se diagnosticar meningite em um paciente com febre, vômito e cefaleia? Se o paciente apresentar rigidez na nuca, a probabilidade de se diagnosticar a doença aumenta? Note que o paciente pode ter ou não a doença, portanto o médico ainda não tem a plena certeza do diagnóstico, e, no entanto, para reduzir ou acabar com o máximo grau de incerteza, o médico baseia-se nos testes diagnósticos (MEDRONHO, 2009).

De forma geral chama-se teste diagnóstico a um conjunto de testes feitos em laboratório (hemograma completo, bioquímica do líquido cefalorraquidiano, entre outros). No entanto, um conjunto de sinais e sintomas também pode ser visto como

um teste para o diagnóstico de determinada doença. O método de diagnóstico é um processo que inclui plausível grau de certeza e atualmente explora vastos conceitos de probabilidade. Ao solicitar ou aplicar um teste, o médico se depara com quatro possibilidades: exame com resultado positivo (anormal) na presença da doença (verdadeiro-positivo), negativo na sua presença (falso-negativo), positivo na sua ausência (falso-positivo) e negativo (normal) na sua ausência (verdadeiro negativo), conforme está descrito na tabela 1 (MEDRONHO, 2009).

Segundo Vieira (2010), no que se refere a teste diagnóstico pelo menos dois cuidados são essenciais na análise dos resultados dos exames. O primeiro cuidado deve ser na tomada de decisão quanto a presença ou ausência da doença. Esta decisão deve ser feita referenciando o “padrão de ouro” e por distintos clínicos. O segundo refere-se à seleção dos candidatos que participarão do estudo. Devem ser inseridos indivíduos saudáveis e que apresentam a doença que se pretende diagnosticar.

Tabela 1. Resultados prováveis obtidos a partir de um determinado Teste de diagnóstico para identificar certa doença.

		Doença		Total a+b
		Presente a	Ausente b	
Teste Diagnóstico	Positivo	Verdadeiro-positivo(VP)	Falso-positivo(FP)	
	Negativo	Falso-negativo(FN)	Verdadeiro-negativo(VP)	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

Fonte: Madeira (2016).

As acurácias de teste dos diagnósticos podem ser avaliadas, numa comparação entre os resultados de testes denominado “padrão ouro ou padrão de referência”. Os mesmos podem ser únicos, combinação de testes antagônicos ou inferência clínicos dos pacientes. A acurácia dos testes citados, dependerá da sua situação, sendo que é importante compreender as características dos testes como sensibilidade, especificidade e a viabilidade dos seus danos nos resultados dos testes para subgrupos de paciente.

2.3.3 Sensibilidade e especificidade

Em um mundo em que muitas vezes deseja-se a perfeição, o exame médico perfeito seria sempre correto. Por exemplo, as mulheres poderiam se sujeitar a um teste diagnóstico que verificaria inequivocamente a existência ou não de um câncer de mama, sendo este teste realizado em um processo não invasivo e sem efeitos colaterais. Se o teste resultasse positivo indicaria a presença de câncer e se o teste resultasse negativo indicaria a ausência de câncer. Porém, na realidade há evidência de que todos os testes diagnósticos existentes são falíveis.

O teste realizado para diagnosticar certa doença com a menor probabilidade de erro de classificação é denominado “padrão ouro”. Demais testes diagnósticos para a mesma doença devem ser comparados ao padrão ouro, gerando uma tabela com valores centrais distribuídos em uma matriz de ordem dois, conforme representado na tabela 1. A partir dessa tabela realizam-se cálculos com o intuito principal de se conhecer as propriedades de sensibilidade e especificidade inerentes ao teste diagnóstico em avaliação (MEDRONHO, 2009).

2.3.4 Sensibilidade

Pode-se definir Sensibilidade (S) como sendo a proporção de pessoas com o teste verdadeiro positivo, ou ainda, pessoas com a doença dentre todos os doentes. Esta propriedade demonstra a probabilidade de um teste ter o resultado positivo na presença da doença, isto é, verifica o potencial do teste detectar a doença quando ela está de fato presente (GREENBERG et al, 2005).

A sensibilidade pode ser expressa matematicamente pela seguinte expressão 1 ou 2, (cujos dados são decorrentes da tabela 1):

$$S = \frac{a}{a+c} \quad (1)$$

Ou

$$S = \frac{VP}{VP+FN} \quad (2)$$

Os resultados obtidos por meio da aplicação das fórmulas (1) e (2) podem ser multiplicados por 100 e terem seus resultados a possibilidade de serem lidos em

termos percentuais, a outra forma de cálculos denomina-se Especificidade são considerados pessoas normais.

2.3.5 Especificidade

Define-se Especificidade (E) como sendo a proporção de pessoas com o resultado verdadeiro negativo, ou ainda, é a probabilidade de um teste ter resultado negativo na ausência da doença. Essa propriedade indica a capacidade do teste diagnóstico distanciar ou afastar a doença quando ela está de fato ausente (GREENBERG et al, 2005).

A especificidade pode ser expressa matematicamente pela seguinte expressão 3 ou 4, (cujos dados são decorrentes da tabela 1):

$$E = \frac{d}{b + d} \quad (3)$$

Ou

$$E = \frac{VN}{VN+FP} \quad (4)$$

A seguir segue um exemplo para demonstrar o cálculo da especificidade a partir dos dados disponíveis na tabela 2. Aplicando-se a fórmula da especificidade e substituindo as variáveis pelos dados da tabela 2, tem-se o seguinte:

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$E = \frac{251}{251 + 11} \times 100 \cong 95,8\%$$

O resultado obtido revela que 95,8% dos pacientes que tiveram o resultado do teste diagnóstico negativo, realmente não possuíam a doença. Se um teste diagnóstico é altamente específico, um resultado positivo indica forte indício da presença da doença, uma vez que terá um número reduzido de falso-negativo (NUNES et al, 2015).

A seguir temos um exemplo demonstrativo de cálculo de sensibilidade e especificidade aplicado em Biomarcador para no diagnóstico de câncer de ovário.

2.3.6 Biomarcador Mesotelina

Os biomarcadores são definidos como sendo macromoléculas presentes no tumor, sangue ou então em outros líquidos biológicos, do qual, o surgimento e ou modificações em sua concentração está interligadas com a gênese e o aumento de células neoplásicas. Estas mesmas substâncias agem como indicadores de presença de câncer, sendo produzidas pelo tumor ou mesmo pelo organismo, em réplica ao aparecimento do tumor. Os marcadores tumores são proteínas ou até mesmo pedaços de proteínas, e proteínas citoplasmáticas, enzimas, hormônios e por fim o antígenos de superfície celular (ALMEIDA,2007).

Madeira (2015), objetivo investigar sobre a acurácia da mesotelina para o diagnóstico de câncer de ovário, procede a execução de uma revisão sistemática e Meta-análise sobre o tema.

A proporção de câncer de ovário nos estudos avaliados foi de 42,09 % (IC de 95 % 15,22 - 77,78 %) e incluiu um total de 657 casos de câncer de ovário, sendo que destes, de acordo com os níveis de mesotelina mensurados em comparação com o padrão ouro, 406 foram classificados como verdadeiros positivos e 251 como falsos negativos (tabela 2). A mesotelina apresentou uma sensibilidade combinada de 0,62 (IC de 95 % 0,58-0,66) para a detecção de tumores malignos do ovário especificidade combinada de 0,94 (IC de 95 % 0,92 – 0,95) para afastar a possibilidade de existência da doença quando de fato ela não existe, e a DOR resultou em 38,92 (IC de 95 % 17,82 – 84,99), o que revela que mulheres com níveis de mesotelina elevados apresentam maior chance de ter câncer de ovário maligno em comparação com mulheres sem esse tipo de alteração (tabela 2).

Tabela 2. Resultado provável obtido a partir da contingência para mesotelina em cânceres de ovário

Estudo		Doença		Total
		Presente	Ausente	
Abdel Azeez et al., 2010	Positivo	406	251	657
	Negativo	Verdadeiro-positivo	Falso-positivo	
		35	11	46
		Falso-negativo	Verdadeiro-negativo	
	Total	441	262	703

Fonte: Medronho e Perez (2009).

Aplicando a fórmula da sensibilidade e substituindo as variáveis pelos dados da tabela 2, tem-se o seguinte:

$$S = \frac{VP}{VP + FN} \times 100$$

$$S = \frac{406}{406 + 35} \cong 92,01\%$$

O valor obtido após o cálculo da sensibilidade revela que de todos os indivíduos doentes, o teste diagnóstico reconheceu como doente 92,01%. O valor obtido é considerado alto, uma vez que o valor máximo que se pode obter nesse cálculo é 100%, sendo assim, o teste diagnóstico avaliado apresenta boa capacidade de identificar a doença na sua presença.

2.3.7 Relação entre sensibilidade e especificidade

Para o emprego de um teste diagnóstico necessita-se, conhecer as propriedades da sensibilidade e especificidade. Um teste muito sensível dificilmente deixará de diagnosticar o indivíduo com a doença na sua presença e um teste muito específico dificilmente deixará de diagnosticar uma doença em um indivíduo sem doença. O teste de diagnóstico perfeito será sempre aquele em que a sensibilidade e a especificidade forem 100%, ou ainda, quando não existirem erros nos seus resultados, no entanto, isso não é possível, uma vez que normalmente quando um teste diagnóstico adquirir sensibilidade, perde especificidade e vice-versa (BORENSTEIN, 2007; MENDRONHO, 2009).

2.3.8 Intervalo de confiança das medidas de Sensibilidade e Especificidade para um estudo primário

Pesquisadores da área da matemática criaram métodos para calcular estimativas das estatísticas obtidas em pesquisas por meio do intervalo de confiança, o que supera a estimativa pontual para a média populacional pois revela a incerteza existente ao redor da mesma. O nível de confiança mais utilizado em trabalhos acadêmicos é 95%, o que revela que a cada 100 pesquisas realizadas

com a mesma metodologia no mesmo período de tempo, 95 resultem em intervalos de confiança que contenham o parâmetro populacional em estudo e 5 resultem em intervalos de confiança que não contenham o referido parâmetro (BLAYER; TAYLOR, 2013).

O aumento no nível do intervalo de confiança, por exemplo, de 95% para 99%, resulta em maior confiabilidade, porém em menor precisão, uma vez que o intervalo de confiança tende a aumentar em amplitude ao elevar-se o nível de confiança. Entretanto quanto maior o tamanho da amostra menor será a amplitude do intervalo de confiança (ARANGO, 2015).

O cálculo do intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade em cada estudo é realizado a partir de fórmulas que envolvem as distribuições F e binomial. O limite inferior do intervalo de confiança é calculado por meio da fórmula de L1(ZAR; ALTMAN, 2010, tradução nossa).

$$L1 = \frac{X}{X + (n - X + 1)F_{\alpha(2),v1,v2}} \quad (5)$$

Onde n representa o número de pessoas selecionada aleatoriamente, e X , o verdadeiro positivo ou verdadeiro negativo, e $v1 = 2x(n - x + 1)$ e $v2 = 2 * X$ O cálculo do limite superior do intervalo de confiança é calculado por meio da fórmula (6) de L2.

$$L2 = \frac{(X+1).F_{\alpha(2),v1',v2'}}{n - X + (X + 1)F_{\alpha(2),v1,v2}} \quad (6)$$

Em que $v1' = 2 * (x + 1)$, $v2 + 2$ e $v2' = 2x(n - X)$ que é equivalente a $v1 - 2$.

O intervalo definido por L_1 e L_2 é referido como um intervalo de confiança "exato", porque se baseia numa distribuição exata (a distribuição binomial), portanto não possui uma aproximação de distribuição. Mas não é exato, no sentido de especificar um intervalo que inclui uma proporção com uma probabilidade de exatamente $1 - \alpha$.

Com efeito, o referido intervalo que inclui uma proporção “P”, com uma probabilidade de, pelo menos $1-\alpha$, essa probabilidade pode ser efetivamente muito maior do que $1-\alpha$, ou seja, o intervalo de confiança produzido tende a ser maior do que o necessário para a confiança $1-\alpha$, sendo, portanto, um intervalo de confiança conservador (ZAR; ALTMAN, 2010, tradução nossa).

A seguir são apresentados cálculos dos intervalos de confiança para a sensibilidade e especificidade de um exemplo hipotético.

Exemplo: Determinação dos 95% de intervalo de confiança de uma população usando o binominal no parâmetro P.

Exemplo:

Numa comunidade foram selecionados 150 aleatoriamente de uma população, e 65 são do sexo feminino na amostra. Qual é a proporção da população do sexo Masculino?

$$n = 150, x = 65$$

$$P = X/n = 65/150 = 0,4333$$

$$q = 1 - P = 1 - 0.4333 = 0.5667$$

2.3.9 Intervalo de confiança:

Para o limite de 95% de confiança inferior.

$$v1 = 2 * (n - x + 1) = 2 * (150 - 65 + 1) = 172$$

$$v2 = 2 * x = 2 * (65) = 130$$

$$F_{0.05(2),172,130} \approx F_{0.05(2),140,120} = 1.42$$

$$L1 = \frac{X}{X + (n - X + 1)F_{0.05(2),172,130}} = \frac{65}{65 + (150 - 65 + 1)(1.42)} = 0.347$$

Para o limite de 95% de confiança superior.

$$v1' = 2 * (x + 1) = 2 * (65 + 1) = 132$$

$$\text{Or } v1' = v2 + 2 = 130 + 2 = 132$$

$$v2' = 2 * (n - x) = 2 * (150 - 65) = 170$$

$$v1' = v2 + 2 = 172 + 2 = 170$$

$$F_{0.05(2), 132, 170} \approx F_{0.05(2), 120, 160} = 1,39$$

$$L1 = \frac{(X+1)F_{0.05(2), 132, 170}}{n - X + (X + 1)F_{0.05(2), 132, 170}} \approx \frac{(65+1)(1.39)}{150+65+(65 + 1)(1.39)} = 0.519.$$

Portanto, podemos afirmar a confiança de 95% :

$$P(0,347 \leq p \leq 0,519) = 0,95$$

O resultado de 95% representa o intervalo de confiança entre 0,347 e 0,519 inclui o parâmetro população p.

Nota: neste exemplo, os valores críticos necessários de F têm graus de liberdade (172 e 130 para L_1 , e $L_2 = 132$ e 170), valores que foram utilizados nos graus liberdade mais baixos disponíveis, que é geralmente um procedimento aceitável. Valores exatos críticos de um programa de computador apropriado são $F_{0.05(2), 172, 130} = 1,387$ e $F_{0.05(2), 132, 170} = 1,376$, produzindo $L_1 = 0,353$ e $L_2 = 0,514$, que são resultados muito semelhantes aos encontrados no exemplo (ZAR; ALTMAN, 2010, tradução nossa).

2.4 ESTATÍSTICA AGRUPADA

Os dados examinados por meta-análises podem ser de caráter qualitativo (são caracterizados como dicotômicos, onde a característica estudada pode ou não estar presente), isto é, podem ser descritos como um código do tipo “0” ou “1”. Também podem ser encontrados dados quantitativos ou até mesmo porcentagens.

Ao se reunir dados de estudos individuais em meta-análises deve-se estar atento ao quão diferente são as estimativas obtidas por cada pesquisador, ou seja, o quanto de heterogeneidade existe dentro e entre cada estudo reunido em uma meta-análise. Dependendo da quantidade de heterogeneidade encontrada, o pesquisador deverá optar pelo uso de métodos de efeito fixo ou efeito aleatório (CUNHA; SANTOS, 2013; LOVATTO et al, 2007).

2.4.1 Modelo de efeito fixo e modelo de efeito aleatório

Quando se chega ao ponto de se combinar os estudos em uma meta-análise é porque o pesquisador já passou pelo processo de revisão sistemática, e foram encontrados os estudos que são semelhantes ao ponto de se efetuar a junção da informação dos mesmos em uma medida de resumo.

Mas existem motivos que fazem com que estudos incluídos em uma meta-análise não sejam considerados idênticos. As fontes de heterogeneidade podem estar relacionadas a aplicação do tratamento ou às características dos sujeitos incluídos (idade, sexo, hábitos de vida, entre outros), por exemplo. Para avaliar o impacto dessas variáveis e sua possível influência na heterogeneidade entre os estudos, costuma-se realizar análises de sensibilidade, subgrupos e/ou meta-regressão.

Nos casos em que existe alguma heterogeneidade entre os estudos, recomenda-se a aplicação do modelo de efeito aleatório este modelo considera não somente a variabilidade dentro de cada estudo, mas também a variabilidade entre os estudos, isto é, ele leva em consideração que os efeitos dos estudos não são semelhantes, mas de certa forma estão conectados diante de uma distribuição de probabilidades, geralmente suposta normal (CUNHA; SANTOS, 2013).

O modelo de efeito fixo é utilizado quando o pesquisador observa que o efeito de interesse é o mesmo em todos os estudos e que as diferenças vistas entre eles são por intermédios erros amostrais (CUNHA; SANTOS, 2013).

2.4.2 Sensibilidade e Especificidade agrupada

A estatística agrupada é simplesmente usada quando se pretende obter um resultado global do valor usado. Contudo, quando usada apropriadamente, o agrupamento pode fornecer informações úteis por meio de resumo estatístico. A condição prévia necessária para o agrupamento simples (média ponderada) de cada uma das sensibilidades e especificidades é que os estudos e os seus resultados sejam razoavelmente homogêneos (ou seja, sem grande heterogeneidade) (ZAMORA, 2005 tradução nossa).

Sensibilidades, Especificidades agrupada podem ser representadas pela fórmula que expressa a variedade do limiar de diagnóstico, estas fórmulas (7) correspondem a médias ponderadas no peso de cada estudo é também o tamanho das amostras (MCCULLAGH; NELDER 1989, tradução nossa).

Tabela 3. Conforme dados genéricos dispostos na tabela 3, definem-se as fórmulas da Sensibilidade e Especificidade agrupada (7):

		Doença		Total a+b
		Presente a	Ausente B	
Teste Diagnóstico	Positivo	Verdadeiro-positivo a	Falso-Positivo B	a+b
	Negativo	Falso-negativo c	Verdadeiro-negativo D	c+d
	Total	a+c	b+d	a+b+c+d

Fonte: Medronho e Perez (2009).

Sendo assim, com os dados da tabela, obtêm-se as fórmulas para calculamos a sensibilidade e especificidade agrupada, demonstrada na fórmula (7).

$$S = \frac{\sum_i a_i}{\sum_i (a_i + c_i)} \quad E = \frac{\sum_i d_i}{\sum_i (b_i + d_i)} \quad (7)$$

2.4.3 Erro padrão e intervalo de confiança de índices agrupados

Os intervalos de confiança da sensibilidade e especificidade podem ser calculados utilizando o método de distribuição F para obter os limites de confiança exatos para a proporção binomial, neste caso, usando a fórmula (8) da aproximação normal para a binomial (MCCULLAGH; NELDER 1989, tradução nossa).

$$SE(S) = \sqrt{\frac{S(1+S)}{\sum_i a+ci}} \quad SE(E) = \sqrt{\frac{E(1-E)}{\sum_i b+di}} \quad (8)$$

Os intervalos de confiança corrigidos pela medida de variância representa-se pela fórmula (9 e 10), a seguir:

$$IC = \pm z\sigma/\varphi_{sen} SE(S) \quad (9)$$

$$IC = \pm z\sigma/\varphi_{spec} SE(E) \quad (10)$$

Todas as fórmulas apresentadas até o momento foram implementadas no protótipo do módulo Sensibility/Specificity da Shell Meta-Analyses Diagnostic Pearson utilizando a linguagem de programação JAVA web. Para a implementação das fórmulas, foi necessária a realização da implementação prévia da distribuição de probabilidades Beta, do inverso da distribuição de probabilidades de Beta e do inverso da distribuição de probabilidades de F, que serão apresentadas no capítulo da metodologia do trabalho devido à relevância dessas distribuições para a implementação das fórmulas meta-analíticas.

3 JAVA

A linguagem de programação Java inicialmente foi desenvolvida, para proporcionar que todos os dispositivos eletrodomésticos inteligentes pudessem entrar em comunicação entre si utilizando diferentes plataformas. Este era o seu grande potencial, ou seja, a sua empregabilidade em diferentes plataformas, esta capacidade funcional é descendente do C e C++ da aplicação original que se pretendia dar a ela, para então, passar a entender a explosão da internet. Esta foi a época que a linguagem ganhou grande repercussão, para o funcionamento do Java entre as redes e plataformas diferentes. No entanto, Java foi a linguagem dos eletrodomésticos e considerada a fraca para World Wide Web (MUKHI et al, 2002).

Em maio de 1995, a Sun anunciou formalmente o Java uma linguagem revolucionária pela independência de plataforma apresentado pela primeira Máquina virtual (Java Virtual Machine) em uma conferência de grande proporção, normalmente, um evento como esse na época, não teria grande atenção, no entanto o Java ganhou destaque considerado pela comunidade comercial, por intermédio do interesse pelo world Wide Web. O Java atualmente é usado para criar página interativas e dinâmicas, aplicativos corporativos de largas escalas, aprimorar a funcionalidade do servidor do World Wide Web, oferecer aplicativos ao consumidor final, para telefones, e celulares, entre outros. Como toda linguagem de programação possui uma regra e os programas escritos nesta linguagem devem seguir essas regras (DEITEL,2001; MUKHI, et al, 2002).

3.1 JAVA 8

Em 2014 foi lançada a versão mais recente do Java, que contém novas funcionalidades e correções de bug, reduzindo assim o tempo de execução de programa. A nova versão do Java trouxe consigo séries de recursos que podem ser usados como:

a) métodos de Expressão Lambda e Extensão Virtual:

esse é o grande potencial no Java SE 8 o crescimento das expressões Lambda e funcionalidades de suporte para a linguagem de programação e plataforma Java;

- b) API de Data e Hora:essa nova API permite que os desenvolvedores utilizem e tratem data e hora de maneira mais real, e de fácil compreensão.
- c) nashorn JavaScript Engine:uma nova implementação leve de alto desempenho do motor Javascript foi integrada ao Jdk e está disponível para aplicações Java por meio das APIs existentes.
- d) maior Segurança:a lista manual existente de métodos sensíveis do chamador foi substituída por um mecanismo que identifica com precisão esses métodos e permite que seus chamadores sejam descobertos com confiança (SILVEIRA; TURINI, 2014).

3.2 JAVA ENTERPRISE EDITION

A Java Enterprise Edition é uma importante gama de APIs que auxilia o desenvolvedor na construção de uma aplicação corporativa. A plataforma J2EE (Java 2 Enterprise Edition), é composta de ferramentas poderosas no desenvolvimento que vale mencionar GUI APIs como Swing, classe padrão como dos pacotes Java.lang e Java.io e assim por diante. Baseia-se na Standard Edition com um significativo número de pacotes que são essencialmente usados dentro das grandes corporativas distribuídas. Há aplicações que o fornecedor insere o framework de aplicação J2EE no seu interior. A mesma aplicação é normalmente chamada de servidor de aplicação J2EE, essa menção é feita normalmente citando ao desempenho, personalização e facilidade de integração e assim por diante. Java EE é constituída por uma série de contêiner de especificação compatível, fornecendo assim os serviços tais como:

- a) java Messaging services responsável pela troca de mensagem em diferentes aplicações;
- b) javaServer Faces (JSF) Framework direcionado a criação de página web;
- c) segurança: permite que os contêineres forneçam um serviço de segurança, de permitindo identificar assim um cliente e ter a possibilidade de restringir o acesso, programático e declarativa;

- d) javaServer Page (JSP) é uma página HTML com conteúdo dinâmico utilizando código Java, Javabens e bibliotecas de tags;
- e) servlet é considerado como núcleo de uma aplicação web;
- f) java persistente API, bens de sessão para lógica de negócios e muito mais (TODD; SZOLKOWSKI, 2003).

3.2.1 Java Server Faces

Nos dias de hoje existe uma imensidade e variedade de frameworks para auxiliar os desenvolvedores a criarem uma aplicação web. O Java Server Faces (JSF) é um framework de orientação a objeto, colaborando assim com um desenvolvimento mais produtivo e uma interface de usuário mais interativo. Existem alguns componentes de JSF simples que trabalham somente com campo de entrada e botões, e têm outros que são mais robustos que funcionam com tabela de dados e árvores. Ele contém todos os códigos necessários para manipulação de eventos organização de componentes entre outros (CORDEIRO, 2012).

O framework web padrão da plataforma J2EE, Java Server Faces (JSF), tem dado um grande passo nos últimos anos, tendo começado como um simples projeto na versão 1.0, lançada pela Java Community Process (JCP), nos meados de 2004. Atualmente encontra-se na versão 2.2, que está carregado de muitas implementações novas e funcionalidades, auxiliando assim os desenvolvedores nos seus projetos, os mesmos foram propostos e desenvolvidos pela comunidade aumentando assim outros funcionalidade de eventos na framework, o resultado disto pode ser notado nas atuais versões de ferramentas que possibilita a criação de página com JSF como Eclipse, Netbens entre outras.

Java Server Faces é a denominação de um *framework* de componentes para auxiliar os desenvolvedores Java. O mesmo foi definido por uma comunidade que tem como sigla Java Comunity process (JCP), que são os responsáveis pela evolução da linguagem de programação Java de acordo com as necessidades do mercado e não somente pela Oracle empresa responsável pela mesma linguagem (LUCKOW; MELO,2015).

O JSF é uma tecnologia herdada do JSP, no entanto não é o único *framework* direcionado para desenvolvimento web, mas possui a camada de visão no padrão JAVA EE, o mesmo encontra-se em servidores de aplicações JAVA EE, porém de fácil inserção ao contêiner web autônomo como *tomcat*, *glashfisher* entre outros. O mesmo possui as seguintes partes como:

- a) um conjunto de componentes de interface de usuário do inglês User interface (UI) pré-fabricado;
- b) um modelo de programação orientado aos eventos;
- c) um modelo de componentes que permita a desenvolvedores independentes fornecerem componentes adicionais (GEARY; HORSTMAN, 2012).

No entanto, por fato de JSF ser mantida por diferente empresa, o mesmo não significa que seja concreto, sendo assim, para que seja um produto concreto necessita percorrer as “implementações” do JSF, os mais conhecidos são Majorra e MyFaces da Apache. Os mesmos permitem usar todos recursos padrão do JSF, componentes como HTML de formulário, validações de dados e eventos layout, tabela entre outros.

A outra vantagem do JSF por ser um padrão no mercado é permitir que outras empresas investem no desenvolvimento e ampliação de componentes do mesmo, são recursos que vem para agregar aos padrões mencionados pela especificação JSF, componentes como por exemplo DataGrids que contém recurso que auxiliam na ordenação, Drag&Drop, FileUpload, gráfico entre outros. As bibliotecas que contém recursos mais populares são Tomahawk, da Apache MyFaces, Tobago, da Apache MyFaces, RichFaces da JBoss, ICEFaces, da ICESoft e por fim o Prima Faces (LUCKOW; MELO,2015).

3.2.2 PrimeFace

Com um mundo cada vez mais globalizado, onde o crescimento da informação é cada vez mais notável, os processos que auxiliam nas organizações são itens necessários para o desenvolvimento das atividades, isto, devido a quantidades de software, que servem como ferramentas de desempenho em mais diversas atividades nos dias de hoje.

Reduzindo aumento do aprendizado e o crescimento da produtividade na utilização, aumentam à credibilidade e destacar a solução do uso, assim, as soluções tecnológicas deve-se ter também a preocupação de não simplesmente responder as funcionalidades, mas também com a Interação humano com o computador (IHC) no que concerne a usabilidade e ergonomia de software. Os mesmos ajudam nos processos de memorização, aprendizado e diminuição da taxa de erros, satisfazendo assim os usuários. Podemos então definir ergonomia de software como sendo uma ciência que analisa o conforto, usabilidade e acessibilidade, de software. O seu objetivo é proporcionar uma boa interação aos usuários diante do computador (CYBIS et al, 2007).

Uma interface gráfica direcionada a web pode ser implementada por meio de sugestão de implementar como PrimaFaces, sendo ele uma ferramenta rica e de fácil utilização. PrimeFace descreve se como sendo uma biblioteca estrondosa do JSF, o mesmo inclui vários componentes que ajudam na interface como botões, campo de entrada de texto, árvores, tabela de dados entre outros, Segundo o Cordeiro em 2012.

As características dessas bibliotecas são:

- a) biblioteca de código aberto;
- b) documentação acessível e com exemplo de demonstração do uso dos componentes;
- c) possui um imenso conjunto de mais de 100 componentes de interface;
- d) mais de 30 temas pré-definidos, oferecendo a possibilidade de criação de temas;
- e) suporte nativo a Ajax.

JSF e o PrimeFace têm ajudado no desenvolvimento das aplicações web, isto, porque existem diversas formas de simplificação, que servem como uma eficácia e agilizando assim, o procedimento de desenvolvimento. Prime Faces ajuda os desenvolvedores por incorporar diversas funcionalidades já pronto para ser usado, e assim otimizar a aplicação, podemos então dizer que o uso do JSF e PrimeFace trazem diversas vantagens no que corresponde ao desenvolvedor e aplicação web, que vai desta organização até a utilização de código HTML.

4 TRABALHOS CORRELATOS

O capítulo a seguir tem como objetivo, apresentar e abordar trabalhos e pesquisas relacionadas à temática deste projeto.

4.1 TESTES DIAGNÓSTICOS NO CONTEXTO DA AVALIAÇÃO EM SAÚDE: ABORDAGENS, MÉTODOS E INTERPRETAÇÃO

Este artigo foi publicado pelos autores Suéli Lumertz Altacílio A. Nunes; Edson Zangiacomi Martinez; Lauro Wichert Ana; Antonio Pazin-Filho; Eduardo Barbosa Coelho; Luane Marques de Mello no Simpósio de Gestão de Organização da Saúde em 2014.

O artigo relata e discute sobre a Avaliação das Tecnologias na Saúde (ATS) e os conceitos inerentes ao uso de Testes e Exames de Diagnóstico (TED), abordando o seu emprego, metodologias de avaliação de suas propriedades, bem como a interpretação de resultados dos TED, sejam eles realizados individualmente, ou sob a forma de síntese de estudos de acurácia. É um texto que pode contribuir para melhor compreensão das especificidades encontradas nos estudos dos TED e estimular sua inclusão nas ATS.

Segundo o mesmo artigo a avaliação do uso da ATS em todo mundo tem se pautado mais para com a tecnologia ligada a tratamentos (Medicamentos) e outros procedimentos terapêuticos (cirurgia), deixando para segundo plano as avaliações de testes e equipamentos diagnósticos. Seguindo essa tendência, a capacitação de recursos humanos em ATS, sobretudo no Brasil tem se voltado exclusivamente para avaliação de fármacos e procedimentos. Independente das razões desse cenário, essa lacuna necessita ser preenchida, pois, os TED estão presentes nas atividades de prevenção primária como, por exemplo, no *screening* neonatal, no rastreamento de câncer de colo uterino por meio da citologia oncológica, entre outros, bem como na prevenção secundária, considerando-se que um diagnóstico confiável é parte crucial nos principais desfechos de qualquer doença específica.

4.2 INTERPRETAÇÕES CRÍTICAS DOS RESULTADOS ESTATÍSTICOS DE UMA META-ANÁLISE: ESTRATÉGIAS METODOLÓGICAS

O seguinte artigo foi publicado pela revista científica Millenium de Portugal pelos autores Eduardo José Ferreira dos Santos e Madalena Cunha, em 2013. Ao decorrer deste artigo foi demonstrada a lógica do processo, alguns conceitos básicos, aplicação e definição do conceito de modelo de efeito fixo e modelo de efeito aleatório, testes de heterogeneidade, técnicas de escolha do modelo de efeito e possibilidade de apresentação dos seus resultados em uma meta-análise. A descrição do procedimento de realização de uma Revisão Sistemática não foi alvo de relato. Neste sentido o presente trabalho teve como objetivo descrever e analisar o processo de meta-análise (interpretativo e conclusivo) em estatística.

4.3 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO DA SHELL META-ANALYSE PEARSON

No trabalho de monografia desenvolvido pelo acadêmico Leandro de Oliveira Reolon na Universidade do Extremo sul Catarinense (UNESC) para adquirir o título de Bacharel em Ciência da Computação em 2015, foi desenvolvido um Módulo Diagnostic Odds Ratio que foi implementado na Shell Meta-Analyse Pearson, por meio da linguagem de programação Java, para o funcionamento do mesmo é necessário que o usuário informe a precisão para os resultados, tipo de arredondamento utilizado, nível de IC a ser calculado e os estudos que compõem.

A implementação do projeto resultou também em uma biblioteca Java para realizar o cálculo do Diagnostic Odds Ratio com o método de efeito fixo pela fórmula de Mantel-Haenszel e uma interface web para a inserção dos dados e avaliação dos resultados. Foi utilizado o software MetaDiSc, que é um programa gratuito amplamente utilizado por pesquisadores da área para validação dos seus resultados.

4.4 ELABORAÇÃO DE UMA PLATAFORMA PARA METANÁLISE DIAGNÓSTICA UTILIZANDO CONCEITOS E ANÁLISE DE REQUISITOS DA ENGENHARIA DE SOFTWARE

No trabalho de monografia desenvolvido pelo acadêmico Jadson Frassetto na Universidade do Extremo sul Catarinense (UNESC) para adquirir o título de Bacharel em Ciência da Computação em 2015. foi demonstrado a engenharia necessária para implementação de um sistema, baseando-se na Shell Meta-Analyse Pearson, por meio da Linguagem Unificada de Modelagem, do inglês Unified Modeling Language (UML), que é uma linguagem padrão para modelagem, para além do UML, foi mostrado também a arquitetura para o bom funcionamento do sistema.

Ao decorrer do mesmo foi apresentada também a metodologia que consistiu em pesquisar e estudar os conceitos da engenharia de software, engenharia de requisitos e da arquitetura de software, como também avaliar o benefício do projeto, entender a meta-análise, avaliar os softwares que são utilizados pelos pesquisadores na realização de meta-análises diagnósticos, levantar, classificar e documentar os requisitos do sistema, prototipá-los e validá-los.

5 METODOLOGIA

Nesta sessão, apresentaremos a metodologia utilizada para realização deste trabalho, uma pesquisa científica que tem o propósito de colocar em prática o conhecimento culminado de um levantamento e compreensão de informações sobre a MBE, Revisão Sistemática e Meta-análise, uma síntese dos procedimentos metodológicos utilizados para o desenvolvimento do protótipo Shell Meta-analyses Diagnostic Pearson.

5.1 BIBLIOTECA

Primeiramente foi proposto o desenvolvimento de um módulo completo para a Shell Meta-analyses Diagnostic Pearson. Foi então estruturada e descrita à proposta baseando-se em soluções web, levando em considerações as questões como usabilidade e acesso aos dados, tendo em conta que a aplicação web necessita simplesmente ter acesso ao Browser e a conexão de internet. Em seguida iniciou-se o levantamento dos dados necessários para o desenvolvimento da aplicação.

No seguimento da relevância computacional foi então que surgiu a ideia de desenvolver uma biblioteca para auxiliar os desenvolvedores no cálculo da sensibilidade e especificidade independente da interface, que obviamente facilitará outros pesquisadores ou desenvolvedores futuros, que necessitarem deste módulo ou funções para resolverem problemas computacionais. A biblioteca tem como finalidade a realização dos cálculos de Sensibilidade e Especificidade e também o cálculo do Diagnostic Odds Ratio.

Para realização deste projeto foi necessário fazer um estudo minucioso sobre as distribuições de probabilidades¹, distribuições F² e distribuições Beta³, adequando-as à funcionalidade da biblioteca, deixando-as muito bem descritas e organizadas para implementação e possível utilização em projetos futuros.

Distribuições de probabilidades¹ é considerada como um modelo matemático que relaciona o valor de uma variável a um estudo com a sua probabilidade de ocorrência

Distribuições F² também é conhecida como distribuição de Fisher é definida como sendo a frequência utilizada na inferência estatística para analisar a variância..

Distribuição de Beta² considera –se frequência para modelar as porções ou objetos que pertence ao intervalos de [0,1], pois o mesmo defini-se através deste intervalo.

5.2 A DISTRIBUIÇÃO BETA E AS SUAS PROPRIEDADES

Para calcular o intervalo de confiança da Sensibilidade e Especificidade foi preciso fazer um estudo minucioso sobre distribuição de F e distribuição de beta, pois a forma de Clooper Intervals foi baseada nestas mesmas distribuições, que são conteúdos estatísticos considerados de difícil entendimento por pesquisadores não matemáticos ou estatísticos, isto porque combinam muitos conceitos relacionados, além de englobar vários tipos de linguagem, representações, propriedades, procedimentos e argumentos. (ALVARADO; BATANERO, 2007, tradução nossa).

A distribuição de beta é tida como uma distribuição de probabilidade contínua com dois parâmetros tais como $\alpha > 0$ e $\beta > 0$, definidas em um intervalo $[0;1]$ na qual o mesmo é expressada conforme a fórmula 11 (VELASQUEZ-HENAO, 2011).

$$f(z, \alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha+\beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} z^{\alpha-1} (1-z)^{\beta-1} \quad (11)$$

Onde $\Gamma()$ é a função gama. O valor esperado e a variância de uma variável aleatória $Z \in [0, 1]$, que segue uma distribuição beta são:

$$E[Z] = \frac{\alpha}{\alpha+\beta} \quad (12)$$

$$V[Z] = \frac{\alpha\beta}{(\alpha+\beta+1)(\alpha+\beta)(\alpha+\beta)}$$

Os valores dos parâmetros α e β controlam a forma da distribuição.

5.2.1 Inverso de beta

Para calcular o inverso de beta necessita-se primeiramente ter a resolução da função densidade de probabilidade cumulativa de beta. O mesmo é usado para modelar as proporções, por causa do seu domínio $[0,1]$, e também pela diversidade de forma que o mesmo assume, de acordo com os valores especificados como α e β , sendo a mesma representada pela fórmula (13).

$$PU = 1 - BETAINV\left(\frac{\alpha}{2}, n - k, k + 1\right) \quad (13)$$

$$PL = 1 - BETAINV\left(1 - \frac{\alpha}{2}, n - k + 1, k\right) \quad (14)$$

O intervalo de Jeffreys é o intervalo bayesiano credível obtido quando se usa o Jeffreys não informativo anterior para a proporção *binomial* p . O Jeffreys anterior para este problema é uma distribuição Beta com parâmetros $(1/2, 1/2)$. Após a observação de x sucessos em n ensaios, a distribuição posterior de p é uma distribuição Beta com parâmetros $(x + 1/2, n - x + 1/2)$.

Quando $x \neq 0$ e $x \neq n$, considera-se que o intervalo de Jeffreys é o intervalo de probabilidade posterior de $100(1 - \alpha)\%$, isto é, os quantis $\alpha / 2$ e $1 - \alpha / 2$ de uma distribuição Beta com parâmetros $(X + 1/2, n - x + 1/2)$. Estes quantis precisam ser computados numericamente, embora isto seja razoavelmente simples com o software estatístico moderno.

Para evitar que a probabilidade de cobertura tenda a zero quando $p \rightarrow 0$ ou 1 , quando $x = 0$, o limite superior é calculado como antes, mas o limite inferior é definido como 0 , e quando $x = n$ o limite inferior é calculado como antes, mas o limite superior é definido como 1 (REIS, 2011, tradução nossa).

5.2.2 Inverso de F

A distribuição inversa de F foi utilizada para encontrar o intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade. Inicialmente foi preciso encontrar o Inverso da distribuição de Beta, que depois foi usada como insumo para obtenção da função inversa da distribuição F.

Historicamente duas derivações dos intervalos de confiança exatos para P que dependem da distribuição F foram tratadas, a primeira por Blyth (1986) e a segunda por Hald (1952). Considerando que os termos V_1, V_2, \dots, V_N são variáveis aleatórias e Y é o número de V_i 's que são menores do que P , infere-se que Y é um binômio com parâmetros n e p . A estatística $W \equiv W(y)$ representa a distribuição beta de parâmetros Y e $n-y+1$. Isto porque os eventos Y e $y \geq V < P$ são equivalentes, $P(Y \geq y)$, e podem ser calculados por:

$$P(Y \geq y) = P(W < p) = \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(y)\Gamma(n-y+1)} \int_0^p w^{y-1}(1-w)^{n-1} dw \quad (15)$$

Utilizando a expressão acima e substituindo o $t = (N - y + 1) W/y (1 - w)$ e realizando as simplificações, teremos a fórmula a abaixo:

$$P(Y \geq y) = \frac{\Gamma(n+1)}{\Gamma(y)\Gamma(n-y+1)} \frac{(n-y+1)}{y} \left(\frac{n-y+1}{y}\right)^{n-y+1} \int_0^{\frac{(n-y+1)p}{y(1-p)}} \frac{t^{y-1}}{\left(\frac{n-y+1}{y}+t\right)\left(\frac{n-y+1}{y}+t\right)^n} dt \quad (16)$$

$$P(F_{2y,2(n-y+1)} < \frac{(n-y+1)p}{y(1-p)})$$

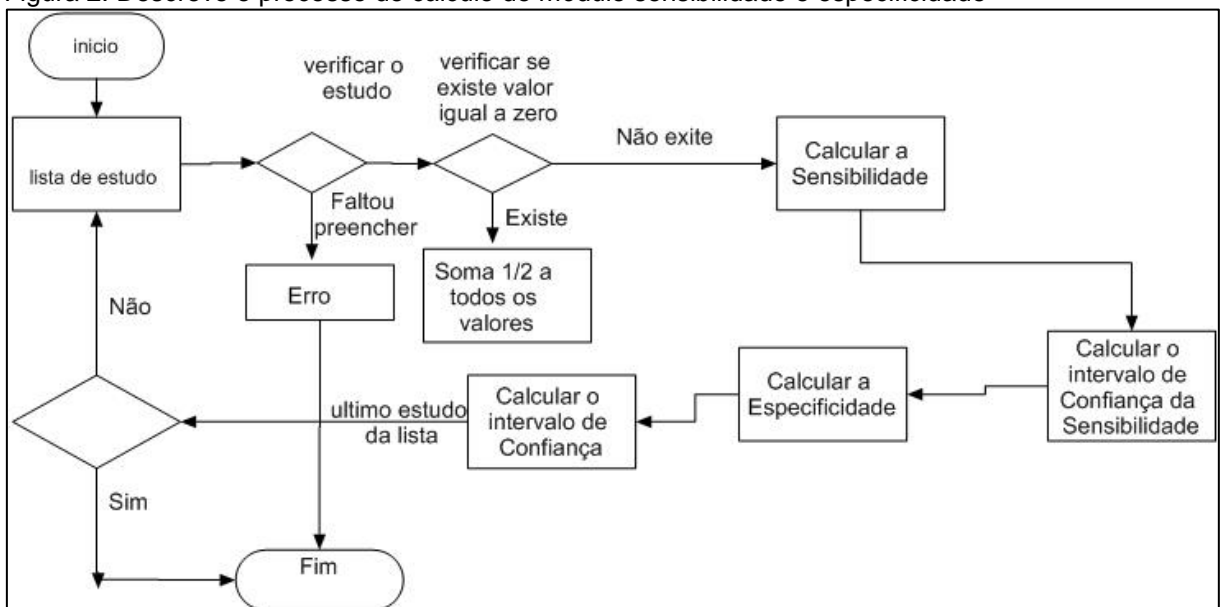
Essa probabilidade é igual a $\alpha/2$ para um intervalo de confiança bicaudal. A segunda derivação do intervalo de confiança exato para p usa integração por partes para demonstrar que a função de distribuição cumulativa para a distribuição binomial pode ser expressa em termos de percentis de uma variável aleatória com distribuição F. A função de distribuição cumulativa binomial pode ser reescrita como uma integral conforme a fórmula 17.

$$\sum_{k=0}^y \binom{n}{k} p^k (1-p)^{n-k} = n \left(\frac{n-1}{y}\right) \int_p^1 w^y (1-w)^{n-y-1} dw \quad (17)$$

5.3 FLUXOGRAMAS DO CÁLCULO DO MÓDULO SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE

Uma representação de processo de funcionamento do módulo Sensibilidade e Especificidade, que utiliza símbolo gráfico para melhor esclarecimento da funcionalidade do nosso programa, o objetivo é demonstrar a forma mais descomplicada.

Figura 2. Descreve o processo de cálculo do módulo sensibilidade e especificidade



Fonte: Autor

Para implementação da Shell meta-analyses diagnostic Pearson foi usada a linguagem de programação Java 7 e 8, e Netbens IDE 8.1. Suas escolhas foram devido a facilidade de importação, por ser uma linguagem robusta e por ser uma linguagem de familiaridade do pesquisador.

5.2.1.4 Interface

Foi desenvolvido um protótipo de interface para inserção dos dados obtidos da RS, que é expressa pela ferramenta e linguagem computacional como JAVA EE e JSF e framework PrimeFaces 5.2, que é uma interface gráfica direcionada a web que auxilia a implementação por meio de sugestões de implementações.

Figura 3. Interface do módulo Sensibilidade e Especificidade

Precisão: Arredondamento: Intervalo de confiança

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	X
<input type="button" value="Adicionar"/>	<input type="button" value="Odds Ratio"/>	<input type="button" value="Sensibilidade"/>	<input type="button" value="Especificidade"/>		

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
No records found.				
DOR agrupada				
Heterogeneidade chi-quadrado:				
I-quadrado(%):				

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
No records found.			
Sensibilidade agrupada			

Resultado <i>Diagnostic Especificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Especificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
No records found.			
Especificidade agrupada			

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016.

6 RESULTADOS E DISCUSSÕES

Mediante a proposta do projeto, foi então desenvolvida a biblioteca Java, para cálculos de sensibilidade e especificidade assim como os seus respectivos intervalos de confiança, baseando-se nas ideias estabelecidas pelo grande professor e matemático Karl Pearson e seus sucessores. É possível também o usuário escolher a precisão do resultado a ser obtido, que vai de três a dez casas decimais, porém o tipo de arredondamento que são para baixo e para cima, e o intervalo de confiança 90% a 99%. Todos os resultados fornecidos pelo nosso protótipo foram comparados com o software MetaDisc1.4, que é um programa gratuito que efetua alguns cálculos de Meta-análise de testes diagnósticos.

Figura 4. Inserção de dados na interface módulo diagnóstico Sensibilidade e especificidade

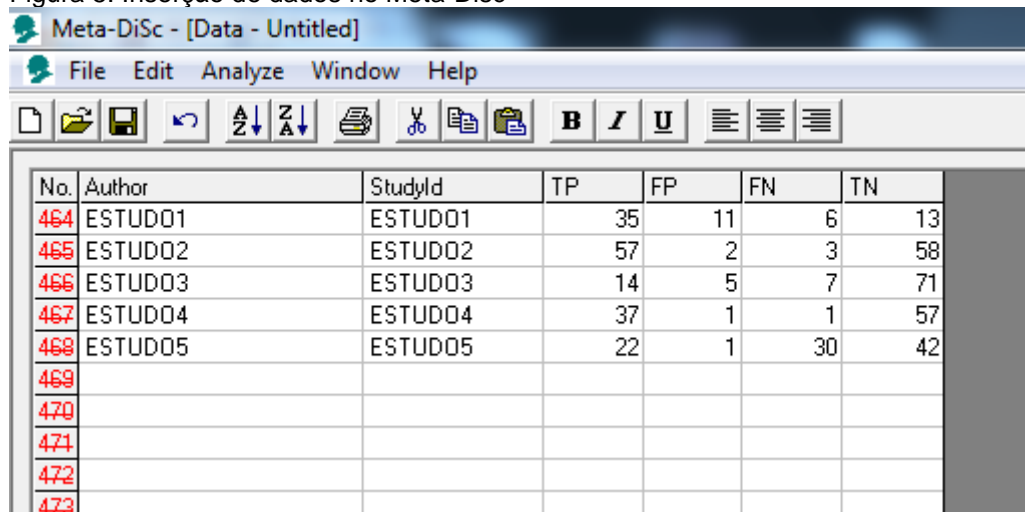
Precisão: 3 Arredondamento: Para baixo Intervalo de confiança 95%

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
ESTUDO 1	35	11	6	13	X
ESTUDO 2	57	2	3	58	X
ESTUDO 3	14	5	7	71	X
ESTUDO 4	37	1	1	57	X
ESTUDO 5	22	1	30	42	X

Adicionar Odds Ratio Sensibilidade Especificidade

Fonte:Autor

Figura 5. Inserção de dados no Meta-Disc



No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN
464	ESTUDO01	ESTUDO01	35	11	6	13
465	ESTUDO02	ESTUDO02	57	2	3	58
466	ESTUDO03	ESTUDO03	14	5	7	71
467	ESTUDO04	ESTUDO04	37	1	1	57
468	ESTUDO05	ESTUDO05	22	1	30	42
469						
470						
471						
472						
473						

Fonte: Dados da pesquisa, (2016).

As Figuras 4 e 5 representam a interface principal, que é a de entrada dos dados. No MetaDisc 1.4 temos uma entrada de dados no formato de linhas no estilo Microsoft Excel, conforme é descrito numericamente, realizando uma contagem, pode-se dizer que o limite máximo de inserção de estudos é de 500 registros. Já no Módulo sensibilidade e especificidade, não foge a mesma representação, pois a entrada de dados também é por meio de uma tabela composta de linhas e colunas, no entanto não contém de forma perceptível o limite máximo de registros que o protótipo suporta. As linhas para inserção de novos estudos são criadas por meio de um botão adicionador conforme a necessidade do usuário.

O resultado do cálculo da sensibilidade é demonstrado dentro de uma tabela, conforme disposto na figura 6, e o cálculo da especificidade é representado na figura 7.

Figura 6. Apresentação do resultado do módulo sensibilidade

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
ESTUDO 1	0,854	0,707	0,944
ESTUDO 2	0,95	0,86	0,99
ESTUDO 3	0,667	0,429	0,854
ESTUDO 4	0,974	0,861	0,999
ESTUDO 5	0,423	0,286	0,569
Sensibilidade agrupada	0,778	0,715	0,833

Fonte: Dados da pesquisa, (2016).

Figura 7. Apresentação do resultado do módulo especificidade

Resultado <i>Diagnostic Specificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Specificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
ESTUDO 1	0,542	0,327	0,745
ESTUDO 2	0,967	0,884	0,996
ESTUDO 3	0,934	0,852	0,978
ESTUDO 4	0,983	0,907	1,0
ESTUDO 5	0,977	0,877	0,999
Specificidade agrupada	0,923	0,883	0,953

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Sendo assim, vamos utilizar os dados da figura 4 e 5 para efetuar os cálculos e fazer a comparação com os resultados obtidos através do protótipo Shell meta-analyses diagnostic Pearson e o software Meta-Disc versão 1.4. Observa-se uma leve discordância entre os resultados do protótipo desenvolvido e do software Meta-Disc, que pode ser explicada, por exemplo, pelos tipos de dados que foram utilizados na programação das ferramentas. Para melhor compreensão, foram destacados nas figuras 8 e 9, de cor verde os resultados referentes a sensibilidade e de cor azul os resultados referentes a especificidade.

Figura 8. Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da sensibilidade

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
Pesquisa 1	0,854	0,707	0,944
Pesquisa 2	0,95	0,86	0,99
Pesquisa 3	0,667	0,429	0,854
Pesquisa 4	0,974	0,861	0,999
Pesquisa 5	0,423	0,286	0,569
Sensibilidade agrupada	0,778	0,715	0,833

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]		TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
PESQUISA1	0,854	0,708	- 0,944	35/41	13/24
PESQUISA2	0,950	0,861	- 0,990	57/60	58/60
PESQUISA3	0,667	0,430	- 0,854	14/21	71/76
PESQUISA4	0,974	0,862	- 0,999	37/38	57/58
PESQUISA5	0,423	0,287	- 0,568	22/52	42/43
Pooled Sen	0,778	0,716	- 0,832		

Fonte: Autor

Figura 9: Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da especificidade

Resultado <i>Diagnostic Specificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Specificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
Pesquisa 1	0,542	0,327	0,745
Pesquisa 2	0,967	0,884	0,996
Pesquisa 3	0,934	0,852	0,978
Pesquisa 4	0,983	0,907	1,0
Pesquisa 5	0,977	0,877	0,999
Specificidade agrupada	0,923	0,883	0,936

Summary Specificity					
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]		TP/ (TP+FN)	TN/ (TN+FP)
PESQUISA1	0,542	0,328	- 0,744	35/41	13/24
PESQUISA2	0,967	0,885	- 0,996	57/60	58/60
PESQUISA3	0,934	0,853	- 0,978	14/21	71/76
PESQUISA4	0,983	0,908	- 1,000	37/38	57/58
PESQUISA5	0,977	0,877	- 0,999	22/52	42/43
Pooled Spe	0,923	0,884	- 0,953		

Fonte: Autor

Sendo assim, considera-se o desenvolvimento do projeto como satisfatório, uma vez que foi atendido o objetivo geral, que obteve como produto o desenvolvimento de uma biblioteca que será usada posteriormente por outros desenvolvedores (caso precisarem efetuar o cálculo da sensibilidade e especificidade) ou por pesquisadores da área da saúde que necessitem realizar cálculos de sensibilidade e especificidade para meta-análise diagnóstica.

A ferramenta desenvolvida, avança em relação às existentes hoje por sua proposta web e a apresentação do nível de precisão como opção de escolha para o usuário. Fogem do escopo desse trabalho e, portanto, não foram avaliados o armazenamento e recuperação de resultados bem como o cálculo do *Diagnostic Odds Ratio* (DOR).

Foi desenvolvida também uma interface para a utilização da mesma, com algumas possibilidades de configuração, explorar os seus dados como nível de precisão, que pode ser muito interessante para o pesquisador.

7 CONCLUSÃO

Ao final do período de realização desse trabalho, obteve-se como principal produto o desenvolvimento do protótipo do módulo sensibilidade e especificidade na Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson.

Após a realização de testes e comparações dos resultados obtidos por meio de simulações no módulo desenvolvido e no software MetaDisc versão 1.4, pode-se perceber que a concordância entre os resultados foi satisfatória, validando assim o protótipo implementado.

Um extenso estudo sobre conceitos de Medicina Baseada em Evidências, Revisão Sistemática, Metanálise, e em especial, Sensibilidade e Especificidade, permitiu que se pudesse fundamentar apropriadamente a temática proposta, cuja usabilidade será primordialmente realizada por pesquisadores da área da saúde.

Como a implementação foi realizada utilizando-se conceitos de JAVA EE, uma interface web foi desenvolvida, o que permitirá que pesquisadores compartilhem seus resultados, acessem ou executem suas meta-análises de qualquer lugar e a qualquer momento, seja sozinho ou em conjunto com outros pesquisadores.

Ressalta-se que durante o desenvolvimento do projeto foram observadas algumas dificuldades, como por exemplo, a escassez de material bibliográfico sobre meta-análise, especificamente para auxiliar na compreensão dos cálculos do intervalo de confiança para Sensibilidade e Especificidade, sendo que as poucas referências encontradas, devido ao pouco detalhamento e ocultação de fórmulas intermediárias, apresentavam elevado grau de complexidade.

Como sugestões para trabalhos futuros, recomenda-se a implementação de um módulo para geração de gráficos para o método de sensibilidade e especificidade, o desenvolvimento de um módulo para a realização de coleta de dados de uma RS e o desenvolvimento de um módulo para cálculos de meta-regressão, entre outros.

Referências

ARANGO, Héctor Gustavo Bioestatística: teórica e computacional, 2.ed. –Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2005.

ALMEIDA JRC, Pedrosa NLP, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Tumour markers: a literature review. Rev Bras Cancer. 2007; 53(3): 305-16.

BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry; ROTHSTEIN, Hannah. Introduction to - Analysis, 2007. Disponível em: <<http://www.metaanalysis.com/downloads/Meta%20Analysis%20Fixed%20vs%20Random%20effects.pdf>>. Acesso em: 20 Abril. 2015.

BENSEÑOR , Isabel M; LOTUFO, Paulo A; Epidemiologia : Abordagem Prática -São Paulo:editora: Sarvier, 2005.

BEIGUELMAN, B. Curso prático de Biostatística. ed. Ribeirão Preto: Fundação de pesquisa científicas (FUNPEC), Ano 2002. 274 p.

BLAYER, R.C; TAYLOR, R. A.; Bioestatística para ciência da saúde, Tradução Daniel Vieira; Revisão técnica Jorge Alves de Sousa, São Paulo; Person Education do Brasil, 2013.

CORDEIRO, Gilliard. Aplicação Java web com JFA e JPA, São Paulo, SP ed. Casas de Código, 2012.

CYBIS, Walter; BETIOL, Adriana; FAUST, Richard. Ergonomia e Usabilidade. São Paulo: Novatec Editora, 2007.

CARVALHO, F.R. Editorial: estimulação Transcraniana de Corrente contínua, em parkinson- Revisão Sistemática, UNIFEST São Paulo, Brasil, Revista Neurociências 21(03):329-330 · October 2013 acessado em 7 de Marc 2016 <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2103/editorial/Editorial-Fernando2103.pdf>>.

CAROLINE, R.L; Meta-análise: um guia Prático; universidade Federal do Rio grande do Sul (UFRG), 2010 pag.53.

CORDEIRO, Alexander Magno; OLIVEIRA, Glória Maria de; RENTERÍA, Juan Miguel; GUIMARÃES, Carlos Alberto. Revisão Sistemática: Uma Revisão narrativa. Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Rio de Janeiro - RJ, v. 34, n. 6, p.428-431, nov. 2007. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>>. Acesso em: 23 fev. 2016.

CASTRO A.A. Revisão sistemática e meta-análise. Compacta: temas de cardiologia. São Paulo Brasil 2001;3(1):5-9 Disponível em: URL: <<http://www.epm.br/cochrane/bestvidence.htm>> Acessado em 1 de Abr.2006.

CUNHA, M ; SANTO, E.J.F;; Interpretação Crítica dos Resultados Estatístico de uma Meta-análise: Estratégias Metodológicas. Millenium, 44 (janeiro/junho). Pp. 85-98,

2013 < <http://www.ipv.pt/millennium/Millennium44/7.pdf> > Acessado em 22 Maio de 2016.

DEITEL, H.M; Deitel,P.J. Java,como Programar. trad. Edson Furnankiewiez – 3.ed- Porto Alegre, Bookman, 2001.

El DIB, P.R. como praticar a medicina baseada em evidências. São Paulo, Brasil J Vasc Bras 2007;6(1):1-4 <scielo.com.br/pdf/jvc/v6n1a01.pdf> 2005 maio-junho; acessado em 10 de marc 2016.

GEARY, David. HORSTMANN, Cay: Core Javaservertm Faces – Rio de Janeiro, RJ Altas Books, 2012. 656p..il inclui índice tradução de: Core Javaservertm Faces (3.ed).

GONSALVES, Edson; Desenvolvimento Aplicações Web com Jsp server, Java server faces, Hibernate, Ejb3 Persistence e Ajax- Rio de Janeiro- Editora ciência moderna ltda.,2007.

GONCALVES, Vivian Siqueira Santos et al . Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 50, 27, 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100504&lng=en&nrm=iso>. access on 17 June 2016. Epub May 24, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006236>.

GREENBERG, Raymond S. et al; Epidemiologia clinica trad. Jussara Burnier.-3a.ed -Porto Alegre: Arned, 2005.

GEARY, David. HORSTMANN, Cay: Core Javaservertm Faces – Rio de Janeiro, RJ Altas Books, 2012. 656p..il inclui índice tradução de: Core Javaservertm Faces (3.ed).

GALVAO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino; ROSSI, Lídia Aparecida. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. **Rev. Latino-Am. Enfermagem**, Ribeirão Preto , v. 10, n. 5, p. 690-695, Oct. 2002 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692002000500010&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692002000500010>.

LOPES, A.A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 46, n. 3, p. 285-288, Sept.2000.Availablefrom<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300015&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302000000300015>.

LINDE, Klaus; WILLICH, Stefan N. – How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. Journal of The Royal Society of Medicine [em linha]. 96 (2003) 17-22. [Consult. 288 Set. 2013]. Disponível em

WWW:URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539366/pdf/0960017.pdf>.
ISSN 0141-0768.

LUCKOW, Décio Heinzelman. MELO, Alexandre Alteir: Programação Java para Web – São Paulo, SP Novastec Editora Ltda, 2015. 678 p.. (2.ed).

LOVATTO, P.A. et al; Meta-análise em pesquisas científicas- enfoque em metodologias, Universidade Federal de Santa Maria -Revista Brasileira de Zootecnia R. Bras. Zootec., v.36, suplemento especial, p.285-294, 2007.

LACERDA, Rúbia Aparecida et al . Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e reflexão na área da prevenção em saúde humana. **Rev. esc. enferm. USP**, São Paulo , v. 46, n. 5, p. 1237-1247, Oct. 2012 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000500028&lng=en&nrm=iso>. access on 23 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000500028>.

MEDRONHO, Roberto A. et al, Epidemiologia. -São Paulo: ed.Atheneu, 2009.685p. VIEIRA, Sonia. Bioestatística: Tópico avançados, 3.ed-Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.278p.

MEDRONHO, Roberto A. et al, Epidemiologia I. -São Paulo: ed.Atheneu, 2004.493p. 1.ed-Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.278p.

MANCINI, MC ; SAMPAIO, RF;. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Rev. bras. fisioter.**, São Carlos , v. 11, n. 1, p. 83-89, Feb. 2007 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552007000100013&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>.

MUKHI V ; MUKHI S. e Neha Kotecha Java Servlet JSP tradução: Ariovaldo Griesi; revisão técnica : Álvaro R. Antunes. São Paulo: Markson Books, 2002.

MADEIRA, KRISTIAN et al . Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: a meta-analysis. An. Acad. Bras. Ciênc., Rio de Janeiro , v. 88, n. 2, p. 923-932, June 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652016000300923&lng=en&nrm=iso>. access on 16 Aug. 2016. Epub May 31, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150107>.

MEDEIROS , L. R. et al: Revisão sistemática e metanálise com enfoque na acurácia de testes diagnósticos Systematic reviews and meta-analysis of studies evaluating the accuracy of diagnostic tests: Arq. Catarin. Med. SC, 2012; 41(3): 81-88 54 < <http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/952.pdf> > acessado aos 12 de Ago 2016.

NUNES, et al;. Testes diagnósticos contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação Medicina (Ribeirão Preto) 2015;48(1):8-18,

Feb. 2007. Available from <<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v48i1p8-18>>. Access on 22 May 2016.

NELDER, JA ; MCCULLAGH, P. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1989. p.21-44.

PEREIRA, Maurício Gomes: Epidemiologia: Teoria e Prática - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan-editora, 2014.

PEREIRA AL, BACHION MM. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. Rev Gaúcha Enferm, Porto Alegre (RS) 2006 dez;27(4):491-8.491 acessado em 4. de Abril 2016.

REIS, Ricardo Luis dos et al . Comparação bayesiana de modelos com uma aplicação para o equilíbrio de Hardy-Weinberg usando o coeficiente de desequilíbrio. Cienc. Rural, Santa Maria , v. 41, n. 5, p. 834-840, May 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782011000500016&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782011000500016>.

RETAMAL P, Lidia; ALVARADO M, Hugo; REBOLLEDO V, Rodrigo. COMPRENSIÓN DE LAS DISTRIBUCIONES MUESTRALES EN UN CURSO DE ESTADÍSTICA PARA INGENIEROS. Ingeniare. Rev. chil. ing., Arica , v. 15, n. 1, p. 6-17, abr. 2007 . Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-33052007000100002&lng=es&nrm=iso>. accedido en 04 oct. 2016. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-33052007000100002>.

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P.. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. **Arq. Bras. Cardiol.**, São Paulo , v. 92, n. 3, p. 241-251, Mar. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=en&nrm=iso>. access on 13 July 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013>.

SILVEIRA, Daniele Pinto da; ARTMANN, Elizabeth. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo , v. 43, n. 5, p. 875-882, Oct. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000500018&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Abril 2016. Epub Sep 25, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009000500018>.

SILVEIRA, Paulo; TURINI, Rodrigues. Java 8 Prática: Lambdas, Streams e os novos recursos da Linguagem. – 3.ed- São Paulo, Casa de Código, 2014.

TOOD, Nick; SZOLKOWSKI. Guia de desenvolvedor; tradução de Edson Furmankiewicz –Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

VELASQUEZ-HENAO, Juan; PULGARIN-AGUDELO, Yeiny; CASTANO-ARIAS, Eliana. Optimización de Monte Carlo usando la distribución beta. Ing. Univ., Bogotá , v. 15, n. 1, p. 61-76, jan. 2011 . Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-21262011000100004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 04 out. 2016.

WAGNER, M; FILIPPIN, L; Fisioterapia baseada em evidência: uma nova perspectiva. Revista Brasileira de Fisioterapia, 12() 432-433. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=235016541014> em 2008 acessado 13 de Julho 2016

ZAR, Jerrold H; ALTEMAN . Biostatistical Analysis. 5th ed. Editora. prantice Hall Person. Ano 2010. 944p.

APÊNDICE A – ARTIGO

DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC PEARSON

José Silvestre Correia¹, Kristian Madeira², Fabrício Giordani ²,

¹Acadêmico do Curso de Ciência da Computação – Unidade Acadêmica de Ciências,
Engenharias e Tecnologias – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) –Criciúma
– SC

²Professor do Curso de Ciência da Computação– Unidade Acadêmica de Ciências,
Engenharias e Tecnologias – Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) –Criciúma
– SC

mansiba@hotmail.com¹, kma@unesc.net², fgiordani@gmail.com²

Resumo. Os softwares existentes para a realização de Meta-análises, especificamente as de diagnóstico, são incompletos, de difícil usabilidade ou pagos, o que dificulta o trabalho do pesquisador. Essa foi a principal motivação para que se iniciasse a construção de uma Shell que fosse uma ferramenta livre que contemplasse todas as etapas de uma Meta-análise diagnóstica, desde as estatísticas de agrupamento, passando pela análise da qualidade de estudos incluídos e culminando na análise de vieses de publicação. Atualmente, encontra-se implementado o módulo Diagnostic Odds Ratio para efeitos fixos pelo método de Mantel-Haenszel. O módulo de sensibility (sensibilidade) e specificity (especificidade), tem por finalidade fornecer ao usuário uma estatística global confiável, sobre a capacidade de um teste diagnóstico resultar positivo na presença da doença (sensibilidade) e negativo na sua ausência (especificidade). Para a realização desse trabalho foi utilizada a linguagem de programação Java web e o Framework de desenvolvimento Java ServerFace que é uma ferramenta que auxilia os desenvolvedores, por ser multiplataforma e flexível, além de possuir uma máquina virtual que facilita o processo de compilação. Foi utilizada a ferramenta Netbens IDE para implementação. O módulo Sensibility/Specificity apresentou resultados significativos em comparação com os do MetaDisc, e também resultou em uma biblioteca Java que pode ser agregada em qualquer aplicação para os cálculos da sensibilidade e especificidade.

Abstract. Existing software for conducting Meta-analyzes, specifically diagnostic ones, are incomplete, difficult to use or paid for, which makes the researcher's work difficult. This was the main motivation for the construction of a Shell that was a free tool that contemplated all the steps of a diagnostic Meta-analysis, from the grouping statistics, through the analysis of the quality of included studies and culminating in the analysis of Biases of publication. Currently, the Diagnostic Odds Ratio module is implemented for fixed effects by the Mantel-Haenszel method. The sensitivity and specificity module is intended to provide the user with reliable global statistics about the ability of a diagnostic test to be positive in the presence of the disease (sensitivity) and negative in its absence (specificity). In order to perform this work, the Java web programming language and the Java ServerFace development framework were used. It is a tool that helps developers, being multiplatform and flexible, and has a virtual machine that facilitates the compilation process. The Netbens IDE tool was used for implementation. The Sensibility / Specificity module presented significant results compared to

those of MetaDisc 1.4, and also resulted in a Java library that can be aggregated in any application for sensitivity and specificity calculations.

1 INTRODUÇÃO

O raciocínio sistemático em epidemiologia é característica da lógica indutiva, por meio da qual, partindo-se de certo número de dados, determina-se uma proposição geral. Por exemplo, a partir do comportamento de uma amostra de pacientes é possível inferir sobre a epidemiologia de certa doença na população em estudo (CASTRO, 2001).

A busca de melhores evidências em saúde tem se beneficiado também da crescente publicação nessa área, que serviu de cenário para o surgimento de um novo tipo de pesquisa, a Revisão Sistemática. Que refere-se a um tipo de pesquisa científica que busca identificar e avaliar rigorosamente estudos primários relevantes para responder as questões da área da saúde claramente formuladas (CARVALHO, 2013).

Esse tipo de estudo requer, a elaboração de uma questão de pesquisa objetiva, a descrição de um método de busca e o estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão dos estudos primários a serem avaliados. Se, ao final da realização de uma Revisão Sistemática, restarem pelos menos dois artigos que respondam à questão de pesquisa, preencham os critérios de inclusão e sejam suficientemente semelhantes quanto à metodologia empregada, inicia-se o processo de extração de dados para planilhas de cálculo, onde se fará a reunião das estatísticas obtidas por meio de um processo matemático denominado meta-análise.

Atualmente existem shells ou softwares capazes de realizar meta-análises para testes diagnósticos, tais como, Bioestat, R, SAS, STATA, RevMan, MetaDisc, Meta-Analysis entre outros. Mesmo com esta quantidade de softwares, não há evidências de que exista um software livre, de boa usabilidade e confiabilidade capaz de realizar todos os cálculos necessários em uma meta-análise diagnóstica.

A partir disso, esta pesquisa teve como objetivo a implementação do módulo sensibilidade e especificidade na Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson, e foi desenvolvido também uma biblioteca Java de Sensibilidade Especificidade que será disponibilizado para auxiliar os desenvolvedores na necessidade de utilização destes cálculos.

Revisão Sistemática

Diariamente muitas pesquisas são realizadas e publicadas mundialmente em diversos ramos do conhecimento, no entanto muitos desses estudos não oferecem a qualidade necessária para serem utilizados como fonte confiável na tomada de decisão em um trabalho de pesquisa científica. Tais pesquisas devem ser avaliadas criticamente para serem reunidas e utilizadas como evidência científica na reflexão ou modificação de certa conduta em saúde, aplicando-se neste contexto a Revisão Sistemática (RS).

RS é um estudo literário com propósito de auxiliar na posição estratégica a ser obtida nas clínicas, sendo assim ato de grande relevância para tomada de decisão na área da saúde, dentre os quais estão destacados todos os profissionais da saúde. A RS possui também métodos contemporâneos no que diz respeito a avaliação dos dados obtidos, permitindo assim aos pesquisadores identificar um tratamento adequado para coletar e analisar os estudos incluídos na revisão, com o objetivo de principal reduzir os vieses, dando a resposta uma pergunta que ocasiona a inquietação do pesquisador (MEDEIROS et al, 2012).

3 Metanálise

A primeira análise estatística realizada para combinar os resultados de estudos independentes ocorreu no século XX, aplicada inicialmente no setor da agricultura. Isto foi na década 1930, onde os pesquisadores e estatísticos Ronald Fisher, Leonard Tippett, Karl Pearson, Egon Pearson e Frank Yates se dedicaram ao estudo do tema. Em 1937, Wiliam G. Cochran trabalhou no desenvolvimento de um método para avaliar o efeito médio global e a

variabilidade quando se reúnem estatísticas de estudos individuais. Na década de 1950 esse método estatístico começou a ser aplicado nas áreas da educação e psicologia. No ano 1980 é percebido o interesse da aplicação desse método na Medicina (MEDRONHO, 2009).

Pode se definir a meta-análise como um método estatístico adequado para sintetizar os resultados oriundos de vários estudos primários em uma única estatística global. Como exemplo, a combinação de risco entre dois tratamentos estimados em diferentes estudos, resultado da meta-análise neste exemplo é um valor único para o risco relativo, que é denominado de estimativa meta-analítica. É de extrema importância alertar que o resultado de uma meta-análise terá relevância, somente se os dados dos estudos que a compõem sejam derivados de uma revisão sistemática (GONCALVES, 2016).

3.1 Meta-análise de Estudo de Teste Diagnóstico

Os clínicos numa decisão unânime devem ter uma posição sobre o uso de qualquer medicamento no paciente. Os administradores da saúde devem avaliar os dados de um teste, compará-lo com os disponíveis, e então, concluir se o mesmo pode ser fragmentado nas unidades de saúde (MEDRONHO, 2009).

As decisões clínicas dos Médicos, e dos gestores, devem ser embasadas em avaliações completas do teste diagnóstico. Uma das etapas de avaliação criteriosas desse procedimento é a verificação da acurácia do teste diagnóstico, desta forma faz-se a avaliação da capacidade do teste de definir a existência ou ausência da doença de interesse, em comparação com os resultados adquiridos de um teste com o padrão de referência (padrão ouro).

3.1.1 Testes Diagnósticos

Os testes diagnósticos possuem um papel de grande importância na área da saúde, não apenas para o diagnóstico inicial da doença, mas para verificar se o paciente encontra-se livre da doença após a realização de certo tratamento. Os testes diagnósticos apresentam-se úteis no nível de prevenção primária, por exemplo, no rastreamento do câncer de colo de útero, por meio da citologia oncótica (exame preventivo do colo do útero) e também na prevenção secundária, uma vez que se um diagnóstico confiável é realizado precocemente, sobretudo em doenças mais graves, acarreta em maiores chances de se obter um prognóstico melhor ao paciente representando um desfecho favorável e com baixo custo financeiro e social (NUNES et al, 2015).

Tabela 1. Resultados prováveis obtidos a partir de um determinado Teste de diagnóstico para identificar certa doença.

		Doença		Total a+b
		Presente a Verdadeiro-positivo(VP)	Ausente b Falso-positivo(FP)	
Teste Diagnóstico	Positivo	a	b	a+b
	Negativo	c Falso-negativo(FN)	d Verdadeiro-negativo(VN)	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

Fonte: Madeira (2016).

As acurácias de teste dos diagnósticos podem ser avaliadas, numa comparação entre os resultados de testes denominado “padrão ouro ou padrão de referência”. Os mesmos podem ser únicos, combinação de testes antagônicos ou inferência clínicos dos pacientes. A acurácia dos testes citados dependerá da sua situação, sendo que é importante compreender as características dos testes como sensibilidade, especificidade e a viabilidade dos seus danos nos resultados dos testes para subgrupos de paciente.

3.1.2 Sensibilidade e especificidade

O teste realizado para diagnosticar certa doença com a menor probabilidade de erro de classificação é denominado “padrão ouro”. Demais testes diagnósticos para a mesma doença devem ser comparados ao padrão ouro, gerando uma tabela com valores centrais distribuídos em uma matriz de ordem dois, conforme representado na tabela 1. A partir dessa tabela realizam-se cálculos com o intuito principal de se conhecer as propriedades de sensibilidade e especificidade inerentes ao teste diagnóstico em avaliação (MEDRONHO, 2009).

3.1.2 Sensibilidade

Pode-se definir Sensibilidade (S) como sendo a proporção de pessoas com o teste verdadeiro positivo, ou ainda, pessoas com a doença dentre todos os doentes. Esta propriedade demonstra a probabilidade de um teste ter o resultado positivo na presença da doença, isto é, verifica o potencial do teste detectar a doença quando ela está de fato presente (GREENBERG et al, 2005).

A sensibilidade pode ser expressa matematicamente pela seguinte expressão 1 ou 2, (cujos dados são decorrentes da tabela 1):

$$S = \frac{a}{a+c} \quad (1)$$

Ou

$$S = \frac{VP}{VP+FN} \quad (2)$$

Os resultados obtidos por meio da aplicação das fórmulas (1) e (2) podem ser multiplicados por 100 e terem seus resultados a possibilidade de serem lida em termos percentuais, a outra forma de cálculos denomina-se Especificidade são considerados pessoas normais.

3.1.3 Especificidade

Define-se Especificidade (E) como sendo a proporção de pessoas com o resultado verdadeiro negativo, ou ainda, é a probabilidade de um teste ter resultado negativo na ausência da doença. Essa propriedade indica a capacidade do teste diagnóstico distanciar ou afastar a doença quando ela está de fato ausente (GREENBERG et al, 2005).

A especificidade pode ser expressa matematicamente pela seguinte expressão 3 ou 4, (cujos dados são decorrentes da tabela 1):

$$E = \frac{d}{b+d} \quad (3)$$

Ou

$$E = \frac{VN}{VN+FP} \quad (4)$$

A seguir segue um exemplo para demonstrar o cálculo da especificidade a partir dos dados disponíveis na tabela 2. Aplicando-se a fórmula da especificidade e substituindo as variáveis pelos dados da tabela 2, tem-se o seguinte:

$$E = \frac{VN}{VN + FP}$$

$$E = \frac{251}{251 + 11} \times 100 \cong 95,8\%$$

O resultado obtido revela que 95,8% dos pacientes que tiveram o resultado do teste diagnóstico negativo, realmente não possuíam a doença. Se um teste diagnóstico é altamente específico, um resultado positivo indica forte indício da presença da doença, uma vez que terá um número reduzido de falso-negativo (NUNES et al, 2015).

3.2.1 Intervalo de confiança das medidas de Sensibilidade e Especificidade para um estudo primário

Pesquisadores da área da matemática criaram métodos para calcular estimativas das estatísticas obtidas em pesquisas por meio do intervalo de confiança, o que supera a estimativa pontual para a média populacional pois revela a incerteza existente ao redor da mesma. O nível de confiança mais utilizado em trabalhos acadêmicos é 95%, o que revela que a cada 100 pesquisas realizadas com a mesma metodologia no mesmo período de tempo, 95 resultem em intervalos de confiança que contêm o parâmetro populacional em estudo e 5 resultem em intervalos de confiança que não contêm o referido parâmetro (BLAYER; TAYLOR, 2013).

O aumento no nível do intervalo de confiança, por exemplo, de 95% para 99%, resulta em maior confiabilidade, porém em menor precisão, uma vez que o intervalo de confiança tende a aumentar em amplitude ao elevar-se o nível de confiança. Entretanto quanto maior o tamanho da amostra menor será a amplitude do intervalo de confiança (ARANGO, 2015).

O cálculo do intervalo de confiança da sensibilidade e da especificidade em cada estudo é realizado a partir de fórmulas que envolvem as distribuições F e binomial. O limite inferior do intervalo de confiança é calculado por meio da fórmula de L1 (ZAR; ALTMAN, 2010, tradução nossa).

$$L1 = \frac{X}{X + (n - X + 1)F\alpha(2),v1,v2} \quad (5)$$

Onde n representa o número de pessoas selecionada aleatoriamente, e X, o verdadeiro positivo ou verdadeiro negativo, e $v1 = 2x(n - x + 1)$ e $v2 = 2 * X$ O cálculo do limite superior do intervalo de confiança é calculado por meio da fórmula (6) de L2.

$$L2 = \frac{(X+1).F\alpha(2),v1',v2'}{n - X + (X + 1)F\alpha(2),v1,v2} \quad (6)$$

Em que $v1' = 2 * (x + 1)$, $v2 + 2$ e $v2' = 2x(n - X)$ que é equivalente a $v1 - 2$.

O intervalo definido por L1 e L2 é referido como um intervalo de confiança "exato", porque se baseia numa distribuição exata (a distribuição binomial), portanto não possui uma aproximação de distribuição. Mas não é exato, no sentido de especificar um intervalo que inclui uma proporção com uma probabilidade de exatamente $1 - \alpha$.

Com efeito, o referido intervalo que inclui uma proporção “P”, com uma probabilidade de, pelo menos $1-\alpha$, essa probabilidade pode ser efetivamente muito maior do que $1-\alpha$, ou seja, o intervalo de confiança produzido tende a ser maior do que o necessário para a confiança $1-\alpha$, sendo, portanto, um intervalo de confiança conservador (ZAR; ALTMAN, 2010, tradução nossa).

3.3 Estatística agrupada

Os dados examinados por meta-análises podem ser de caráter qualitativo (são caracterizados como dicotômicos, onde a característica estudada pode ou não estar presente), isto é, podem ser descritos como um código do tipo “0” ou “1”. Também podem ser encontrados dados quantitativos ou até mesmo porcentagens.

Ao se reunir dados de estudos individuais em meta-análises deve-se estar atento ao quão diferente são as estimativas obtidas por cada pesquisador, ou seja, o quanto de heterogeneidade existe dentro e entre cada estudo reunido em uma meta-análise. Dependendo da quantidade de heterogeneidade encontrada, o pesquisador deverá optar pelo uso de métodos de efeito fixo ou efeito aleatório (CUNHA; SANTOS, 2013; LOVATTO et al, 2007).

A estatística agrupada é simplesmente usada quando se pretende obter um resultado global do valor usado. Contudo, quando usada apropriadamente, o agrupamento pode fornecer informações úteis por meio de resumo estatístico. A condição prévia necessária para o agrupamento simples (média ponderada) de cada uma das sensibilidades e especificidades é que os estudos e os seus resultados sejam razoavelmente homogêneos (ou seja, sem grande heterogeneidade) (ZAMORA, 2005 tradução nossa).

Sensibilidades, Especificidades agrupada podem ser representadas pela fórmula que expressa a variedade do limiar de diagnóstico, estas fórmulas (7) correspondem a médias ponderadas no peso de cada estudo é também o tamanho das amostras (MCCULLAGH; NELDER 1989, tradução nossa).

Tabela 1. Resultados prováveis obtidos a partir de um determinado Teste de diagnóstico para identificar certa doença.

		Doença		Total a+b
		Presente a Verdadeiro-positivo(VP)	Ausente b Falso-positivo(FP)	
Teste Diagnóstico	Positivo	a Verdadeiro-positivo(VP)	b Falso-positivo(FP)	a+b
	Negativo	c Falso-negativo(FN)	d Verdadeiro-negativo(VN)	c+d
Total		a+c	b+d	a+b+c+d

Fonte: Madeira (2016).

Sendo assim, com os dados da tabela, obtêm-se as fórmulas para calculamos a sensibilidade e especificidade agrupada, demonstrada na fórmula (7).

$$S = \frac{\sum_i a_i}{\sum_i a_i + c_i} \quad E = \frac{\sum_i d_i}{\sum_i b_i + d_i} \quad (7)$$

4 Fluxogramas do cálculo do módulo sensibilidade e especificidade

Uma representação de processo de funcionamento do módulo Sensibilidade e Especificidade, que utiliza símbolo gráfico para melhor esclarecimento da funcionalidade do nosso programa, o objetivo é demonstra a forma mais descomplicada.

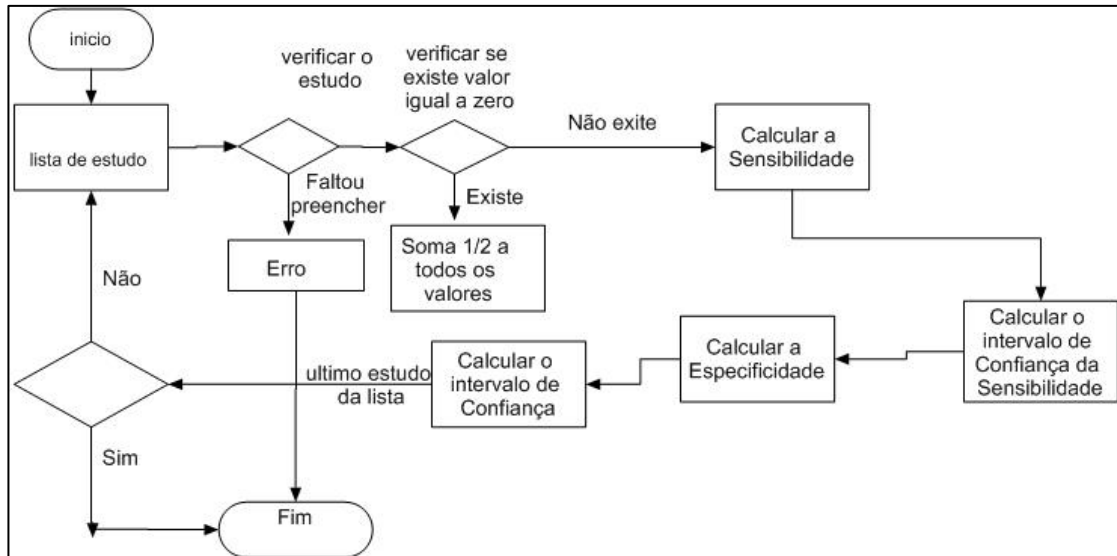


Figura 10. Descreve o processo de cálculo do módulo sensibilidade e especificidade

4.1 Interface

Foi desenvolvido um protótipo de interface para inserção dos dados obtidos da RS, que é expressa pela ferramenta e linguagem computacional como JAVA EE e JSF e framework PrimeFaces 5.2, que é uma interface gráfica direcionada a web que auxilia a implementação por meio de sugestões de implementações.

Figura 11. Interface do módulo Sensibilidade e Especificidade

Precisão: 3 Arredondamento: Para baixo Intervalo de confiança 95%

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
					X
<input type="button" value="Adicionar"/> <input type="button" value="Odds Ratio"/> <input type="button" value="Sensibilidade"/> <input type="button" value="Especificidade"/>					

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
No records found.				
DOR agrupada				
Heterogeneidade chi-quadrado:				
I-quadrado(%):				

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
No records found.			
Sensibilidade agrupada			

Resultado <i>Diagnostic Especificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Especificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
No records found.			
Especificidade agrupada			

Fonte: Dados da Pesquisa, 2016.

4.2 Resultados Obtidos

Mediante a proposta do projeto, foi então desenvolvida a biblioteca Java, para cálculos de sensibilidade e especificidade assim como os seus respectivos intervalos de confiança, baseando-se nas ideias estabelecidas pelo grande professor e matemático Karl Pearson e seus sucessores. É possível também o usuário escolher a precisão do resultado a ser obtido, que vai de três a dez casas decimais, porém o tipo de arredondamento que são para baixo e para cima, e o intervalo de confiança 90% a 99%. Todos os resultados fornecidos pelo nosso protótipo foram comparados com o software MetaDisc1.4, que é um programa gratuito que efetua alguns cálculos de Meta-análise de testes diagnósticos.

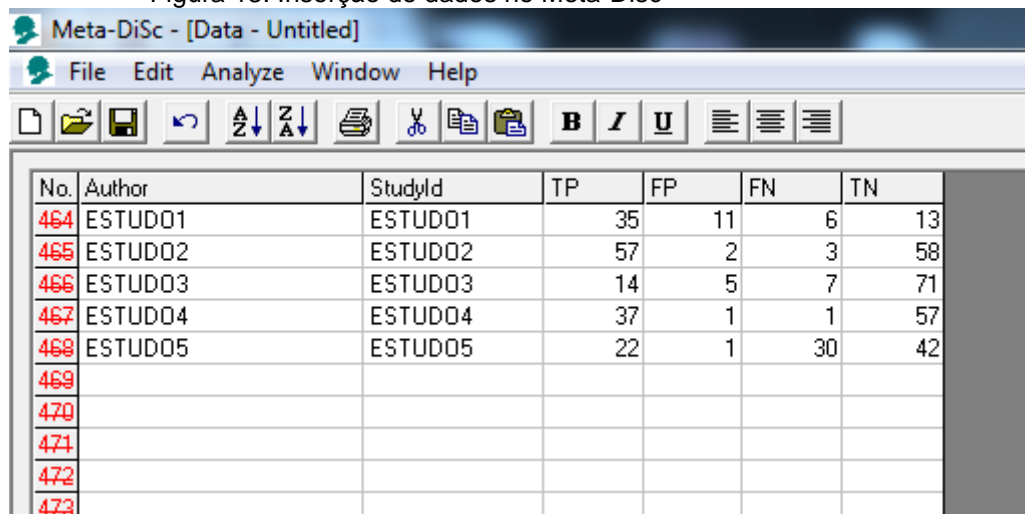
Figura 12. Inserção de dados na interface módulo diagnóstico Sensibilidade e especificidade

Precisão: 3 Arredondamento: Para baixo Intervalo de confiança 95%

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
ESTUDO 1	35	11	6	13	X
ESTUDO 2	57	2	3	58	X
ESTUDO 3	14	5	7	71	X
ESTUDO 4	37	1	1	57	X
ESTUDO 5	22	1	30	42	X
<input type="button" value="Adicionar"/> <input type="button" value="Odds Ratio"/> <input type="button" value="Sensibilidade"/> <input type="button" value="Especificidade"/>					

Fonte: Autor

Figura 13. Inserção de dados no Meta-Disc



No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN
464	ESTUDO1	ESTUDO1	35	11	6	13
465	ESTUDO2	ESTUDO2	57	2	3	58
466	ESTUDO3	ESTUDO3	14	5	7	71
467	ESTUDO4	ESTUDO4	37	1	1	57
468	ESTUDO5	ESTUDO5	22	1	30	42
469						
470						
471						
472						
473						

Fonte: Dados da pesquisa, (2016).

As Figuras 4 e 5 representam a interface principal, que é a de entrada dos dados. No MetaDisc 1.4 temos uma entrada de dados no formato de linhas no estilo Microsoft Excel, conforme é descrito numericamente, realizando uma contagem, pode-se dizer que o limite máximo de inserção de estudos é de 500 registros. Já no Módulo sensibilidade e especificidade, não foge a mesma representação, pois a entrada de dados também é por meio de uma tabela composta de linhas e colunas, no entanto não contém de forma perceptível o limite máximo de registros que o protótipo suporta. As linhas para inserção de novos estudos são criadas por meio de um botão adicionador conforme a necessidade do usuário.

O resultado do cálculo da sensibilidade é demonstrado dentro de uma tabela, conforme disposto na figura 6, e o cálculo da especificidade é representado na figura 7.

Figura 14. Apresentação do resultado do módulo sensibilidade

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
ESTUDO 1	0,854	0,707	0,944
ESTUDO 2	0,95	0,86	0,99
ESTUDO 3	0,667	0,429	0,854
ESTUDO 4	0,974	0,861	0,999
ESTUDO 5	0,423	0,286	0,569
Sensibilidade agrupada	0,778	0,715	0,833

Fonte: Dados da pesquisa, (2016).

Figura 15. Apresentação do resultado do módulo especificidade

Resultado <i>Diagnostic Specificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Specificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
ESTUDO 1	0,542	0,327	0,745
ESTUDO 2	0,967	0,884	0,996
ESTUDO 3	0,934	0,852	0,978
ESTUDO 4	0,983	0,907	1,0
ESTUDO 5	0,977	0,877	0,999
Specificidade agrupada	0,923	0,883	0,953

Fonte: Dados da pesquisa, 2016.

Sendo assim, vamos utilizar os dados da figura 4 e 5 para efetuar os cálculos e fazer a comparação com os resultados obtidos através do protótipo Shell meta-analyses diagnostic Pearson e o software Meta-Disc versão 1.4.

Figura 16. Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da sensibilidade

Resultado <i>Diagnostic Sensibilidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Sensibilidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
Pesquisa 1	0,854	0,707	0,944
Pesquisa 2	0,95	0,86	0,99
Pesquisa 3	0,667	0,429	0,854
Pesquisa 4	0,974	0,861	0,999
Pesquisa 5	0,423	0,286	0,569
Sensibilidade agrupada	0,778	0,715	0,833

Meta-DiSc - [Results - Untitled]

File Edit Analyze Window Help

Summary Sensitivity

Study	Sen	[95% Conf. Interval.]		TP/(TP+FN)	TN/(TN+FP)
PESQUISA1	0,854	0,708	- 0,944	35/41	13/24
PESQUISA2	0,950	0,861	- 0,990	57/60	58/60
PESQUISA3	0,667	0,430	- 0,854	14/21	71/76
PESQUISA4	0,974	0,862	- 0,999	37/38	57/58
PESQUISA5	0,423	0,287	- 0,568	22/52	42/43
Pooled Sen	0,778	0,716	- 0,832		

Fonte: Autor

Figura 17: Comparação dos resultados para os cálculos individuais e em grupo da especificidade

Resultado <i>Diagnostic Specificidade</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)			
Pesquisa	Specificidade	[Interval. Conf.]	
		Inferior	Superior
Pesquisa 1	0,542	0,327	0,745
Pesquisa 2	0,967	0,884	0,996
Pesquisa 3	0,934	0,852	0,978
Pesquisa 4	0,983	0,907	1,0
Pesquisa 5	0,977	0,877	0,999
Specificidade agrupada	0,923	0,883	0,936

Summary Specificity					
Study	Spe	[95% Conf. Interval.]		TP/ (TP+FN)	TN/ (TN+FP)
PESQUISA1	0,542	0,328	- 0,744	35/41	13/24
PESQUISA2	0,967	0,885	- 0,996	57/60	58/60
PESQUISA3	0,934	0,853	- 0,978	14/21	71/76
PESQUISA4	0,983	0,908	- 1,000	37/38	57/58
PESQUISA5	0,977	0,877	- 0,999	22/52	42/43
Pooled Spe	0,923	0,884	- 0,953		

Fonte: Autor

Sendo assim, considera-se o desenvolvimento do projeto como satisfatório, uma vez que foi atendido o objetivo geral, que obteve como produto o desenvolvimento de uma biblioteca que será usada posteriormente por outros desenvolvedores (caso precisarem efetuar o cálculo da sensibilidade e especificidade) ou por pesquisadores da área da saúde que necessitem realizar cálculos de sensibilidade e especificidade para meta-análise diagnóstica. A ferramenta desenvolvida, avança em relação às existentes hoje por sua proposta web e a apresentação do nível de precisão como opção de escolha para o usuário. Fogem do escopo desse trabalho e, portanto, não foram avaliados o armazenamento e recuperação de resultados bem como o cálculo do Diagnostic Odds Ratio (DOR).

Foi desenvolvida também uma interface para a utilização da mesma, com algumas possibilidades de configuração, explorar os seus dados como nível de precisão, que pode ser muito interessante para o pesquisador.

5 Conclusão

Ao final do período de realização desse trabalho, obteve-se como principal produto o desenvolvimento do protótipo do módulo sensibilidade e especificidade na Shell Meta-analyse Diagnostic Pearson.

Após a realização de testes e comparações dos resultados obtidos por meio de simulações no módulo desenvolvido e no software MetaDisc versão 1.4, pode-se perceber que a concordância entre os resultados foi satisfatória, validando assim o protótipo implementado.

Um extenso estudo sobre conceitos de Medicina Baseada em Evidências, Revisão Sistemática, Metanálise, e em especial, Sensibilidade e Especificidade, permitiu que se pudesse fundamentar apropriadamente a temática proposta, cuja usabilidade será primordialmente realizada por pesquisadores da área da saúde.

Como a implementação foi realizada utilizando-se conceitos de JAVA EE, uma interface web foi desenvolvida, o que permitirá que pesquisadores compartilhem seus resultados, acessem ou executem suas meta-análises de qualquer lugar e a qualquer momento, seja sozinho ou em conjunto com outros pesquisadores.

Ressalta-se que durante o desenvolvimento do projeto foram observadas algumas dificuldades, como por exemplo, a escassez de material bibliográfico sobre meta-análise, especificamente para auxiliar na compreensão dos cálculos do intervalo de confiança para Sensibilidade e Especificidade, sendo que as poucas referências encontradas, devido ao pouco detalhamento e ocultação de fórmulas intermediárias, apresentavam elevado grau de complexidade.

Como sugestões para trabalhos futuros, recomenda-se a implementação de um módulo para geração de gráficos para o método de sensibilidade e especificidade, o desenvolvimento de um módulo para a realização de coleta de dados de uma RS e o desenvolvimento de um módulo para cálculos de meta-regressão, entre outros.

Referências

ARANGO, Héctor Gustavo Bioestatística: teórica e computacional, 2.ed. –Rio de Janeiro: Guanabara Koogan 2005.

ALMEIDA JRC, Pedrosa NLP, Leite JB, Fleming TRP, Carvalho VH, Cardoso AAA. Tumour markers: a literature review. Rev Bras Cancer. 2007; 53(3): 305-16.

BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry; ROTHSTEIN, Hannah. Introduction to -Analysis, 2007. Disponível em:

<<http://www.metaanalysis.com/downloads/Meta%20Analysis%20Fixed%20vs%20Random%20effects.pdf>>. Acesso em: 20 Abril. 2015.

BENSEÑOR , Isabel M; LOTUFO, Paulo A; Epidemiologia : Abordagem Prática -são Paulo:editora: Sarvier, 2005.

BEIGUELMAN, B. Curso prático de Biostatística. ed. Ribeirão Preto: Fundação de pesquisa científicas (FUNPEC), Ano 2002. 274 p.

BLAYER, R.C; TAYLOR, R. A.; Bioestatística para ciência da saúde, Tradução Daniel Vieira; Revisão técnica Jorge Alves de Sousa, São Paulo; Person Education do Brasil, 2013.

CORDEIRO, Gilliard. Aplicação Java web com JFA e JPA, São Paulo, SP ed. Casas de Código, 2012.

CYBIS, Walter; BETIOL, Adriana; FAUST, Richard. Ergonomia e Usabilidade. São Paulo: Novatec Editora, 2007.

CARVALHO, F.R. Editorial: estimulação Transcraniana de Corrente contínua, em parkinson- Revisão Sistemática, UNIFEST São Paulo, Brasil, Revista Neurociências 21(03):329-330 · October 2013 acessado em 7 de Marc 2016 <
<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2103/editorial/Editorial-Fernando2103.pdf>>.

CAROLINE, R.L; Meta-análise: um guia Prático; universidade Federal do Rio grande do Sul (UFRG), 2010 pag.53.

CORDEIRO, Alexander Magno; OLIVEIRA, Glória Maria de; RENTERÍA, Juan Miguel; GUIMARÃES, Carlos Alberto. Revisão Sistemática: Uma Revisão narrativa. Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões, Rio de Janeiro - RJ, v. 34, n. 6, p.428-431, nov. 2007. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>>. Acesso em: 23 fev. 2016.

CASTRO A.A. Revisão sistemática e meta-análise. Compacta: temas de cardiologia. São Paulo Brasil 2001;3(1):5-9 Disponível em: URL: <<http://www.epm.br/cochrane/bestevidence.htm>> Acessado em 1 de Abr.2006.

CUNHA, M ; SANTO, E.J.F;; Interpretação Crítica dos Resultados Estatístico de uma Meta-análise: Estratégias Metodológicas. Millenium, 44 (janeiro/junho). Pp. 85- 98, 2013 <
<http://www.ipv.pt/millenium/Millenium44/7.pdf>> Acessado em 22 Maio de 2016.

DEITEL, H.M; Deitel,P.J. Java,como Programar. trad. Edson Furnankiewiez – 3.ed- Porto Alegre, Bookman, 2001.

El DIB, P.R. como praticar a medicina baseada em evidências. São Paulo, Brasil J Vasc Bras 2007;6(1):1-4 <scielo.com.br/pdf/jvc/v6n1a01.pdf> 2005 maio-junho; acessado em 10 de marc 2016.

GEARY, David. HORSTMANN, Cay: Core Javaservertm Faces – Rio de Janeiro, RJ Altas Books, 2012. 656p..il inclui índice tradução de: Core Javaservertm Faces (3.ed).

GONSALVES, Edson; Desenvolvimento Aplicações Web com Jsp server, Java server faces, Hibernate, Ejb3 Persistence e Ajax- Rio de Janeiro- Editora ciência moderna ltda.,2007.

GONCALVES, Vivian Siqueira Santos et al . Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. Rev. Saúde Pública, São Paulo , v. 50, 27, 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102016000100504&lng=en&nrm=iso>. access on 17 June 2016. Epub May 24, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1518-8787.2016050006236>.

GREENBERG, Raymond S. et al; Epidemiologia clinica trad. Jussara Burnier.-3a.ed -Porto Alegre: Arned, 2005.

GEARY, David. HORSTMANN, Cay: Core Javaservertm Faces – Rio de Janeiro, RJ Altas Books, 2012. 656p..il inclui índice tradução de: Core Javaservertm Faces (3.ed).

GALVAO, Cristina Maria; SAWADA, Namie Okino; ROSSI, Lúdia Aparecida. A prática baseada em evidências: considerações teóricas para sua implementação na enfermagem perioperatória. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*, Ribeirão Preto, v. 10, n. 5, p. 690-695, Oct. 2002. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-11692002000500010&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-11692002000500010>.

LOPES, A.A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 285-288, Sept.2000. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300015&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0104-42302000000300015>.

LINDE, Klaus; WILLICH, Stefan N. – How objective are systematic reviews? Differences between reviews on complementary medicine. *Journal of The Royal Society of Medicine* [em linha]. 96 (2003) 17-22. [Consult. 288 Set. 2013]. Disponível em WWW:URL:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC539366/pdf/0960017.pdf>. ISSN 0141-0768.

LUCKOW, Décio Heinzelman. MELO, Alexandre Alteir: Programação Java para Web – São Paulo, SP Novastec Editora Ltda, 2015. 678 p.. (2.ed).

LOVATTO, P.A. et al; Meta-análise em pesquisas científicas- enfoque em metodologias, Universidade Federal de Santa Maria -Revista Brasileira de Zootecnia R. Bras. Zootec., v.36, suplemento especial, p.285-294, 2007.

LACERDA, Rúbia Aparecida et al . Práticas baseadas em evidências publicadas no Brasil: identificação e reflexão na área da prevenção em saúde humana. *Rev. esc. enferm. USP*, São Paulo, v. 46, n. 5, p. 1237-1247, Oct. 2012. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0080-62342012000500028&lng=en&nrm=iso>. access on 23 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342012000500028>.

MEDRONHO, Roberto A. et al, *Epidemiologia*. -São Paulo: ed.Atheneu, 2009.685p.
VIEIRA, Sonia. *Bioestatística: Tópico avançados*, 3.ed-Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.278p.

MEDRONHO, Roberto A. et al, *Epidemiologia I*. -São Paulo: ed.Atheneu, 2004.493p.
1.ed-Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.278p.

MANCINI, MC ; SAMPAIO, RF;. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Rev. bras. fisioter.*, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, Feb. 2007. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-35552007000100013&lng=en&nrm=iso>. access on 22 May 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S1413-35552007000100013>.

MUKHI V ; MUKHI S. e Neha Kotecha *Java Servlet JSP tradução: Ariovaldo Griesi; revisão técnica : Álvaro R. Antunes*. São Paulo: Markson Books, 2002.

MADEIRA, KRISTIAN et al . Mesothelin as a biomarker for ovarian carcinoma: a meta-analysis. *An. Acad. Bras. Ciênc.*, Rio de Janeiro , v. 88, n. 2, p. 923-932, June 2016 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-37652016000300923&lng=en&nrm=iso>. access on 16 Aug. 2016. Epub May 31, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/0001-3765201620150107>.

MEDEIROS , L. R. et al: Revisão sistemática e metanálise com enfoque na acurácia de testes diagnósticos Systematic reviews and meta-analysis of studies evaluating the accuracy of diagnostic tests: *Arq. Catarin. Med. SC*, 2012; 41(3): 81-88 71 <<http://www.acm.org.br/revista/pdf/artigos/952.pdf>> acessado aos 12 de Ago 2016.

NUNES, et al;. Testes diagnósticos contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação *Medicina (Ribeirão Preto)* 2015;48(1):8-18, Feb. 2007. Available from <<http://dx.doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v48i1p8-18>>. Access on 22 May 2016.

NELDER, JA ; MCCULLAGH, P. Generalized linear models. 2nd ed. London: Chapman & Hall; 1989. p.21-44.

PEREIRA, Maurício Gomes: *Epidemiologia: Teoria e Prática* - Rio de Janeiro: Guanabara Koogan-editora, 2014.

PEREIRA AL, BACHION MM. Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Rev Gaúcha Enferm, Porto Alegre (RS)* 2006 dez;27(4):491-8.491 acessado em 4. de Abril 2016.

REIS, Ricardo Luis dos et al . Comparação bayesiana de modelos com uma aplicação para o equilíbrio de Hardy-Weinberg usando o coeficiente de desequilíbrio. *Cienc. Rural*, Santa Maria , v. 41, n. 5, p. 834-840, May 2011 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-84782011000500016&lng=en&nrm=iso>. access on 14 Nov. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-84782011000500016>.

RETAMAL P, Lidia; ALVARADO M, Hugo; REBOLLEDO V, Rodrigo. COMPRESIÓN DE LAS DISTRIBUCIONES MUESTRALES EN UN CURSO DE ESTADÍSTICA PARA INGENIEROS. *Ingeniare. Rev. chil. ing.*, Arica , v. 15, n. 1, p. 6-17, abr. 2007 . Disponible en <http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-33052007000100002&lng=es&nrm=iso>. accedido en 04 oct. 2016. <http://dx.doi.org/10.4067/S0718-33052007000100002>.

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P.. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arq. Bras. Cardiol.*, São Paulo , v. 92, n. 3, p. 241-251, Mar. 2009 . Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2009000300013&lng=en&nrm=iso>. access on 13 July 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2009000300013>.

SILVEIRA, Daniele Pinto da; ARTMANN, Elizabeth. Acurácia em métodos de relacionamento probabilístico de bases de dados em saúde: revisão sistemática. *Rev. Saúde Pública*, São Paulo , v. 43, n. 5, p. 875-882, Oct. 2009 . Available from

<http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102009000500018&lng=en&nrm=iso>. access on 17 Abril 2016. Epub Sep 25, 2009. <http://dx.doi.org/10.1590/S0034-89102009005000060>.

SILVEIRA, Paulo; TURINI, Rodrigues. Java 8 Prática: Lambdas, Streams e os novos recursos da Linguagem. – 3.ed- São Paulo, Casa de Código, 2014.

TOOD, Nick; SZOLKOWSKI. Guia de desenvolvedor; tradução de Edson Furmankiewicz – Rio de Janeiro: Elsevier, 2003.

VELASQUEZ-HENAO, Juan; PULGARIN-AGUDELO, Yeiny; CASTANO-ARIAS, Eliana. Optimización de Monte Carlo usando la distribución beta. Ing. Univ., Bogotá , v. 15, n. 1, p. 61-76, jan. 2011 . Disponível em <http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-21262011000100004&lng=pt&nrm=iso>. acessos em 04 out. 2016.

WAGNER, M; FILIPPIN, L; Fisioterapia baseada em evidência: uma nova perspectiva. Revista Brasileira de Fisioterapia, 12() 432-433. Recuperado de <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=235016541014> em 2008 acessado 13 de Julho 2016

ZAR, Jerrold H; ALTEMAN . Biostatistical Analysis. 5th ed. Editora. prantice Hall Person. Ano 2010. 944p.

