

**UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC
CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO**

TIAGO SILVESTRE

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO LIKELIHOOD RATIO DE EFEITO
RANDÔMICO NA SHELL META-ANALYSIS DIAGNOSTIC PEARSON
UTILIZANDO SERVERLESS**

**CRICIÚMA
2018**

TIAGO SILVESTRE

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO LIKELIHOOD RATIO DE EFEITO
RANDÔMICO NA SHELL META-ANALYSIS DIAGNOSTIC PEARSON
UTILIZANDO SERVERLESS**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado para obtenção do grau de 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

2018


TIAGO SILVESTRE

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO LIKELIHOOD RATIO DE EFEITO
RANDÔMICO NA SHELL META-ANALYSIS DIAGNOSTIC PEARSON
UTILIZANDO SERVERLESS**

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, Probabilidade e Computação em Nuvem.

Criciúma, 28 de Novembro de 2018.


BANCA EXAMINADORA



Prof. Kristian Madeira – Doutor - (UNESC) - Orientador



Prof. Fabrício Giordani – Esp - (UNESC) - Coorientador



Prof. Gilberto Vieira da Silva – Esp - (UNESC)



Prof. Paulo João Martins – Mestre - (UNESC)

RESUMO

A pesquisa é algo recorrente em todas as áreas e, hoje em dia, com a facilidade dos meios de comunicação, é possível encontrar inúmeros estudos sobre a mesma questão de pesquisa, e uma das dificuldades dos pesquisadores da área biomédica é sintetizar os resultados de estudos independentes, dado que existem variações de decorrentes amostragens e populações entre os estudos. Em meio a este cenário surgiu a meta-análise, que tem por objetivo fazer uma análise estatística dos estudos visando proporcionar uma melhor compreensão dos resultados dos estudos. E essa é a motivação para o desenvolvimento da *Shell Diagnostic Pearson*, que é um software gratuito e que possui todas as etapas de uma meta-análise diagnóstica. Este trabalho tem por objetivo implementar o módulo *Likelihood Ratio* de efeito randômico (DerSimonian Laird), cuja finalidade é fornecer ao usuário uma estatística global sobre a capacidade de um teste diagnóstico resultar positivo na presença da doença e negativo na sua ausência incorporando uma medida de variabilidade dos efeitos entre os diferentes estudos. Além disso o presente módulo é desenvolvido sob a base da computação em nuvem, aplicando o conceito de *Function as a Service*, ou seja, função como serviço, na qual não é necessário provisionar servidores para a execução de determinada função. Para a realização deste trabalho primeiramente foram realizados os cálculos referido módulo numa planilha de Excel para garantir sua validade, logo então, foi criada uma função no serviço Lambda da AWS onde foi desenvolvido o código fonte para a realização dos cálculos. E para finalizar foi criada a interface gráfica que recebeu o retorno dos dados e imprimiu para o usuário final. Os testes e validações do módulo *Likelihood Ratio* de efeito randômico foram feitos utilizando o software Meta-Disc versão 1.4, na qual foram realizadas comparações entre os resultados provenientes dos dois softwares. Onde o módulo desenvolvido apresentou excelentes resultados, sendo os mesmos praticamente idênticos aos do Meta-Disc.

Palavras-chave: Meta-análise. Razão de Verossimilhança. Efeito Randômico. Serverless. FaaS.

ABSTRACT

Research is recurrent in all areas and today, with the ease of communication, it is possible to find numerous studies on the same research question, and one of the difficulties of researchers in the biomedical area is to synthesize the results of studies independently of each other, since there are variations in sampling and population between studies. In this scenario came the meta-analysis, which aims to make a statistical analysis of the studies aiming to provide a better understanding of the results of the studies. And that's the motivation for the development of Shell Diagnostic Pearson, which is free software and has all the steps of a diagnostic meta-analysis. This work aims to implement the Likelihood Ratio Random Effect (DerSimonian Laird) module, whose purpose is to provide the user with a global statistic about the ability of a diagnostic test to be positive in the presence of the disease and negative in its absence, incorporating a measure of variability effects among the different studies. In addition, the present module is developed under the basis of cloud computing, applying the concept of Function as a Service, in which it is not necessary to provision servers for the execution of a certain function. In order to perform this work, the calculations referred to in the module were carried out in an Excel worksheet to guarantee its validity. A function was then created in the AWS Lambda service where the source code was developed for the calculation. And to finish it was created the graphical interface that received the feedback of the data and printed to the end user. The tests and validations of the Likelihood Ratio Random Effect were performed using the software Meta-Disc version 1.4, in which comparisons were made between the results from the two software. Where the developed module presented excellent results, being the same practically identical to those of Meta-Disc.

keywords: Meta-analysis. Likelihood ratio. Random Effect. Serverless. FaaS.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Arquitetura Tradicional	26
Figura 2 – Arquitetura Serverless.....	27
Figura 3 – Interface da Shell Meta-analysis Diagnostic Pearson	34
Figura 4 – Implementação das equações da razão de verossimilhança no Excel. ...	36
Figura 5 – Implementação das equações da razão de verossimilhança no Excel. ...	36
Figura 6 – Tabela para a inserção de dados do módulo Razão de Verossimilhança de Efeito Randômico.....	41
Figura 7 – Tabelas para os resultados do módulo Razão de Verossimilhança positiva.	42
Figura 8 – Tabelas para os resultados do módulo Razão de Verossimilhança negativa	42
Figura 9 – Logo do software Meta-Disc.....	44
Figura 10 – Apresentação do resultado da Razão de Verossimilhança positiva no módulo.	45
Figura 11 – Apresentação do resultado do módulo Razão de Verossimilhança positiva no Meta-Disc.	45
Figura 12 – Resultado da Razão de Verossimilhança negativa no módulo.	46
Figura 13 – Resultado da Razão de Verossimilhança negativa no Meta-Disc.	46

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Possíveis resultados de um Teste Diagnóstico e a ocorrência da doença.	17
Tabela 2 – Dados dos resultados de teste diagnóstico usados no módulo Razão de Verossimilhança.	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABNT	Associação Brasileira de Normas Técnicas
API	<i>Application Programming Interface</i>
AWS	Amazon Web Services
BaaS	Backend as a Service
FaaS	Função como Serviço
IC	Intervalo de Confiança
MBE	Medicina Baseada em Evidências
RV	Razão de Verossimilhança
RV+	Razão de Verossimilhança positiva
RV-	Razão de Verossimilhança negativa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	6
1.1 OBJETIVO GERAL.....	8
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
1.3 JUSTIFICATIVA	8
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	10
2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	11
2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	12
2.2 META-ANÁLISE	14
3 TESTES DIAGNÓSTICOS	15
3.1 RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA.....	17
3.1.1 Razão de verossimilhança para teste positivo	17
3.1.2 Razão de verossimilhança para teste negativo	18
3.1.3 Erro padrão da Razão de Verossimilhança para índices individuais	19
3.1.4 Intervalo de confiança para a Razão de Verossimilhança	19
4 ESTATÍSTICA AGRUPADA	21
4.1 HETEROGENEIDADE	21
4.2 TESTE Q DE COCHRAN	22
4.3 ÍNDICE I^2 DE HIGGINS	22
4.4 MODELO DE EFEITO RANDÔMICO.....	23
5 SERVERLESS	24
5.1 ARQUITETURA TRADICIONAL E ARQUITETURA COM SERVERLESS.....	25
5.2 VISÃO GERAL DAS EMPRESAS QUE OFERECEM ESTE SERVIÇO.....	27
6 TRABALHOS CORRELATOS	29
6.1 META-DISC: A SOFTWARE FOR META-ANALYSIS OF TEST ACCURACY DATA	29
6.2 DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC PEARSON	29
6.3 DESENVOLVENDO SERVIÇOS WEB COM ARQUITETURA SEM SERVIDOR.....	30
6.4 DECOMPOSIÇÃO DE APLICAÇÃO WEB MONOLÍTICA EM MICROSERVICES	31
7 METODOLOGIA	32

7.1 IMPLEMENTAÇÃO NA SHELL META-ANALYSIS DIAGNOSTIC PEARSON....	32
7.2 PREPARAÇÃO DO AMBIENTE NO LAMBDA AWS.....	33
7.3 INTERPRETAÇÃO DOS CÁLCULOS NO MICROSOFT EXCEL	34
7.4 EQUAÇÕES APLICADAS NO CÁLCULO DO MÓDULO.....	36
7.5 INTERFACE	40
8 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS.....	43
9 CONCLUSÃO	46
REFERÊNCIAS.....	47

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa é algo recorrente em todas as áreas e, hoje em dia, com a facilidade dos meios de comunicação, é possível encontrar inúmeros estudos sobre a mesma questão de pesquisa (RODRIGUES, 2010).

O acúmulo e a síntese do conhecimento produzido são elementos importantes na construção do conhecimento científico. A melhor síntese possível da informação disponível é essencial para tomada de decisões na medicina clínica, no planejamento e administração da área da saúde (MEDRONHO, 2009). Nessa área foram desenvolvidas técnicas para o agrupamento de informações relativas a determinado tema em saúde, sendo essas, originárias das teorias da Medicina Baseada em Evidências (MBE) e Revisão Sistemática com ou sem Meta-análise.

Meta-análise é uma técnica estatística adequada para combinar resultados provenientes de diferentes estudos produzindo, assim, estimativas que resumem o todo, chamadas de estimativas meta-analíticas. Não são recentes as tentativas de unir os resultados de diferentes estudos. A primeira meta-análise da história é atribuída ao estatístico Karl Pearson. Em 1904, Pearson combinou, através de correlações, os dados de cinco estudos para examinar o efeito preventivo de inoculações contra febre entérica (RODRIGUES, 2010).

Existem dois termos que são usados para avaliar os testes diagnósticos e normalmente representam características básicas para quantificar a acurácia diagnóstica que são eles: a sensibilidade e a especificidade (SEDIGHI, 2013, tradução nossa).

A sensibilidade e a especificidade de um teste diagnóstico podem ser combinadas em uma medida chamada Razão de Verossimilhança (*Likelihood Ratio*). As razões de verossimilhança são clinicamente mais adequadas do que a sensibilidade e a especificidade. Elas dão um resumo de quantas vezes os pacientes com probabilidade de ter a doença devem obter um resultado particular com relação aos pacientes sem a doença, e podem também ser utilizados para calcular a probabilidade de doença em pacientes individuais (AKOBENG, 2007, tradução nossa).

Por estas razões, os índices de probabilidade estão se tornando cada vez mais populares para relatar a utilidade dos testes diagnósticos. Quanto aos resultados, os testes podem ser definidos em dois tipos de razões de verossimilhança, a razão de verossimilhança para um teste positivo (RV+) e a razão de verossimilhança para um teste negativo (RV-) (AKOBENG, 2007, tradução nossa).

Os cálculos relacionados aos testes diagnósticos inicialmente são simples, no entanto, quando se parte para o cálculo do intervalo de confiança e das medidas meta-analíticas, estes passam a exigir do pesquisador conhecimentos mais profundos na área da matemática e estatística. Aliado a esse problema, quanto mais estudos são incluídos em uma meta-análise, mais demorados tornam-se os cálculos, além de um aumento na probabilidade de erros durante a execução dos cálculos. Dessa forma, pesquisadores acabam por utilizar pacotes estatísticos especializados para a realização de suas análises.

Softwares como Bioestat, R, SAS, STATA, RevMan, MetaDisc e Comprehensive Meta-analysis existem hoje no mercado para realizar meta-análises, porém não há evidências de que exista um software livre, de boa usabilidade, gratuito, web e que realize os cálculos necessários para uma meta-análise diagnóstica em toda sua completude. Tendo em vista solucionar esse problema, acadêmicos do curso de Ciência da Computação da UNESC, iniciaram pesquisas no ano de 2013 para desenvolver uma Shell livre, com uma interface web, visando superar o que existe disponível no mercado.

Além do que, esses softwares muitas vezes não possuem todas as funcionalidades necessárias para realizar uma meta-análise, levando o pesquisador a ter que se especializar em dois ou mais softwares, aumentando o grau de dificuldade nas análises e exigindo mais conhecimento por parte do pesquisador.

Assim, essa pesquisa, tem por objetivo desenvolver um protótipo do módulo *likelihood ratio* de efeito randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson.

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver um protótipo do módulo *likelihood ratio* de efeito randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson utilizando Serverless.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta pesquisa consistem em:

- a) compreender conceitos de Revisão Sistemática, Medicina Baseada em Evidências e Meta-análise;
- b) estudar testes diagnósticos, razão de verossimilhança e efeito randômico;
- c) aplicar os conceitos de Serverless no módulo a ser desenvolvido;
- d) realizar testes estatísticos para comprovar a eficácia do módulo desenvolvido;
- e) avaliar os resultados provenientes da pesquisa aplicada.

1.3 JUSTIFICATIVA

O embasamento científico tornou-se essencial para a tomada de decisão clínica em saúde, a partir do final dos anos 40, quando houve uma crescente na produção e publicação dos estudos clínicos, no entanto, muitos estudos clínicos que são publicados não têm a qualidade necessária para se tornar uma fonte confiável de tomada de decisão em saúde, portanto devem ser avaliados antes de guiarem os profissionais de saúde na tomada de decisão do melhor tratamento a ser oferecido a seu paciente(CARVALHO, 2013).

Uma maneira simplista de combinar resultados de vários estudos é juntar os dados dos estudos e analisar como se fossem informações retiradas de apenas um amplo estudo. Porém, esta maneira desconsidera completamente a variabilidade, o tamanho de cada estudo e, no caso de ensaios clínicos, o princípio da aleatorização. Estas características são de extrema importância visto suas influências nos

resultados. Desta forma, a maneira mais apropriada é utilizar técnicas estatísticas adequadas (RODRIGUES, 2010).

Segundo Medronho (2009), a partir da década de 1980, começaram a surgir, na literatura médica, estudos para lidar com tais dificuldades. Esses estudos têm sido denominados revisão sistemática e meta-análise. A conferência de Potsdam definiu como meta-análise a análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos. Já a revisão sistemática se trata de uma revisão de estudos que faz uso de uma abordagem sistemática, com metodologia claramente definida, visando minimizar os erros nas conclusões.

Existe uma grande variação na quantidade e forma de dados que podem estar disponíveis para uma meta-análise. Consequentemente um número diferente de abordagens que conduzem a meta-análise vem sendo desenvolvidas, dando a impressão que a metodologia é um conjunto de diferentes técnicas (WHITEHEAD, 2002).

Tendo isso em conta, o que levou ao desenvolvimento desta pesquisa, foi que os softwares de testes diagnósticos existentes no mercado, não possuem todos os métodos analíticos disponíveis, somado ao fato de serem pagos e de difícil usabilidade, pois muitas vezes exigem do pesquisador um maior conhecimento em computação, ao ter que digitar linhas de comando no software. Assim, o pesquisador da área da saúde é obrigado a usar dois ou mais softwares para realização de um único trabalho, ocasionando em uma perda de tempo e tornando a análise mais demorada e com um grau de complexidade maior.

Pode-se considerar um exemplo deste fato a possibilidade de configuração do intervalo de confiança dos softwares. No Meta-Disc é possível configurar os intervalos de 90%, 95% e 99%, assim como no RevMan. Já em questão de gráficos e análises tabulares o Meta-Disc tem melhor desempenho e suporte, porém, para a análise de vieses de publicação se utiliza o Stata.

Visando a resolução destes problemas é proposta a implementação de um protótipo do módulo likelihood ratio de efeito randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho de conclusão de curso envolve três áreas do conhecimento que são: medicina, estatística e computação. O foco principal do trabalho é o desenvolvimento do módulo *likelihood ratio* de efeito randômico, que é de grande auxílio para o profissional da saúde na utilização de cálculos estatísticos para realização de um teste diagnóstico. Este módulo será desenvolvido utilizando a estrutura em *serverless*, ou seja, uma função como serviço, para realização dos cálculos estatísticos.

Logo no primeiro capítulo são apresentados os objetivos gerais e específicos e também é feita a justificativa do trabalho contextualizando sua importância no cenário atual.

No capítulo dois é apresentado conceitos referentes a área da medicina baseada em evidências, revisão sistemática e meta-análise. Também é abordado neste capítulo o conceito de heterogeneidade entre os estudos selecionados.

No capítulo três é abordado o tema de testes diagnósticos e razão de verossimilhança, que é o início dos cálculos estatísticos e de como analisar resultados de testes diagnósticos.

Já no capítulo quatro é apresentado conceitos de estatística agrupada para o desenvolvimento do módulo *Likelihood Ratio* de efeito randômico e inclusive os cálculos estatísticos necessários para tal.

No capítulo cinco são trabalhados conceitos de arquitetura de software e *serverless* que será a base onde o módulo irá executar seus cálculos e retornar à aplicação.

Por fim, nos capítulos seguintes são abordados a metodologia utilizada para o desenvolvimento desta pesquisa, o cronograma e recursos necessários para sua execução bem como trabalhos correlacionados ao tema.

2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Define-se Medicina Baseada em Evidências (MBE) como o emprego consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível na tomada de decisões sobre os cuidados de saúde de um paciente. A MBE requer a integração da melhor evidência com a competência clínica e os valores e as circunstâncias do paciente (STRAUS et al., 2005 apud GUIMARÃES, 2009).

Atualmente encontrar pesquisas sobre diversos assuntos está cada vez mais fácil, devido ao fato de termos cada vez mais acesso aos meios de comunicação. E na área da saúde isso não é diferente, mais especificamente na área da medicina baseada em evidências. Por isso, saber qual é a melhor evidência sobre diversos estudos de uma mesma questão é uma de suas tarefas (RODRIGUES, 2010).

Segundo Melnyk e Fineout-Overholt (2011, tradução nossa), já é largamente reconhecido no mundo que a medicina baseada em evidências é a chave para entregar uma alta qualidade de cuidados com a saúde garantindo assim melhores resultados para os pacientes. Resultados de inúmeros estudos indicaram que uma abordagem baseada em evidências resulta em melhores resultados para saúde, segurança e custo, incluindo uma diminuição na morbidade e mortalidade dos pacientes, quando comparado com a abordagem clínica tradicional, que está mergulhado na tradição ou então baseado em políticas desatualizadas. Então quando os profissionais da saúde sabem como encontrar, avaliar criticamente e usar as melhores evidências na prática clínica, melhores resultados podem ser alcançados.

Analisando a MBE, pode-se concluir que o que a define é o uso de números, vindos de pesquisas sobre populações para poder informar decisões a respeito de indivíduos. Então um aspecto muito importante da MBE é a matemática pois ela menciona muitos números e proporções para poder estimar o risco de benefício e de dano vindos de pesquisas de alta qualidade. Portanto, seguir uma abordagem baseada em evidências levará o clínico ou o pesquisador a fazer uma série de perguntas sobre evidências científicas e também a buscar respostas de modo sistemático e com isso modificar sua prática (GREENHALGH, 2015).

Sackett (1995) definiu o processo da MBE em cinco etapas essenciais:

- a) converter as informações necessárias em questões que possam ser respondidas;
- b) rastrear, com máxima eficiência, a melhor evidência para responder essas questões, que podem vir do diagnóstico laboratorial, exame clínicos, publicados na literatura ou outras fontes;
- c) avaliar criticamente a performance da evidência para sua validade (proximidade com a verdade) e sua utilidade (aplicabilidade clínica);
- d) aplicar os resultados desta avaliação na prática clínica;
- e) avaliar desempenho e performance.

Alguns erros comuns podem ser observados naqueles indivíduos que não fazem o uso da MBE, por exemplo conduzir a prática clínica baseado em resultados publicados recentemente na literatura, acreditando que quanto mais recente a publicação, mais confiável é o resultado. Ou então quando um profissional busca na literatura uma resposta para uma pergunta e por exemplo existem 6 ensaios clínicos randomizados que tentam responder essa pergunta, e quatro deles mostraram que o uso de um determinado medicamento não teve benefício algum, por isso o profissional poderia tomar uma decisão baseada na maioria. Também existem questões de tendenciosidade como quando um pesquisador quer comprovar sua crença ou experiência clínica de que um tratamento é melhor e mais eficaz que outro, comprometendo o resultado da pesquisa (El DIB, 2014).

2.1 REVISÃO SISTEMÁTICA

Os profissionais de saúde, consumidores, pesquisadores e formuladores de políticas são inundados com quantidades incontroláveis de informação, incluindo evidências da pesquisa em saúde. É improvável que todos tenham tempo, habilidades e recursos para encontrar, avaliar e interpretar esta evidência e incorporá-la nas decisões de saúde. Revisões Sistemáticas respondem a este desafio, identificando, avaliando e sintetizando evidências baseadas em pesquisas e apresentá-lo em um formato acessível (MULROW, 1994 apud HIGGINS, 2008, tradução nossa).

A conferência de Potsdam realizada na Alemanha em 1994, definiu que a aplicação de estratégias científicas que limitam a direção na reunião sistemática de

estudos, a avaliação e assim como a síntese de todos os estudos relevantes de um determinado tópico como sendo revisão sistemática. O que por sua vez trata-se de uma revisão de estudos com uma abordagem sistemática, com metodologia claramente definida, tem por objetivo minimizar os erros nas suas conclusões. Na revisão sistemática deve-se ser explicado numa sessão de metodologia quais estratégias de identificação de estudos foram utilizadas, quais critérios de inclusão e exclusão assim como as variáveis que foram consideradas (MEDRONHO, 2004).

O propósito de uma revisão sistemática é avaliar e interpretar todas as evidências de pesquisa relevantes disponíveis para uma questão particular. E existem duas grandes vantagens das revisões sistemáticas. Em primeiro lugar, combinando dados de estudos eles melhoram a capacidade de estudar consistência de resultados (isto é, eles dão maior poder de síntese). Isto é porque muitos estudos individuais são muito pequenos para detectar efeitos importantes (isto é, eles têm poder insuficiente). Combinando todos os estudos que tentaram responder à mesma questão, consideravelmente melhora o poder estatístico (GLASZIOU, 2001, tradução nossa).

Uma revisão sistemática geralmente requer um esforço consideravelmente maior do que revisão tradicional. O processo é semelhante à pesquisa científica primária e envolve a coleta cuidadosa e sistemática, medição e síntese de dados (os "dados", neste caso, são documentos de pesquisa). O termo "revisão sistemática" é usado para indicar este cuidadoso processo de revisão e é preferível a "meta-análise", que é geralmente usado como sinônimo, mas que tem um significado mais específico em relação à combinação e resumo quantitativo dos resultados de vários estudos. Uma revisão sistemática envolve vários passos discretos:

- a) formulação de perguntas;
- b) estudos de tendência;
- c) avaliação e seleção de estudos;
- d) resumo e síntese de estudos relevantes;
- e) determinação da aplicação dos resultados.

Antes de iniciar a revisão, é aconselhável desenvolver um protocolo delineando a pergunta a ser respondida e os métodos propostos (MULROW; OXMAN, 1997 apud GLASZIOU, 2001, tradução nossa).

2.2 META-ANÁLISE

A meta-análise foi definida como a análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos relevantes ao um mesmo objeto de pesquisa. Os estudos são o primeiro passo para a análise onde se buscam padrões e também discordâncias entre os mesmos. Portanto para a meta-análise a identificação e a explicação de inconsistências entre os resultados destes estudos são tão importantes quanto a integração numérica dos resultados dos estudos (MEDRONHO, 2004).

Um dos principais pesquisadores de meta análise da história é o estatístico Karl Pearson. Que fez uma correlação entre 5 estudos para avaliar o efeito preventivo de inoculação de febre entérica. E o resultado dessa correlação se tornou uma das principais bases da meta análise, pois, muitos estudos são pequenos demais para ser uma fonte confiável fazendo com que o tamanho do erro seja grande e o poder do estudo seja baixo (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Existem algumas etapas que devem ser seguidas ao realizar uma meta-análise. A estrutura para realização da meta-análise, em linhas gerais, devem ser as mesmas para qualquer pesquisa, que são descritos a seguir:

- a) elaboração de um protocolo: seria o primeiro passo, junto com a definição de um problema, que normalmente corresponde a formulação de uma pergunta para certo tópico. E em seguida o protocolo deve descrever os passos para responder essa pergunta;
- b) identificação de estudos: deve-se identificar os estudos mais relevantes, especificar critérios de inclusão/exclusão. Esta etapa é uma tarefa crucial, deve-se buscar em distintas fontes para não ocorrer distorções na meta-análise;
- c) seleção de estudos: os estudos identificados na busca, devem ser avaliados para ver se preenchem os critérios definidos na meta-análise;
- d) extração de dados: existem algumas dificuldades na extração da informação dos estudos selecionados, por isso deve-se seguir uma espécie de formulário para a transcrição das informações, e este deve sempre identificar o título, local, data de publicação e autores dos

estudos. Como também, onde o estudo foi feito, resultados obtidos e problemas identificados (MEDRONHO, 2009).

Após serem definidos os estudos que serão incluídos na meta-análise, pode ser o caso de se observar a presença de algum tipo de heterogeneidade, que deve ser levada em conta, pois caso contrário, isso pode gerar uma falsa evidência na resposta do problema em questão (HIGGINS; GREEN, 2008, tradução nossa; MACASKILL et al., 2010).

3 TESTES DIAGNÓSTICOS

Uma das principais partes do trabalho do médico é realizar o diagnóstico correto de doenças. Para isso ele pode contar com diversos tipos de exames, como também utilizar seu conhecimento para analisar o paciente, que este por sua vez, utiliza um raciocínio probabilístico, por exemplo, para saber qual a probabilidade de um paciente com cefaleia, febre e rigidez na nuca ser diagnosticado com meningite? É importante salientar que o paciente pode ter ou não a doença e o médico utiliza os testes diagnósticos para diminuir ou eliminar as suas incertezas (MEDRONHO, 2009).

Além disso o diagnóstico precoce e correto interfere de uma maneira decisiva no processo de cura do paciente, isso principalmente em doenças graves, pois irá indicar qual a conduta mais adequada e conseqüentemente maior é a chance da cura e também menores são os custos financeiros e sociais (NUNES, 2009).

Quando se trata de testes diagnósticos, alguns cenários podem ocorrer entre o diagnóstico em si e a real presença da doença. Por isso os profissionais da saúde utilizam a probabilidade para ajudar na interpretação dos testes diagnósticos. Ao realizar um teste diagnóstico podem ocorrer quatro possibilidades de resultado (MEDRONHO, 2009):

- a) verdadeiro-positivo: presença da doença e resultado do teste positivo;
- b) verdadeiro-negativo: ausência da doença e resultado negativo;
- c) falso-positivo: ausência da doença e o resultado do teste positivo;
- d) falso-negativo: presença da doença e resultado negativo.

Na tabela 1, pode-se verificar como são essas relações entre os resultados de um teste diagnóstico e a real presença da doença.

Tabela 1. Possíveis resultados de um Teste Diagnóstico e a ocorrência da doença.

		Doença		Total
		Presente	Ausente	
Teste	Positivo	a Verdadeiro-positivo	b Falso-positivo	a + b = P
	Negativo	c Falso-negativo	d Verdadeiro-negativo	c + d = N
	Total	a + c = D	b + d = ND	T = P + N

Fonte: Adaptado de Medronho (2009).

Na relação entre o resultado de um teste diagnóstico e a ocorrência da doença, existem dois conceitos que possuem um importante papel (OLIVEIRA FILHO, 2015):

- a) sensibilidade (S): definida como a proporção de indivíduos que tem um teste positivo e que possuem a doença, a fórmula (1) mostra como pode ser calculada:

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

- b) especificidade (E): é a proporção de indivíduos sem a doença e que possuem um teste negativo, podendo ser calculada pela fórmula (2):

$$E = \frac{d}{ND} \quad (2)$$

Um teste que tenha uma sensibilidade alta, ou seja, sensível, raramente deixará passar pessoas que tenham a doença. Testes muito sensíveis são utilizados para descartar a existência da doença, pois tem pouca probabilidade de produzir resultados falso-negativos. Já um teste de especificidade alta dificilmente classificará de forma errada indivíduos como portadores da doença quando na verdade eles não são. Testes com especificidade alta são muito usados para confirmar a existência da doença (FLETCHER; FLETCHER; FLETCHER, 2014).

3.1 RAZÃO DE VEROSSIMILHANÇA

Uma forma alternativa de descrever o desempenho de um teste diagnóstico é utilizando as Razões de Verossimilhança (RV). As RV podem ser usadas para calcular a probabilidade de um indivíduo que realizou um teste (positivo ou negativo), ter ou não ter a doença.

Quando comparada a razão de verossimilhança com sensibilidade e especificidade, a principal vantagem é que ela possibilita ir além de uma classificação simplória e rudimentar de um resultado de teste sendo normal ou anormal. Pois é possível resumir informações de um resultado em diferentes níveis, assim a informação apresentada pelo grau de anormalidade não é descartada (FLETCHER, FLETCHER, FLETCHER, 2014).

Razões de verossimilhança são, clinicamente, mais úteis do que sensibilidade e especificidade. Elas fornecem um resumo de quantas vezes mais (ou menos) prováveis pacientes com a doença têm esse resultado específico do que pacientes sem a doença, e também podem ser usados para calcular a probabilidade de doença para pacientes individuais. Por essas razões, as razões de verossimilhança estão se tornando cada vez mais populares para relatar a utilidade dos testes diagnósticos. Quando os resultados dos testes são relatados como positivos ou negativos, dois tipos de razão de verossimilhança podem ser descritos, a razão de probabilidade para um teste positivo (RV+) e a razão de verossimilhança para um teste negativo (RV-) (AKOBENG, 2007, tradução nossa).

3.1.1 Razão de verossimilhança para teste positivo

A razão de verossimilhança para teste positivo (RV+) é definida como sendo a razão entre a sensibilidade (proporção de verdadeiros-positivos) e o complemento da especificidade (1 - especificidade), que representa a proporção dos falsos-positivos. Expressando quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em indivíduos doentes em comparação com não doentes (MEDRONHO, 2009). A fórmula (3) para o cálculo da RV+ consiste em:

$$RV+ = \frac{S}{1-E} \quad (3)$$

A interpretação de uma razão de verossimilhança positiva (RV+) maior que 1 significa que um teste positivo é mais provável de ocorrer em pessoas com a doença do que em pessoas sem a doença. RV+ inferior a 1 significa que um teste positivo é menos provável de ocorrer em pessoas com a doença em comparação com pessoas sem a doença. De modo geral, para pacientes com resultado positivo, RV+ de mais de 10 aumentam significativamente a probabilidade de doença (regra para doença), enquanto RV+ muito baixos (abaixo de 0,1) praticamente descartam a chance de uma pessoa ter a doença (AKOBENG, 2007, tradução nossa).

3.1.2 Razão de verossimilhança para teste negativo

A razão de verossimilhança para teste negativo (RV-) é a razão entre o complemento da sensibilidade (1 – sensibilidade), que representa a proporção de falsos-negativos e a especificidade (proporção de verdadeiros positivos). Indicando quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em indivíduos doentes quando comparado com não-doentes (MEDRONHO, 2009).

Observando a fórmula (4) abaixo, podemos ver que quanto maior for a sensibilidade (S), menor será o denominador e por consequência, menor será a RV-:

$$RV- = \frac{1-S}{E} \quad (4)$$

Para o resultado de uma RV- maior que 1 significa que um teste negativo é mais provável de ocorrer em pessoas com a doença do que em pessoas sem a doença. RV- inferior a 1 significa que um teste negativo é menos provável de ocorrer em pessoas com a doença em comparação com pessoas sem a doença. De um modo geral, para pacientes que têm um teste negativo, RV- de mais de 10 aumenta significativamente a probabilidade de doença, enquanto um muito baixo RV- (abaixo

de 0,1) praticamente descarta a chance de uma pessoa ter a doença (AKOBENG, 2007, tradução nossa).

3.1.3 Erro padrão da Razão de Verossimilhança para índices individuais

Em uma meta-análise existe uma controvérsia sobre a escolha de modelo de efeito para fornecer uma estimativa geral da diferença de tratamento, devido ao fato que os dados consistem em estimativas experimentais da diferença de tratamento juntamente com seus erros padrões. Portanto o erro padrão é baseado na variação da amostragem dentro do teste (WHITEHEAD, 2002, tradução nossa). E as fórmulas 5 e 6 para calcular o erro padrão da RV positiva e negativa são:

$$SE(\ln RV +) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} - \frac{1}{D} - \frac{1}{ND}} \quad (5)$$

$$SE(\ln RV -) = \sqrt{\frac{1}{c} + \frac{1}{d} - \frac{1}{D} - \frac{1}{ND}} \quad (6)$$

O erro padrão também é usado para calcular intervalos de confiança.

3.1.4 Intervalo de confiança para a Razão de Verossimilhança

O intervalo de confiança (IC) é definido como uma medida de quão precisa é uma estimativa, além disso, tem por objetivo fornecer informações sobre as investigações clínicas, principalmente quando temos comparações entre dados de diferentes populações. Dentre estes podemos destacar que o IC é importante para informar a eficiência do diagnóstico de um teste, assim como para estimativas pontuais e também para descrever a sensibilidade e a especificidade dos testes (SIMEL; SAMSA; MATCHAR, 1991, tradução nossa).

O intervalo de confiança positivo e negativo pode ser calculado em uma fórmula geral em função da razão de verossimilhança, do erro padrão, e do valor Z que corresponde aos limites de confiança de 95%. A estatística de teste Z pode ser

calculada por meio do inverso da distribuição normal padronizada. O intervalo de confiança (IC) superior e inferior são definidos pelas fórmulas 7 e 8:

$$IC_{RV+} = (RV+) \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV +)) \quad (7)$$

$$IC_{RV-} = (RV-) \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV -)) \quad (8)$$

4 ESTATÍSTICA AGRUPADA

Meta-análise é um processo de dois estágios. No primeiro estágio, uma estatística resumida é calculada para cada estudo. Na avaliação de testes de diagnóstico, cada estudo é resumido por um par de estatísticas que medem a precisão do teste. O par é geralmente sensibilidade e especificidade ou razões de verossimilhança positivas e negativas. Na segunda etapa, os índices gerais de precisão dos testes são calculados como a média ponderada dessas estatísticas de resumo. A meta-análise só deve ser realizada quando os estudos recrutaram pacientes clinicamente semelhantes e utilizaram testes experimentais e de referência comparáveis. Quando há uma heterogeneidade considerável nos resultados do estudo, o revisor deve investigar as razões para essas diferenças, em vez de relatar uma estimativa combinada (DEEKS, 2001, tradução nossa).

4.1 HETEROGENEIDADE

A heterogeneidade entre os estudos inclui todas as diferenças entre estudos individuais relacionados, entre outros fatores, ao desenho do estudo, populações incluídas, estratégias de tratamento e resultados.

Mesmo quando os critérios de seleção mais rígidos para a inclusão no estudo são utilizados, é impossível evitar algum tipo de heterogeneidade entre estudos realizados sob diferentes condições. De fato, mesmo na situação hipotética de um único estudo sendo executado várias vezes sob exatamente as mesmas condições, o resultado, devido a eventos distintos, não será exatamente o mesmo para cada avaliação (MELSEN et al., 2014, tradução nossa).

A exploração da heterogeneidade é uma questão crítica para compreender os possíveis fatores que influenciam as estimativas de precisão e também avaliar a adequação do agrupamento estatístico das estimativas de precisão de vários estudos (ZAMORA et al., 2006, tradução nossa).

Existem alguns testes estatísticos que podem ser utilizados para identificar e avaliar a heterogeneidade. Entre eles está o teste Q de Cochran, que avalia se as diferenças encontradas entre as estatísticas geradas a partir de cada estudo

ocorreram ao acaso ou, se de fato, caracterizam a presença de heterogeneidade (MADEIRA, 2015).

4.2 TESTE Q DE COCHRAN

O teste Q de Cochran é um teste para verificar se k tratamentos têm efeitos idênticos, onde k é o número de estudos incluídos numa meta-análise. Baseado no cálculo da estatística Q que por sua vez calcula uma estimativa da variação total entre as medidas de efeito (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Sendo Q o peso (w) são calculados pelas fórmulas 9 e 10:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\ln \theta_i - \ln \theta_T)^2 \quad (9)$$

$$w_i = \frac{1}{SE(\ln \theta_i)^2} \quad (10)$$

O erro padrão no logaritmo de razão de verossimilhança de DerSimonian Laird com erro padrão é dado pela fórmula 11:

$$SE(\ln \theta_T^{DL}) = \frac{1}{\sqrt{\sum w_i^{DL}}} \quad (11)$$

4.3 ÍNDICE I² DE HIGGINS

Dividindo a subtração entre o resultado do teste Q de Cochran menos seus graus de liberdade (k - 1) pelo próprio valor de Q e multiplicando por 100 teremos o índice I², que por sua vez ele mede o grau de heterogeneidade (DANS et al., 2008). Que pode ser calculado pela fórmula 12:

$$I^2 = \frac{Q - (k-1)}{Q} \times 100 \quad (12)$$

4.4 MODELO DE EFEITO RANDÔMICO

Sensibilidades, especificidades e razões de verossimilhança só devem ser agrupadas na ausência de variabilidade do limiar de diagnóstico. Sensibilidade e especificidade são agrupadas pelas formulas 13 e 14 (variáveis em tabela 1):

$$S_T = \frac{\sum a_i}{\sum D_i} \quad (13)$$

$$E_T = \frac{\sum d_i}{\sum ND_i} \quad (14)$$

Segundo Deeks (2001), razões de verossimilhança podem ser agrupadas pelo método de Mantel-Haenszel (modelo de efeito fixo) ou pelo método DerSimonian Laird (modelo de efeito randômico) para incorporar a variação entre os estudos. Ambos os métodos calculam uma média ponderada, mas a diferença está nos pesos usados e no “tamanho do efeito” a ser medido. Com o método de DerSimonian Laird, os registros de RV agrupados são calculados, como pode-se observar na fórmula 15:

$$\ln \theta_{DL} = \frac{\sum w_i^{DL} \ln \theta_i}{\sum w_i^{DL}} \quad (15)$$

Cada estudo terá um peso (w) e este peso, segundo DerSimonian Laird, pode ser calculados pela fórmula 16, onde leva em consideração a variância dentro do estudo e entre os estudos.

$$w_i^{DL} = \frac{1}{SE (\ln \theta_i)^2 + r^2} \quad (16)$$

Onde θ_i é a razão de verossimilhança e τ^2 é uma estimativa da variância entre estudos, que pode ser calculada pela fórmula 17:

$$\tau^2 = \frac{Q - (k - 1)}{\sum w_i - \left(\frac{\sum w_i^2}{\sum w_i} \right)}, \text{ para } Q > (k - 1) \quad (17)$$

0, para $Q \leq (k - 1)$

5 SERVERLESS

O ritmo acelerado da inovação nos datacenters e as plataformas de software influenciam diretamente como construímos, implantamos e gerenciamos aplicativos on-line e serviços. No princípio da computação, cada aplicativo era executado em sua própria máquina física. Porém os altos custos de comprar e manter um grande número de máquinas, e o fato de que cada um deles eram frequentemente subutilizados levou a um grande salto: a virtualização (HENDRICKSON, 2016, tradução nossa).

Pode-se dizer que a virtualização é como se fosse uma máquina virtual, contendo uma cópia isolada de um sistema físico, onde, a mesma está protegida. E essa característica pode trazer muitos benefícios, como a redução de custos de servidores e a melhora na capacidade de gerenciamento (LAUREANO, 2006).

Porém a virtualização baseada em hardware não é a solução para tudo e tecnologias mais leves surgiram para abordar questões fundamentais. Uma solução é um empacotamento de servidores em processos estilo Unix. Ferramentas como o Docker, permitem que os desenvolvedores acelerar rapidamente novos serviços sem o lento provisionamento e sobrecargas de tempo de execução de máquinas virtuais (HENDRICKSON et al., 2016, tradução nossa).

Servidores há muito tempo são usados para apoiar aplicativos on-line, mas plataformas de computação em nuvem prenunciam o fim do servidor de backend tradicional. Servidores são notoriamente difíceis para configurar e gerenciar e o tempo de inicialização limita severamente a capacidade de um aplicativo rapidamente escalar para cima e para baixo.

Como resultado, um novo modelo, chamado de computação sem servidor, ou *serverless*, está prestes a transformar a construção da moderna aplicativos escalonáveis. Em vez de pensar em aplicativos como coleções de servidores, os desenvolvedores definem aplicativos com um conjunto de funções com acesso a um banco de dados (HENDRICKSON et al., 2016, tradução nossa).

Uma boa arquitetura de software pode ajudar a escalar uma aplicação web ou mobile, e uma arquitetura deficiente pode causar problemas sérios que exigem uma reescrita dispendiosa de tempo e dinheiro. Compreender a implicação da escolha

em relação à arquitetura e poder planejar com antecedência é fundamental para criar sistemas de software eficazes, de alto desempenho e, finalmente, bem-sucedidos (SBARSKI, 2017, tradução nossa).

Serverless é um conceito relativamente novo, às vezes mencionado como FaaS: *function as a service*. A ideia principal por trás do FaaS é executar código sem provisionar ou manter servidores. O único requisito é fazer o upload do código em si. Com isso, também vem a escalabilidade automática. O modelo de precificação, onde se paga apenas pelo tempo de execução do código, é muito atraente, o que pode resultar em uma economia de dinheiro dramática em comparação com a mesma solução baseada em PaaS (ZAYMUS, 2017, tradução nossa).

5.1 ARQUITETURA TRADICIONAL E ARQUITETURA COM SERVERLESS

Analisando a arquitetura tradicional, vamos pensar em um sistema orientado ao cliente composta de três camadas com lógica do lado do servidor. Um bom exemplo é um típico aplicativo de e-commerce, neste caso utilizaremos uma petshop online.

Tradicionalmente, a arquitetura será parecida com o da figura 1. Digamos que ele seja implementado em Java ou Javascript no lado do servidor, com um componente HTML + Javascript como o cliente (ROBERTS, 2018, tradução nossa).

Figura 1 – Arquitetura tradicional.



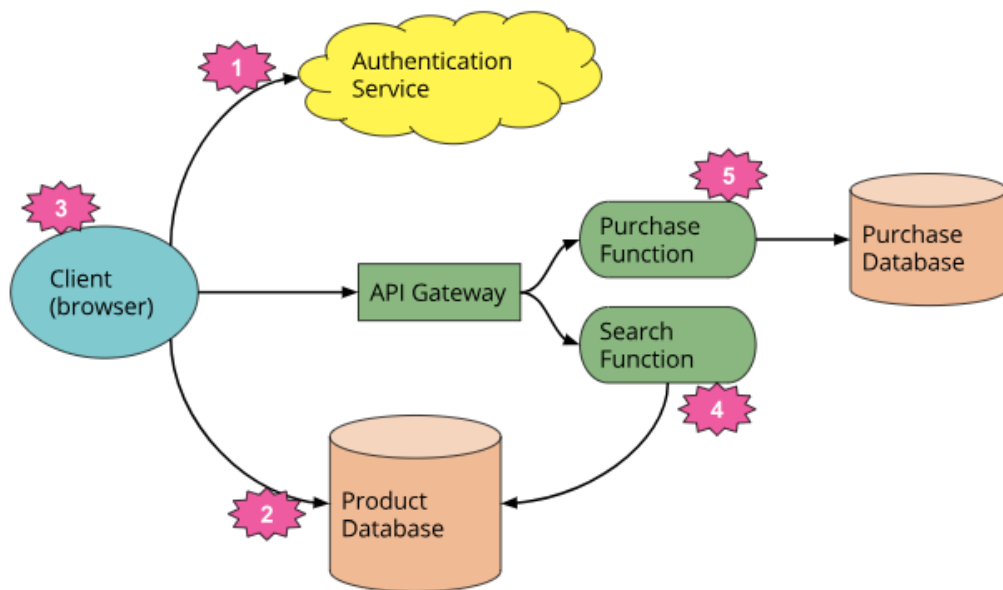
Fonte: Roberts (2018).

Nessa arquitetura cliente/servidor, um processo do cliente faz solicitações ao processo do servidor e este atende suas solicitações. O servidor pode atender a vários clientes simultaneamente. Em consequência o servidor faz operações em um banco de dados, que pode estar localizado na mesma máquina que ele, ou não (BOCHENSKI, 1995).

Com essa arquitetura, o cliente pode ser relativamente “pouco inteligente”, pois grande parte da lógica do sistema - autenticação, navegação de página, pesquisa, transações – é implementada pelo aplicativo do servidor.

Já uma arquitetura sem servidor, pode parecer mais com a figura 2:

Figura 2 – Arquitetura Serverless.



Fonte: ROBERTS (2018).

Quando comparamos a arquitetura tradicional (figura 1) com a arquitetura utilizando *serverless* (figura 2), podemos perceber que a arquitetura em *serverless* acrescenta alguns pontos, que serão descritos abaixo:

- a) Eliminada a lógica de autenticação no aplicativo original e a substituímos por um serviço BaaS (*Backend as a Service*) de terceiros (por exemplo, Auth0);
- b) Outro exemplo de BaaS, permitimos ao cliente acesso direto ao nosso banco de dados (para listagens de produtos), que é totalmente hospedado por terceiros (por exemplo, Google Firebase). Provavelmente, temos um perfil de segurança diferente para o cliente acessando o banco de dados dessa maneira do que para os recursos do servidor que acessam o banco de dados.

- c) Esses dois pontos anteriores implicam em um terceiro ponto: alguma lógica que estava no servidor agora está no cliente - por exemplo, acompanhar a sessão de usuário, entender a estrutura UX do aplicativo, fazer leituras no banco de dados e traduzindo tudo isso em uma *view* utilizável, etc.
- d) Podemos querer manter algumas funcionalidades relacionadas ao UX no servidor, se, por exemplo, se ele requer acesso a uma significativa quantidade de dados. Em nossa petstore, um exemplo é "Search". Em vez de ter um servidor sempre em execução, como existia na arquitetura tradicional, podemos implementar uma função FaaS que responde a solicitações HTTP por meio de um gateway de API (descrito mais adiante). Tanto o cliente quanto a função de "Search" do servidor leem o mesmo banco de dados para os dados do produto.
- e) Por último podemos substituir a funcionalidade de compra, "Purchase", por outra função FaaS separada, optando por mantê-la no lado do servidor por motivos de segurança, em vez de reimplementá-la no cliente. Ele também é liderado por um gateway de API. Quebrar diferentes requisitos lógicos do negócio em componentes separados é uma abordagem muito comum ao usar o FaaS.

Este exemplo mostra outro ponto muito importante sobre as arquiteturas *serverless*. Na versão tradicional, todo o fluxo, controle e segurança era gerenciado pelo aplicativo do servidor central. Na versão *serverless*, não há um árbitro central para essas preocupações. Em vez disso, vemos cada componente desempenhando um papel mais arquitetonicamente consciente - uma ideia também comum em uma abordagem de micros serviços (ROBERTS, 2018, tradução nossa).

5.2 VISÃO GERAL DAS EMPRESAS QUE OFERECEM ESTE SERVIÇO

Serverless se trata de construir aplicativos baseados em eventos, utilizando funções, sem se preocupar com os servidores tradicionais. Quando analisamos as principais empresas do mercado, a que mais se destaca é a AWS Lambda.

A AWS foi a primeira empresa a entrar nesse mercado, em 2014 e desde então o Lambda continua sendo sinônimo do conceito de *serverless*. Foi até 2016, quando o Google introduziu o Cloud Functions - e pouco tempo depois, a Microsoft lançou o Azure Functions (MYTTON, 2017, tradução nossa).

Serverless é um dos tópicos mais importantes da computação em nuvem, e não significa realmente que nenhum servidor esteja envolvido, apenas significa que os desenvolvedores não precisam se preocupar com servidores ou qualquer outro problema de infraestrutura ou detalhes operacionais. Em vez disso, a computação com *serverless* permite que os desenvolvedores se concentrem no código que criam para expor diferentes funções (PARENZAN, 2017).

Agora iremos destacar os principais pontos das empresas citadas acima, começando com AWS Lambda. O Lambda suporta uma variedade de ambientes de tempo de execução, incluindo NodeJS, Python, Java e C #, e possui alguns recursos avançados, como encadeamento de pedidos e processamento de borda.

Já o Cloud Functions estagnou um pouco entre o lançamento do Alpha em fevereiro de 2016 e o lançamento Beta em março de 2017. O serviço ainda suporta apenas um único ambiente de tempo de execução usando o NodeJS. E por último o Azure Functions, que foi lançado com vários tempos de execução suportados, incluindo JavaScript, C #, Python e PHP. A abordagem do Azure é fornecer um IDE funcional em seu portal para ajudá-lo a prototipar e implantar funções (MYTTON, 2017, tradução nossa).

6 TRABALHOS CORRELATOS

O presente capítulo tem como objetivo apresentar e abordar alguns trabalhos e pesquisas relacionadas ao tema deste trabalho.

6.1 META-DISC: A SOFTWARE FOR META-ANALYSIS OF TEST ACCURACY

DATA

Este artigo foi publicado em 2006 no *Medical Research Methodology* (BMC) pelos autores Javier Zamora, Victor Abaira, Alfonso Muriel, Khalid Khan e Arri Coomarasamy. Neste trabalho os autores apresentam e utilizam o software Meta-DiSc, para realização de meta-análise de diagnóstico.

O software permite a realização de diversos tipos de cálculos estatísticos como a exploração da heterogeneidade com uma variedade de estatísticas, incluindo testes de correlação de qui-quadrado, I-quadrado e Spearman, implementa técnicas de meta-regressão para explorar as relações entre as características do estudo e as estimativas de precisão, realiza agrupamento estatístico de sensibilidades, especificidades, razões de verossimilhança e odds ratios diagnósticos, usando modelos de efeitos fixos e aleatórios, tanto gerais como em subgrupos; e produz números de alta qualidade, incluindo gráficos de floresta e curvas características de operação do receptor resumo que podem ser exportadas para uso em manuscritos para publicação.

O foco do artigo é a usabilidade do software e na análise estatística para a meta-análise no qual são apresentados conceitos e cálculos e mostrado como utilizar o Meta-DiSc. Ao final é constatado que o software deve estar em constante evolução pois novos métodos estão surgindo na área de meta-análise.

6.2 DESENVOLVIMENTO DE UM PROTÓTIPO DO MÓDULO

SENSIBILITY/SPECIFICITY NA SHELL META-ANALYSES DIAGNOSTIC

PEARSON

Esta monografia foi escrita por José Silvestre Correia na Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) em 2016. Nele são abordados conceitos de

revisão sistemática, meta análise e estatística agrupada, bem como, utilizado o Java para o desenvolvimento de um protótipo do módulo *Sensibility/Specificity*, que foi implementado na *Shell Meta-Analyse Diagnostic Pearson*, que tem por objetivo fornecer dados estatísticos sobre a capacidade de um teste resultar positivo na presença da doença (sensibilidade) e resultar negativo na ausência da doença (especificidade).

Além do desenvolvimento do referido modulo também foi disponibilizado uma interface web para utilização na Shell. Os testes foram realizados através do Meta-DiSc, que é um software muito conhecido pelos pesquisadores, para a validação dos resultados.

6.3 DESENVOLVENDO SERVIÇOS WEB COM ARQUITETURA SEM SERVIDOR

Com esta tese o autor Trung Hieu Tran conquistou a graduação na *Lappeenranta University of Technology* no ano de 2017. Nela são abordados conceitos referentes a serverless e arquitetura web. É proposto a implementação de um protótipo de aplicativo de um serviço web utilizando o conceito de arquitetura sem servidor.

Sua implementação utiliza o serviço Lambda da AWS e explica em detalhes o processo de adoção e implementação dessa nova arquitetura. Além disso, a tese avalia o desempenho do aplicativo de protótipo, no qual cinco cenários de teste são configurados para examinar os comportamentos do aplicativo em várias condições de carga.

6.4 DECOMPOSIÇÃO DE APLICAÇÃO WEB MONOLÍTICA EM MICROSERVICES

Esta tese foi escrita por Mikulas Zaymus na *School of Technology, Communication and Transport* em 2017. E ela tem como principal objetivo explorar quais melhorias e desvantagens vêm com a decomposição de uma aplicação monolítica para micros serviços. Sendo observado que os aplicativos tradicionais renderizados pelo servidor construídos no padrão MVC estão em declínio. Estruturas JavaScript modernas como Angular e React estão se tornando cada vez mais populares. Sistemas de bancos de dados relacionais antigos estão sendo substituídos por bancos de dados NoSQL orientados a documentos. Essas tecnologias trazem novos ventos e desafios para o mundo das aplicações web. Entre esses desafios, há a necessidade de escalabilidade, agilidade e entrega mais rápida a um preço acessível. A computação em nuvem supera muitos desses obstáculos.

No geral a tese se constitui em quatro partes. A primeira parte apresenta a computação em nuvem como uma forma inovadora de provisionamento de recursos de hardware e também descreve quatro serviços principais fornecidos por fornecedores de nuvem. A segunda parte introduz micros serviços e é seguida por uma profunda análise de prós e contras em comparação com a arquitetura monolítica. A terceira parte, como decompor o monolítico aos micros serviços, é dedicada à teoria por trás da execução da decomposição do aplicativo. Aponta abordagens que podem ser adaptadas durante este processo.

7 METODOLOGIA

Para ser realizado esse trabalho, foram necessários conhecimentos e estudos nas áreas de Computação em nuvem, Programação em Java EE e Javascript, Estatística e Medicina Baseada em evidências.

Neste trabalho é proposto o desenvolvimento do módulo de cálculo da razão de verossimilhança de efeito randômico na *Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson* que terá como objetivo auxiliar os pesquisadores na análise de testes meta-analíticos. Somando-se a isso foi utilizado o serviço *Lambda* da AWS, cujo o objetivo é fornecer a realização dos cálculos do módulo em uma estrutura sem servidor.

Após o levantamento dos dados necessários foi criada uma classe Java para servir de comunicação entre o serviço da AWS e a *Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson*. As fórmulas relacionadas ao método de DerSimonian Laird foram inicialmente interpretadas e implementadas utilizando a linguagem de programação JavaScript e posteriormente também foi fornecido uma Api em NodeJs rodando no mesmo servidor dos gráficos.

Para validação dos cálculos do módulo, testes foram realizados no software Meta-Disc versão 1.4, e no software Microsoft Excel.

7.1 IMPLEMENTAÇÃO NA SHELL META-ANALYSIS DIAGNOSTIC PEARSON

Na parte computacional foi adicionado na Shell uma opção no menu já existente para ser feita a realização dos cálculos do efeito randômico de DerSimonian Laird (figura 3).

Figura 3 – Interface da Shell Meta-analysis Diagnostic Pearson.

Precisão: Arredondamento: Intervalo de confiança:

Teste aplicado:

Meta-Análise Diagnóstica					
Estudos	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Excluir
<input type="text" value="Estudo 1"/>	<input type="text" value="99"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="14"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 2"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="0.5"/>	<input type="text" value="23.5"/>	<input type="text" value="20.5"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 3"/>	<input type="text" value="47"/>	<input type="text" value="25"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="73"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 4"/>	<input type="text" value="130"/>	<input type="text" value="13"/>	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="83"/>	<input type="text" value="X"/>

[Sobre](#)

Fonte: Autor.

Após submeter o formulário com os dados dos estudos foi utilizado o objeto *Estudo* já existente na Shell, no qual ele possui propriedades que contém uma lista com os valores de cada estudo individual mais os valores de precisão, arredondamento e intervalo de confiança, para posteriormente enviar esses dados ao serviço Lambda da AWS para a realização dos cálculos.

Para o envio dos dados a API foi utilizada uma classe Java que realiza uma chamada Http e através do método Post os dados dos estudos junto com os valores de configuração, o formato de envio é o Json.

7.2 PREPARAÇÃO DO AMBIENTE NO LAMBDA AWS

Após criar uma conta na AWS, foi criado uma nova função lambda, através do painel principal. Uma função lambda consiste basicamente no próprio código da função, vem daí o nome função como serviço, que após definida essa função pode-se adicionar gatilhos determinando quando essa função será executada. Na sua criação são definidas algumas configurações, como por exemplo a linguagem de programação que terá o código, neste caso foi o Javascript.

No caso do presente trabalho essa função lambda recebeu os códigos do cálculo do módulo de razão de verossimilhança de efeito randômico, que através de uma requisição Http recebe os dados dos estudos e valores de configuração, processa os cálculos e retorna os valores calculados no formato Json.

Para essa função lambda ser executada é necessário adicionar gatilhos, como no nosso caso a função espera receber uma lista de estudos com os valores dos testes diagnósticos junto com valores de precisão, arredondamento e intervalo de confiança, foi adicionado um gatinho de API Gateway, ou seja, foi configurada uma API para receber requisições do tipo POST e foi associada ela para executar nossa função lambda com o código do módulo.

7.3 INTERPRETAÇÃO DOS CÁLCULOS NO MICROSOFT EXCEL

Comumente testes diagnósticos trazem como resultado uma classificação binária (doença presente/doença ausente). Podendo assim ser exibido em uma tabela 2x2 conforme a tabela 2. Assumindo os que os indivíduos podem ser classificados como:

- a) Verdadeiros Positivos (VP);
- b) Verdadeiros Negativos (VN);
- c) Falsos Positivos (FP);
- d) Falsos Negativos (FN).

Tabela 2. Dados dos resultados de teste diagnóstico usados no módulo Razão de Verossimilhança

		Doença		
		Presente	Ausente	
Teste	Positivo	VP	FP	TP+FP
	Negativo	FN	VN	FN+VN
	Total	VP+FN	FP+VN	TP+FP+FN+VN

Fonte: Zamora et al. (2006, tradução nossa).

Os estudos e os valores dos resultados de testes diagnósticos apresentados nos cálculos são hipotéticos, servindo apenas de exemplificação para desenvolvimento e elaboração dos cálculos. A princípio, como teste de mesa, foi utilizado o software Microsoft Excel que serviu de base para toda a implementação e resolução dos cálculos matemáticos, conforme ilustra as figuras 4 e 5.

Figura 4. Implementação das equações da razão de verossimilhança no Excel.

Study	TP	FP	FN	TN	LR+	SE(Ln_LR+)	IC95%	LR-	SE(Ln_LR-)	IC95%
E1	99	1	5	14	14,279	0,97	2,149 94,896	0,05	0,44	0,022 0,122
E2	82,5	0,5	23,5	20,5	32,689	1,40	2,110 506,500	0,23	0,19	0,158 0,326
E3	47	25	5	73	3,543	0,18	2,497 5,027	0,13	0,43	0,056 0,299
E4	130	13	10	83	6,857	0,26	4,128 11,391	0,08	0,31	0,045 0,151
Σ										
Número de Estudos (k)	4									
IC	95	%								
z (alfa/2)	1,96		IC							
LR+ (pooled - MH)	6,209	4,829	7,984		Efeito Fixo					
LR- (pooled - MH)	0,114	0,084	0,156							
SE(lnLR+) - MH	0,128									
SE(lnLR-) - MH	0,159									
Q (LR+)	12,18									
I ² (LR+)	75,4	%								
Q (LR-)	18,26									
I ² (LR-)	83,6	%								
τ^2 (LR+)	0,4057				Efeito Randômico					
LR+(pooled - DL)	6,498	2,832	14,907							
τ^2 (LR-)	0,5076									
LR-(pooled - DL)	0,110	0,051	0,240							
SE (LN(LR+)) - DL	0,424									
SE (LN(LR-)) - DL	0,396									

Fonte: Autor.

Figura 5. Implementação das equações da razão de verossimilhança no Excel.

	V	W	X	Y	Z	AA	AB	AC	AD	AE	AF	AG	AH	AI	AJ	AK	AL
1				Wi (LR+)	Wi (%_LR+)	Wi*LR+	Wi (LR-)	Wi (%_LR-)	Wi*LR-								
2				0,87	4,95	12,48	12,24	11,78	0,63								
3				0,42	2,36	13,64	17,11	16,47	3,89								
4				8,67	49,05	30,71	25,31	24,36	3,27								
5				7,71	43,64	52,88	49,24	47,39	4,07								
6				17,67	100,00	109,71	103,89		11,85								
7																	
8																	
9																	
10				wi	wi²	LR+ - LR+T	(LR+ - LR+T)²	(LR+ - LR+T)²*wi(LR+)		wi	wi²	LR- - LR-T	(LR- - LR-T)²	(LR- - LR-T)²*wi(LR-)			
11				1,07	1,15	0,833	0,694	0,74		5,12	26,26	-0,795	0,632	3,24			
12				0,51	0,26	1,661	2,759	1,41		29,17	850,94	0,689	0,474	13,83			
13				31,41	986,29	-0,561	0,315	9,88		5,43	29,45	0,124	0,015	0,08			
14				14,91	222,40	0,099	0,010	0,15		10,58	112,01	-0,323	0,104	1,10			
15				47,90	1210,10			12,18		50,31	1018,66			18,26			
16																	
17				Q de Cochran (LR+)					Q de Cochran (LR-)								
18																	
19				wi (DL)	wi (DL%)	LR+	IC95%	LN(LR+)	N(LR+)*wi(DL)		wi (DL)	wi (DL%)	LR-	IC95%	LN(LR-)	LN(LR-)*wi(DL)	
20				0,75	13,40	14,279	2,149	94,896	2,659	1,985	1,42	22,32	0,05	0,022	0,122	-2,966	-4,221
21				0,42	7,60	32,689	2,110	506,500	3,487	1,477	1,85	28,95	0,23	0,158	0,326	-1,482	-2,736
22				2,29	41,03	3,543	2,497	5,027	1,265	2,891	1,45	22,67	0,13	0,056	0,299	-2,047	-2,959
23				2,12	37,97	6,857	4,128	11,391	1,925	4,073	1,66	26,05	0,08	0,045	0,151	-2,494	-4,142
24				5,57					10,426		6,37					-14,057	
25				LR+ (DL)					LR- (DL)								
26																	

Fonte: Autor.

7.4 EQUAÇÕES APLICADAS NO CÁLCULO DO MÓDULO

O primeiro passo foi o cálculo da razão de verossimilhança positivo e negativo, baseado na tabela 3, conforme as formulas:

$$RV+ = \frac{\frac{VP}{VP + FN}}{\frac{FP + VN}{FP + VN}}$$

$$RV- = \frac{\frac{FN}{VP + FN}}{\frac{VN}{FP + VN}}$$

Logo encontramos o erro padrão ($SE(\ln RV)$) do estudo, determinado por:

$$SE(\ln RV+) = \sqrt{\frac{1}{FN} + \frac{1}{VN} - \frac{1}{VP + FN} - \frac{1}{FP + VN}}$$

$$SE(\ln RV -) = \sqrt{\frac{1}{VP} + \frac{1}{FP} - \frac{1}{VP + FN} - \frac{1}{FP + VN}}$$

Baseado no valor de entrada no intervalo de confiança, entre 90%, 95% 98% e 99%, é calculado o Z, que para 95% seu valor é 1,96. A partir do valor Z são calculados os intervalos de confiança:

$$IC_{RV+} = RV_+ \times \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV +))$$

$$IC_{RV-} = RV_- \times \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV -))$$

Logo após foi calculado o peso de Mantel-Haenszel (w_i) que se refere ao valor combinado dos estudos. É calculado individualmente por estudo e ele é determinado pelas seguintes fórmulas:

$$w_i^{MH}(RV +) = \frac{FP_i \times (VP + FN)_i}{(VP + FP + FN + VN)_i}$$

$$w_i^{MH}(RV -) = \frac{VN_i \times (VP + FN)_i}{(VP + FP + FN + VN)_i}$$

Para ser aplicado em resultados globais (índices agrupados) é necessário realizar a multiplicação do peso individual de cada estudo pelo resultado da RV dos mesmos estudos:

$$w_i^{MH} RV+ = w_i^{MH} \times RV +$$

$$w_i^{MH} RV- = w_i^{MH} \times RV -$$

Para o cálculo das estatísticas agrupadas foi feito o somatório da multiplicação do peso pela RV dos estudos, dividido pelo somatório do peso:

$$RV +_{MH} = \frac{\sum w_i^{MH} RV +}{\sum w_i}$$

$$RV -_{MH} = \frac{\sum w_i^{MH} RV -}{\sum w_i}$$

Logo após é calculado o peso para o Q de Cochrane

$$w_{+Q} = \frac{1}{SE(\ln RV +)^2}$$

$$w_{-Q} = \frac{1}{SE(\ln RV -)^2}$$

E o valor do Q de Cochrane é calculado pelas seguintes fórmulas para os valores positivo e negativo:

$$Q_{RV+} = [(\ln RV +) - (\ln RV +_{MH})]^2 \times w_{+Q}$$

$$Q_{RV-} = [(\ln RV -) - (\ln RV -_{MH})]^2 \times w_{-Q}$$

O somatório dos valores de Q de Cochrane dos estudos corresponde ao valor resultante. Logo após foi calculado o I^2 , onde k representa o número de estudos:

$$I^2_{RV+} = \frac{Q_{RV+} - (k - 1)}{Q_{RV+}}$$

$$I^2_{RV-} = \frac{Q_{RV-} - (k - 1)}{Q_{RV-}}$$

Então foi calculado o tau-quadrado:

$$\tau^2_{RV-} = \frac{Q_{RV-} - (k - 1)}{c}, \text{ para } Q > (k - 1)$$

$$0, \text{ para } Q \leq (k - 1)$$

$$\tau^2_{RV+} = \frac{Q_{RV+} - (k - 1)}{c}, \text{ para } Q > (k - 1)$$

$$0, \text{ para } Q \leq (k - 1)$$

Sendo “c” o estimador entre os estudos e pode ser calculado por:

$$c = \sum wi - \frac{\sum wi^2}{\sum wi}$$

Depois encontramos o peso de DerSimonian e Laird,

$$w_{+DL} = \frac{1}{SE(\ln RV +)^2 + \tau^2_{RV+}}$$

$$w_{-DL} = \frac{1}{SE(\ln RV -)^2 + \tau^2_{RV-}}$$

Para então calcularmos a razão de verossimilhança de DerSimonian e Laird:

$$RV_{+DL} = \ln \left(\frac{\sum w_i^{+DL}}{\sum \ln RV_{+} \cdot w_i^{-DL}} \right)$$

$$RV_{-DL} = \ln \left(\frac{\sum w_i^{-DL}}{\sum \ln RV_{-} \cdot w_i^{-DL}} \right)$$

Em seguida calculamos o intervalo de confiança inferior e superior

$$IC +_{sup} = RV +_{DL} \ln \left(z * \frac{1}{\sqrt{\sum w^{DL}}} \right)$$

$$IC +_{inf} = RV +_{DL} \ln \left(-z * \frac{1}{\sqrt{\sum w^{DL}}} \right)$$

E para os valores negativos:

$$IC -_{sup} = RV -_{DL} \ln \left(z * \frac{1}{\sqrt{\sum w^{DL}}} \right)$$

$$IC -_{inf} = RV -_{DL} \ln \left(-z * \frac{1}{\sqrt{\sum w^{DL}}} \right)$$

7.5 INTERFACE

A interface da Shell foi implementada usando a ferramenta e linguagem computacional JAVA EE, JSF e *Framework PrimeFaces* 5.2. Sua parte visual consiste em um formulário onde se deve preencher com o nome dos estudos e seus respectivos valores de teste diagnóstico, além de inputs para escolher precisão, arredondamento, intervalo de confiança e o tipo de teste a ser aplicado, que no referido trabalho foi o desenvolvimento do módulo Razão de Verossimilhança de Efeito Randômico, conforme se observa na figura 6:

Figura 6. Tabela para a inserção de dados do módulo Razão de Verossimilhança de Efeito Randômico.

Precisão: Arredondamento: Intervalo de confiança:

Teste aplicado:

Meta-Análise Diagnóstica					
Estudos	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Excluir
<input type="text" value="Estudo 1"/>	<input type="text" value="99"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="14"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 2"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="0.5"/>	<input type="text" value="23.5"/>	<input type="text" value="20.5"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 3"/>	<input type="text" value="47"/>	<input type="text" value="25"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="73"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 4"/>	<input type="text" value="130"/>	<input type="text" value="13"/>	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="83"/>	<input type="text" value="X"/>

[Sobre](#)

Fonte: Autor.

Quando o usuário preenche os dados e clica em calcular duas novas tabelas são exibidas como resultado. Nas figuras 7 e 8 são apresentados os resultados dos cálculos da RV+ e RV- de efeito randômico de DerSimonian e Laird

Figura 7. Tabelas para os resultados do módulo Razão de Verossimilhança positiva.

Razão de Verossimilhança Positiva (Efeito Randômico - DersimonianLaird)				
Estudos	RV Positiva	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	14.279	2.148	94.899	13.40
Estudo 2	32.689	2.110	506.525	7.60
Estudo 3	3.543	2.497	5.027	41.03
Estudo 4	6.857	4.128	11.391	37.97
RV Positiva agrupada	6.498	2.832	14.908	
Heterogeneidade qui-quadrado: 12.18				
I-quadrado(%): 75.4				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.4057				
Número de estudos: 4				

Fonte: Autor.

Figura 8. Tabelas para os resultados do módulo Razão de Verossimilhança negativa.

Razão de Verossimilhança Negativa (Efeito Randômico - DersimonianLaird)				
Estudos	RV Negativa	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	0.052	0.022	0.122	22.32
Estudo 2	0.227	0.158	0.326	28.95
Estudo 3	0.129	0.056	0.299	22.67
Estudo 4	0.083	0.045	0.151	26.05
RV Negativa agrupada	0.110	0.051	0.239	
Heterogeneidade qui-quadrado: 18.26				
I-quadrado(%): 83.6				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.5076				
Número de estudos: 4				

Fonte: Autor.

Após serem realizados os cálculos a API retorna a resposta para a aplicação, que seus valores são impressos na tela. Entre eles estão os valores da RV+ e RV- de efeito randômico de DerSimonian e Laird, intervalo de confiança inferior e superior, o peso em porcentagem de cada estudo, além dos valores agrupados e outros dados como qui-quadrado, i-quadrado e tau-quadrado.

Para a validação dos resultados e verificação dos estudos incluídos na análise foi utilizado o software Meta-Disc, que este por sua vez realiza parcialmente o processo de meta-análise, porém, é um programa muito utilizado por profissionais da área para validação dos resultados dos testes.

8 APRESENTAÇÃO E ANÁLISE DOS DADOS

Seguindo a proposta do projeto foi desenvolvido o módulo *Likelihood Ratio* de Efeito Randômico na Shell e juntamente a API no qual realiza os cálculos da razão de verossimilhança positiva e negativa pelo método de DerSimonian e Laird, assim como os seus respectivos intervalos de confiança, inferior e superior, peso de cada estudo, RV agrupada, também valores de heterogeneidade (qui-quadrado), i-quadrado e a estimativa de variância entre estudos (tau-quadrado).

A API que recebe os dados dos estudos e as variáveis de configuração consiste em uma série de funções na qual realiza todos os cálculos necessários e retorna para aplicação os valores prontos para serem exibidos na interface.

Para a resolução dos cálculos do módulo, o usuário pode escolher a escala de precisão para o resultado a ser obtido, que vai de 1 a 10 casas decimais. Pode-se também escolher o tipo de arredondamento (para baixo, para cima ou truncado) e o intervalo de confiança que varia entre 90%, 95%, 98%, 99%.

Todos os resultados provenientes deste módulo foram comparados ao software MetaDisc versão 1.4, figura 9, para a validação e análise dos resultados

Figura 9. Logo do software Meta-Disc.



Fonte: ZAMORA et al., (2006, tradução nossa).

Na figura 10 estão os resultados obtidos na Razão de Verossimilhança positiva de efeito randômico, que foram comparados com os resultados do *software* Meta-Disc versão 1.4 (figura 11).

Após a inserção dos valores dos estudos nos dois softwares foi realizada a comparação dos resultados obtidos nas duas plataformas.

Foram analisados os resultados dos índices de *RV* +, do *IC* e do percentual de peso em cada estudo, como pode ser averiguado nas figuras 10 e 11, como

também os resultados de qui-quadrado, i-quadrado e tau-quadrado. Todos os resultados se apresentaram semelhantes em relação ao Meta-Disc.

Figura 10. Apresentação do resultado da Razão de Verossimilhança positiva no módulo.

<i>Razão de Verossimilhança Positiva (Efeito Randômico - DersimonianLaird)</i>				
Estudos	RV Positiva	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	14.279	2.148	94.899	13.40
Estudo 2	32.689	2.110	506.525	7.60
Estudo 3	3.543	2.497	5.027	41.03
Estudo 4	6.857	4.128	11.391	37.97
RV Positiva agrupada	6.498	2.832	14.908	
Heterogeneidade qui-quadrado: 12.18				
I-quadrado(%): 75.4				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.4057				
Número de estudos: 4				

Fonte: Autor.

Figura 1. Apresentação do resultado do módulo Razão de Verossimilhança positiva no Meta-Disc.

```

Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model)
-----
Study | LR+ [95% Conf. Interval.] % Weight
-----|-----
| 14,279 2,149 - 94,896 13,40
| 32,689 2,110 - 506,50 7,60
| 3,543 2,497 - 5,027 41,03
| 6,857 4,128 - 11,391 37,97
-----|-----
(REM) pooled LR+ | 6,498 2,832 - 14,907
-----|-----
Heterogeneity chi-squared = 12,18 (d.f.= 3) p = 0,007
Inconsistency (I-square) = 75,4 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,4057
No. studies = 4.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

```

Fonte: Autor.

Na figura 12 e 13 são apresentados os resultados obtidos no módulo Razão de Verossimilhança negativa. Que também apresentaram resultados satisfatórios, mantendo os valores de ambos os softwares sendo iguais, somente houve pequenas diferenças nas ultimas casas decimais.

Figura 2. Resultado da Razão de Verossimilhança negativa no módulo.

Razão de Verossimilhança Negativa (Efeito Randômico - DersimonianLaird)				
Estudos	RV Negativa	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	0.052	0.022	0.122	22.32
Estudo 2	0.227	0.158	0.326	28.95
Estudo 3	0.129	0.056	0.299	22.67
Estudo 4	0.083	0.045	0.151	26.05
RV Negativa agrupada	0.110	0.051	0.239	
Heterogeneidade qui-quadrado: 18.26				
I-quadrado(%): 83.6				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.5076				
Número de estudos: 4				

Fonte: Autor.

Figura 3. Resultado da Razão de Verossimilhança negativa no Meta-Disc.

```

Summary Negative Likelihood Ratio (Random effects model)
-----
Study | LR- [95% Conf. Interval.] % Weight
-----|-----
| 0,052 0,022 - 0,122 22,32
| 0,227 0,158 - 0,326 28,95
| 0,129 0,056 - 0,299 22,67
| 0,083 0,045 - 0,151 26,05
-----|-----
(REM) pooled LR- | 0,110 0,051 - 0,240
-----|-----
Heterogeneity chi-squared = 18,26 (d.f.= 3) p = 0,000
Inconsistency (I-square) = 83,6 %
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,5076
No. studies = 4.
Filter OFF
Add 1/2 to all cells of the studies with zero

```

Fonte: Autor.

Assim sendo, considera-se que o desenvolvimento do projeto foi de acordo com a proposta feita, e que atingiu o objetivo geral, que teve de resultado o desenvolvimento do módulo *Likelihood Ratio* de Efeito Randômico, através de uma API utilizando o serviço Lambda.

9 CONCLUSÃO

O principal resultado com a elaboração deste projeto foi o desenvolvimento do módulo *Likelihood Ratio* de Efeito Randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson, além de se avaliar e utilizar um serviço da AWS, o Lambda, para permitir maior escalabilidade automática e economia de recursos financeiros, sendo que este serviço só é cobrado quando for executado.

No princípio do desenvolvimento do presente trabalho foram descritos os principais pontos sobre MBE, sobre como realizar uma meta-análise e revisão sistemática e também foram abordados assuntos como testes diagnósticos para assim então chegar ao foco do projeto que foram os cálculos estatísticos necessários para a implementação da biblioteca. Como essa biblioteca foi disponibilizada em forma de uma API, através do serviço Lambda da AWS, e sua implementação que seria motivo de análise, foi visto que ela se mostrou de fato eficiente em questão de escalabilidade e modelo de precificação, dando mais liberdade a programação em questão de linguagem escolhida e mais simples de manter em um nível de equipe de programadores.

Na parte dos testes, por meio de comparações e simulações de dados e resultados utilizando o software Meta-Disc versão 1.4 e a nossa Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson, notou-se que, a concordância e paridade entre os resultados obtidos nos dois softwares, validando assim o módulo implementado.

O resultado da implementação da Shell, através de uma interface web, trará aos pesquisadores da área da saúde grande auxílio em suas pesquisas, permitindo que os mesmos compartilhem os resultados das análises, e acessem ou executem os dados das meta-análises a qualquer momento.

REFERÊNCIAS

AKOBENG, AK. **Understanding diagnostic tests 2: likelihood ratios, pre- and post-test probabilities and their use in clinical practice.** Acta Paediatr. 2007 Apr. Epub 2007 Feb 14. Review. PubMed PMID: 17306009. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/j.1651-2227.2006.00179.x>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

BOCHENSKI, Barbara. **Implementando sistemas cliente/servidor de qualidade.** São Paulo: Makron Books, 1995. 591 p.

CARVALHO, F.R. **Editorial: estimulação Transcraniana de Corrente contínua, em parkinson-** Revisão Sistemática, UNIFEST São Paulo, Brasil, Revista Neurociências. Disponível em: <<http://www.revistaneurociencias.com.br/edicoes/2013/RN2103/editorial/Editorial-Fernando2103.pdf>>. Acessado em 05 de abr. de 2018.

DANS, Antonio L.; DANS, Leonila F.; SILVESTRE, Maria Asuncion. **Painless Evidence-based Medicine,** Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1002/9781119196150.ch1>>. Acessado em 05 de abr. de 2018.

DEEKS JJ. **Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests.** In Egger M, Smith GD, Altman DG (eds). Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context. London: BMJ Books; 2001:248-282.

DEVILLÉ WL, Buntinx F, Bouter LM, Montori VM, de Vet HC, van der Windt DA, Bezemer PD. **Conducting systematic reviews of diagnostic studies: didactic guidelines.** BMC Med Res Methodol 2002; 2:9.

EL DIB, Regina. **Guia prático de medicina baseada em evidências.** São Paulo: Unesp, 2014. 118 p.

FLETCHER, Robert H.; FLETCHER, Suzanne W.; FLETCHER, Grant S. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. 280 p.

GLASZIOU, Paul et al. **Systematic reviews in health care: A Practical Guide.** Cambridge: Cambridge University, 2001. 148 p.

GREENHALGH, Trisha. **Como ler artigos científicos: fundamento da medicina baseada em evidências.** 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015. 262 p. ISBN 9788582712221 (broch.).

GUIMARÃES, C. A.; Grupo de Estudos de Revisão Sistemática do Rio de Janeiro. **Medicina baseada em evidências** [editorial]. Rev Col Bras Cir. [periódico na Internet] 2009; 36(5). Disponível em URL: <<http://www.scielo.br/rcbc>>. Acesso em: 19 Abril 2018.

HENDRICKSON, Scott et al. Serverless Computation with OpenLambda. **Hotcloud'16 Proceedings Of The 8th Usenix**: Conference on Hot Topics in Cloud Computing, Denver, v. 8, n. 2, p.33-39, 20 jun. 2016. Disponível em: <https://www.usenix.org/system/files/conference/hotcloud16/hotcloud16_hendrickson.pdf>. Acesso em: 20 abr. 2018.

HIGGINS, Julian P. T. (Ed.); GREEN, Sally. **Cochrane handbook for systematic reviews of interventions**. Chichester: Wiley-Blackwell, c2008. xxi, 649 p. (Cochrane book series.).

LEGRAMANTI RODRIGUES, Caroline; KLARMANN ZIEGELMANN, Patrícia. **Metanálise: Um Guia Prático**. Clinical & Biomedical Research, [S.l.], v. 30, n. 4, jan. 2011. ISSN 2357-9730. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/index.php/hcpa/article/view/16571/10735>>. Acesso em: 29 Março 2018.

MADEIRA, Kristian. **Importância da heterogeneidade em meta-análise e acurácia da mesotelina no diagnóstico de câncer de ovário**. 2015. 98 p. Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-graduação em Educação, Criciúma, 2015

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

MEDRONHO, Roberto A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009.685p.

MELNYK, Bernadette Mazurek; FINEOUT-OVERHOLT, Ellen. **Evidence-Based Practice**: in Nursing & Healthcare. 2. ed. China: Wolters Kluwer Health, 2011. 624 p.

MELSEN, W. G. et al. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. **Clinical Microbiology And Infection**, European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, v. 20, n. 2, p.123-129, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24320992>>. Acesso em: 22 abr. 2018.

MYTTON, David. **Who has the serverless advantage?** 2017. Disponível em: <<https://read.acloud.guru/aws-lambda-vs-google-cloud-functions-vs-azure-functions-who-has-the-serverless-advantage-f6c2535e72f4>>. Acesso em: 05 abr. 2018.

NUNES, Altacílio A. et al. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. **Revista da Faculdade de Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 48, p.8-18, 2015.

OLIVEIRA FILHO, Petronio Fagundes de. **Epidemiologia e bioestatística**: fundamentos para a leitura crítica. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. 221 p.

PARENZAN, Marco. **Microsoft Azure Functions vs. Google Cloud Functions vs. AWS Lambda**. 2017. Disponível em: <<https://cloudacademy.com/blog/microsoft-azure-functions-vs-google-cloud-functions-fight-for-serverless-cloud-domination-continues/>>. Acesso em: 22 maio 2018.

RODRIGUES, Caroline Legramanti; ZIEGELMANN, Patrícia Klarmann. **METANÁLISE: UM GUIA PRÁTICO**. 2010. 12 . Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>. 2010 acesso em 22 abr.2018.

SACKETT, David L. The need for evidence-based medicine. **Journal Of The Royal Society Of Medicine**. Melbourne, p. 620-624. 05 abr. 1995. Disponível em: <<http://europepmc.org/backend/ptpmcrender.fcgi?accid=PMC1295384&blobtype=pdf>>. Acesso em: 26 maio 2018.

SBARSKI, Peter. **Serverless Architectures on AWS**. Melbourne: Manning, 2017. 376 p. Disponível em: <<https://www.manning.com/books/serverless-architectures-on-aws>>. Acesso em: 30 abr. 2018.

SEDIGHI, Iraj. “**Interpretation of Diagnostic Tests: Likelihood Ratio vs. Predictive Value.**” Iranian Journal of Pediatrics 23.6 (2013): 717.

SIMEL, David L.; SAMSA, Gregory P.; MATCHAR, David B.. **Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies**. J Clin Epidemiol, Durham, North Carolina, U.S.A, v. 44, n. 8, p.763-770, 1991.

VIEIRA, Sonia. **Bioestatística: Tópico avançados**. 3. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2010. 278p.

WHITEHEAD, A. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. John Wiley & Sons. 2002.

ZAMORA J, ABRAIRA V, MURIEL A, KHAN KS, COOMARASAMY A. **Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data**. BMC Medical Research Methodology. 2006; 6: 31.

ZAYMUS, Mikulas. **Decomposition of monolithic web application to microservices**. 2017. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de School of Technology, Communication and Transport, Jamk University Of Applied Sciences, Finland, 2017. Disponível em: <http://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/131110/Zaymus_thesis.pdf>. Acesso em: 26 maio 2018.

APÊNDICE

APÊNDICE A – ARTIGO

Desenvolvimento do módulo Likelihood Ratio de Efeito Randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson utilizando Serverless

Tiago Silvestre¹, Kristian Madeira², Fabrício Giordani²

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

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

tiagosilvestreadm@gmail.com, kristian@unesc.net, fgjordani@gmail.com

Abstract. *A pesquisa é algo recorrente em todas as áreas e hoje em dia é possível encontrar inúmeros estudos sobre a mesma questão de pesquisa. Uma das dificuldades dos pesquisadores da área biomédica é sintetizar os resultados de estudos. Em meio a este cenário surgiu a meta-análise, que tem por objetivo fazer uma análise estatística dos estudos visando proporcionar uma melhor compreensão dos resultados. E essa é a motivação para o desenvolvimento da Shell Diagnostic Pearson, que é um software gratuito e que possui todas as etapas de uma meta-análise diagnóstica. O desenvolvimento do módulo Likelihood Ratio de efeito randômico, tem a finalidade de fornecer uma estatística global sobre a capacidade de um teste diagnóstico resultar positivo na presença da doença e negativo na ausência incorporando uma medida de variabilidade. Ele será integrado a outros métodos para a realização do processo de meta-análise na Shell utilizando arquitetura em serverless. Os resultados do módulo desenvolvido foram extremamente significantes quando comparados com o Meta-Disc versão 1.4.*

Resumo. *Research is recurrent in all areas and today it is possible to find numerous studies on the same research question. One of the difficulties of biomedical researchers is to synthesize the results of studies. In this scenario came the meta-analysis, which aims to make a statistical analysis of the studies in order to provide a better understanding of the results. And that's the motivation for the development of Shell Diagnostic Pearson, which is free software and has all the steps of a diagnostic meta-analysis. The development of the random effect Likelihood Ratio module is intended to provide an overall statistic about the ability of a diagnostic test to be positive in the presence of the disease and negative in the absence by incorporating a measure of variability. It will be integrated with other methods for performing the meta-analysis process in Shell using serverless architecture. The results of the developed module were extremely significant compared to Meta-Disc version 1.4.*

1. Introdução

O acúmulo e a síntese do conhecimento produzido são elementos importantes na construção do conhecimento científico. A melhor síntese possível da informação disponível é essencial para tomada de decisões na medicina clínica, no planejamento e administração da área da saúde (MEDRONHO, 2009). Nessa área foram desenvolvidas técnicas para o agrupamento de informações relativas a determinado tema em saúde, sendo essas, originárias das teorias da Medicina Baseada em Evidências (MBE) e Revisão Sistemática com ou sem Meta-análise.

Entretanto, a meta-análise diagnóstica pode ser realizada por meio de diferentes ferramentas e softwares, gerando muitas vezes resultados diferentes e dificultando o processamento e desenvolvimento da pesquisa científica. Além do que, esses softwares muitas vezes não possuem todas as funcionalidades necessárias para realizar uma meta-análise, levando o pesquisador a ter que se especializar em dois ou mais softwares, aumentando o grau de dificuldade nas análises e exigindo mais conhecimento por parte do pesquisador.

Visando a resolução destes problemas surge a implementação da Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson, que abarca os principais métodos estatístico de meta-análise e surge como uma ferramenta grátis e web. E no presente trabalho é proposto a implementação do módulo likelihood ratio de efeito randômico utilizando serverless.

2. Revisão Sistemática

O propósito de uma revisão sistemática é avaliar e interpretar todas as evidências de pesquisa relevantes disponíveis para uma questão particular. E existem duas grandes vantagens das revisões sistemáticas. Em primeiro lugar, combinando dados de estudos eles melhoram a capacidade de estudar consistência de resultados (isto é, eles dão maior poder de síntese). Isto é porque muitos estudos individuais são muito pequenos para detectar efeitos importantes (isto é, eles têm poder insuficiente). Combinando todos estudos que tentaram responder à mesma questão, consideravelmente melhora o poder estatístico (GLASZIOU, 2001, tradução nossa).

3. Meta-análise de Estudo de Teste Diagnóstico

A meta-análise foi definida como a análise estatística para combinar e sintetizar os resultados de vários estudos relevantes ao um mesmo objeto de pesquisa. Os estudos são o primeiro passo para a análise onde se buscam padrões e também discordâncias entre os mesmos. Portanto para a meta-análise a identificação e a explicação de inconsistências entre os resultados destes estudos são tão importantes quanto a integração numérica dos resultados dos estudos (MEDRONHO, 2004).

3.1.1 Teste diagnóstico

Uma das principais partes do trabalho do médico é realizar o diagnóstico correto de doenças. Além disso o diagnóstico precoce e correto interfere de uma maneira decisiva no processo de cura do paciente, isso principalmente em doenças graves, pois irá indicar qual a conduta mais adequada e conseqüentemente maior é a chance da cura e também menores são os custos financeiros e sociais (NUNES, 2009).

Quando se trata de testes diagnósticos, alguns cenários podem ocorrer entre o diagnóstico em si e a real presença da doença. Por isso os profissionais da saúde utilizam a probabilidade para ajudar na interpretação dos testes diagnósticos. Ao realizar um teste diagnóstico podem ocorrer quatro possibilidades de resultado que estão na tabela 1 (MEDRONHO, 2009)

Tabela 1. Tabela 2x2 - possíveis resultados de um Teste Diagnóstico.

Teste	Doença		
	Presente	Ausente	
Positivo	Verdadeiro-positivo (a)	Falso-positivo (b)	(a+b) = P
Negativo	Falso-negativo (c)	Verdadeiro-negativo (d)	(c+d) = N
Total	(a+c) = D	(b+d) = ND	(P+N) = T

Fonte: Medronho (2009).

Na relação entre o resultado de um teste diagnóstico e a ocorrência da doença, existem dois conceitos que possuem um importante papel, a sensibilidade ($S = a / D$) e a especificidade ($E = d / ND$) (OLIVEIRA FILHO, 2015).

3.1.2. Razão de verossimilhança para um teste positivo

A razão de verossimilhança para teste positivo (RV+) é definida como sendo a razão entre a sensibilidade (proporção de verdadeiros-positivos) e o complemento da especificidade (1 - especificidade), que representa a proporção dos falsos-positivos. Expressando quantas vezes é mais provável encontrar um resultado positivo em indivíduos doentes em comparação com não doentes (MEDRONHO, 2009).

3.1.3. Razão de verossimilhança para um teste negativo

A razão de verossimilhança para teste negativo (RV-) é a razão entre o complemento da sensibilidade (1 - sensibilidade), que representa a proporção de falsos-negativos e a especificidade (proporção de verdadeiros positivos). Indicando quantas vezes é mais provável encontrar um resultado negativo em indivíduos doentes quando comparado com não-doentes (MEDRONHO, 2009).

3.1.4. Erro padrão e intervalo de confiança para índices individuais

Em uma meta-análise existe uma controvérsia sobre a escolha de modelo de efeito para fornecer uma estimativa geral da diferença de tratamento, devido ao fato que os dados consistem em estimativas experimentais da diferença de tratamento juntamente com seus erros padrões. Portanto o erro padrão é baseado na variação da amostragem dentro do teste e podem ser calculados pelas formulas 1 e 2 (WHITEHEAD, 2002, tradução nossa).

$$SE(\ln RV +) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} - \frac{1}{D} - \frac{1}{ND}} \quad (1)$$

$$SE(\ln RV -) = \sqrt{\frac{1}{c} + \frac{1}{d} - \frac{1}{D} - \frac{1}{ND}} \quad (2)$$

O intervalo de confiança (IC) é definido como uma medida de quão precisa é uma estimativa, além disso, tem por objetivo fornecer informações sobre as investigações clínicas, principalmente quando temos comparações entre dados de diferentes populações (SIMEL; SAMSA; MATCHAR, 1991, tradução nossa).

O intervalo de confiança positivo e negativo pode ser calculado em uma fórmula geral em função da razão de verossimilhança, do erro padrão, e do valor Z que corresponde aos limites de confiança de 95%. A estatística de teste Z pode ser calculada por meio do inverso da distribuição normal padronizada. O intervalo de confiança (IC) superior e inferior são definidos pelas fórmulas 3 e 4:

$$IC_{RV+} = (RV+) \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV +)) \quad (3)$$

$$IC_{RV-} = (RV-) \exp(\pm 1,96 \times SE(\ln RV -)) \quad (4)$$

3.2. Estatística agrupada

Meta-análise é um processo de dois estágios. No primeiro estágio, uma estatística resumida é calculada para cada estudo. Na avaliação de testes de diagnóstico, cada estudo é resumido por um par de estatísticas que medem a precisão do teste. O par é geralmente sensibilidade e especificidade ou razões de verossimilhança positivas e negativas. Na segunda etapa, os índices gerais de precisão dos testes são calculados como a média ponderada dessas estatísticas de resumo. Quando há uma heterogeneidade considerável nos resultados do estudo, o revisor deve investigar as razões para essas diferenças, em vez de relatar uma estimativa combinada (DEEKS, 2001, tradução nossa).

3.2.1. Heterogeneidade

A heterogeneidade entre os estudos inclui todas as diferenças entre estudos individuais relacionados, entre outros fatores, ao desenho do estudo, populações incluídas, estratégias de tratamento e resultados (MELSEN et al., 2014, tradução nossa).

Existem alguns testes estatísticos que podem ser utilizados para identificar e avaliar a heterogeneidade. Entre eles está o teste Q de Cochran, que avalia se as diferenças encontradas entre as estatísticas geradas a partir de cada estudo ocorreram ao acaso ou, se de fato, caracterizam a presença de heterogeneidade (MADEIRA, 2015).

3.2.2. Teste Q de Cochran

O teste Q de Cochran é um teste para verificar se k tratamentos têm efeitos idênticos, onde k é o número de estudos incluídos numa meta-análise. Baseado no cálculo da estatística Q que por sua vez calcula uma estimativa da variação total entre as medidas de efeito (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010). Sendo Q o peso (w) são calculados pelas fórmulas 5 e 6:

$$Q = \sum_{i=1}^k w_i (\ln \theta_i - \ln \theta_T)^2 \quad (5)$$

$$w_i = \frac{1}{SE(\ln \theta_i)^2} \quad (6)$$

O erro padrão no logaritmo de razão de verossimilhança de DerSimonian Laird com erro padrão é dado pela fórmula 7:

$$SE (\ln \theta_T^{DL}) = \frac{1}{\sqrt{\sum w_i^{DL}}} \quad (7)$$

3.2.3. Índice I^2 de Higgins

Dividindo a subtração entre o resultado do teste Q de Cochran menos seus graus de liberdade ($k - 1$) pelo próprio valor de Q e multiplicando por 100 teremos o índice I^2 , que por sua vez ele mede o grau de heterogeneidade (DANS et al., 2008). Que pode ser calculado pela fórmula 8:

$$I^2 = \frac{Q - (k-1)}{Q} \times 100 \quad (8)$$

3.2.3. Modelo de efeito randômico

Sensibilidades, especificidades e razões de verossimilhança só devem ser agrupadas na ausência de variabilidade do limiar de diagnóstico. Sensibilidade e especificidade são agrupadas pelas fórmulas 9 e 10:

$$S_T = \frac{\sum a_i}{\sum D_i} \quad (9) \quad E_T = \frac{\sum d_i}{\sum ND_i} \quad (10)$$

Segundo Deeks (2001), razões de verossimilhança podem ser agrupadas pelo método Dersimonian Laird (modelo de efeito randômico) para incorporar a variação entre os estudos. Após serem as RV serem agrupadas, os registros são calculados, como pode-se observar na fórmula 11:

$$\ln \theta_{DL} = \frac{\sum w_i^{DL} \ln \theta_i}{\sum w_i^{DL}} \quad (11)$$

Cada estudo terá um peso (w) e este peso, segundo DerSimonian Laird, pode ser calculados pela fórmula 12, onde leva em consideração a variância dentro do estudo e entre os estudos.

$$w_i^{DL} = \frac{1}{SE (\ln \theta_i)^2 + \tau^2} \quad (12)$$

Onde θ_i é a razão de verossimilhança e τ^2 é uma estimativa da variância entre estudos, que pode ser calculada pela fórmula 13:

$$\tau^2 = \frac{Q - (k-1)}{\sum w_i - \left(\frac{\sum w_i^2}{\sum w_i}\right)}, \text{ para } Q > (k-1) \quad (13)$$

$$0, \text{ para } Q \leq (k-1)$$

5. Serverless

Uma boa arquitetura de software pode ajudar a escalar uma aplicação web ou mobile, e uma arquitetura deficiente pode causar problemas sérios que exigem uma reescrita dispendiosa de tempo e dinheiro. Compreender a implicação da escolha em relação à arquitetura e poder planejar com antecedência é fundamental para criar sistemas de software eficazes, de alto desempenho e, finalmente, bem-sucedidos (SBARSKI, 2017, tradução nossa).

Serverless é um conceito relativamente novo, às vezes mencionado como FaaS: function as a service. A ideia principal por trás do FaaS é executar código sem provisionar ou manter servidores. O único requisito é fazer o upload do código em si. Com isso, também vem a escalabilidade automática. O modelo de precificação, onde se paga apenas pelo tempo de execução do código, é muito atraente, o que pode resultar em uma economia de dinheiro dramática em comparação com a mesma solução baseada em PaaS (ZAYMUS, 2017, tradução nossa).

5. Interface

A interface da Shell foi implementada usando a ferramenta e linguagem computacional JAVA EE, JSF e Framework PrimeFaces 5.2. Sua parte visual consiste em um formulário onde se deve preencher com o nome dos estudos e seus respectivos valores de teste diagnóstico, além de inputs para escolher precisão, arredondamento, intervalo de confiança e o tipo de teste a ser aplicado, que no referido trabalho foi o desenvolvimento do módulo Razão de Verossimilhança de Efeito Randômico, conforme se observa na figura 1:

Figura 1. Tabela para a inserção de dados no módulo.

Precisão: Arredondamento: Intervalo de confiança:

Teste aplicado:

Meta-Análise Diagnóstica					
Estudos	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Excluir
<input type="text" value="Estudo 1"/>	<input type="text" value="99"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="14"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 2"/>	<input type="text" value="82.5"/>	<input type="text" value="0.5"/>	<input type="text" value="23.5"/>	<input type="text" value="20.5"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 3"/>	<input type="text" value="47"/>	<input type="text" value="25"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="73"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 4"/>	<input type="text" value="130"/>	<input type="text" value="13"/>	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="83"/>	<input type="text" value="X"/>

[Sobre](#)

Fonte: Autor.

Quando o usuário preenche os dados e clica em calcular duas novas tabelas são exibidas como resultado. Na figura 2 são apresentados os resultados dos cálculos da RV+ e RV- de efeito randômico de DerSimonian e Laird.

2 Figura 2. Tabelas para os resultados do módulo Razão de Verossimilhança positiva e negativa.

<i>Razão de Verossimilhança Positiva (Efeito Randômico - DersimonianLaird)</i>				
Estudos	RV Positiva	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	14.279	2.148	94.899	13.40
Estudo 2	32.689	2.110	506.525	7.60
Estudo 3	3.543	2.497	5.027	41.03
Estudo 4	6.857	4.128	11.391	37.97
RV Positiva agrupada	6.498	2.832	14.908	
Heterogeneidade qui-quadrado: 12.18				
I-quadrado(%): 75.4				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.4057				
Número de estudos: 4				

<i>Razão de Verossimilhança Negativa (Efeito Randômico - DersimonianLaird)</i>				
Estudos	RV Negativa	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	0.052	0.022	0.122	22.32
Estudo 2	0.227	0.158	0.326	28.95
Estudo 3	0.129	0.056	0.299	22.67
Estudo 4	0.083	0.045	0.151	26.05
RV Negativa agrupada	0.110	0.051	0.239	
Heterogeneidade qui-quadrado: 18.26				
I-quadrado(%): 83.6				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.5076				
Número de estudos: 4				

Fonte: Autor.

Após serem realizados os cálculos a API retorna a resposta para a aplicação, que seus valores são impressos na tela. Entre eles estão os valores da RV+ e RV- de efeito randômico de DerSimonian e Laird, intervalo de confiança inferior e superior, o peso em porcentagem de cada estudo, além dos valores agrupados e outros dados como qui-quadrado, i-quadrado e tau-quadrado.

Para a validação dos resultados e verificação dos estudos incluídos na análise foi utilizado o software Meta-Disc, que este por sua vez realiza parcialmente o processo de meta-análise, porém, é um programa muito utilizado profissionais da área para validação dos resultados dos testes.

6. Resultados obtidos

Todos os resultados provenientes deste módulo foram comparados ao software MetaDisc versão 1.4, para a validação e análise dos resultados. Na figura 3 estão os resultados obtidos na Razão de Verossimilhança positiva de efeito randômico, juntamente com os resultados do software Meta-Disc versão 1.4.

2 Figura 3. Comparação de resultados entre a Shell e o Meta-Disc.

Razão de Verossimilhança Positiva (Efeito Randômico - DersimonianLaird)				
Estudos	RV Positiva	Interval. Conf. = 95%		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	14.279	2.148	94.899	13.40
Estudo 2	32.689	2.110	506.525	7.60
Estudo 3	3.543	2.497	5.027	41.03
Estudo 4	6.857	4.128	11.391	37.97
RV Positiva agrupada	6.498	2.832	14.908	
Heterogeneidade qui-quadrado: 12.18				
I-quadrado(%): 75.4				
Estimativa de variância entre estudos (Tau-quadrado): 0.4057				
Número de estudos: 4				

Summary Positive Likelihood Ratio (Random effects model)				
Study	LR+	[95% Conf. Interval.]		% Weight
	14,279	2,149	- 94,896	13,40
	32,689	2,110	- 506,50	7,60
	3,543	2,497	- 5,027	41,03
	6,857	4,128	- 11,391	37,97
(REM) pooled LR+	6,498	2,832	- 14,907	

Heterogeneity chi-squared = 12,18 (d.f.= 3) p = 0,007
 Inconsistency (I-square) = 75,4 %
 Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,4057
 No. studies = 4.
 Filter OFF
 Add 1/2 to all cells of the studies with zero

Fonte: Autor.

Foram analisados os resultados dos índices de $RV +$, do IC e do percentual de peso em cada estudo, como pode ser averiguado na figura 3, como também os resultados de qui-quadrado, i-quadrado e tau-quadrado. Todos os resultados se apresentaram satisfatórios em relação ao Meta-Disc, mantendo os valores de ambos os softwares sendo iguais, somente houve pequenas diferenças nas ultimas casas decimais.

6. Conclusão

O principal resultado com a elaboração deste projeto foi o desenvolvimento do módulo *Likelihood Ratio* de Efeito Randômico na Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson, além de se utilizar um serviço da AWS, o Lambda, para permitir maior escalabilidade automática e economia de recursos financeiros.

Na parte dos testes, por meio de comparações e simulações de dados e resultados utilizando o software Meta-Disc versão 1.4 e a nossa Shell Meta-Analysis Diagnostic Pearson, notou-se que, a concordância e paridade entre os resultados obtidos nos dois softwares, validando assim o módulo implementado.

O resultado da implementação da Shell, através de uma interface web, trará aos pesquisadores da área da saúde grande auxílio em suas pesquisas, permitindo que os mesmos compartilhem os resultados das análises, e acessem ou executem os dados das meta-análises a qualquer momento.

Referências

- DANS, Antonio L.; DANS, Leonila F.; SILVESTRE, Maria Asuncion. **Painless Evidence-based Medicine**, Disponível em:
<<http://dx.doi.org/10.1002/9781119196150.ch1>>. Acessado em 05 de abr. de 2018.
- DEEKS JJ. **Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests**. In Egger M, Smith GD, Altman DG (eds). *Systematic Reviews in Health Care. Meta-analysis in context*. London: BMJ Books; 2001:248-282.
- GLASZIOU, Paul et al. **Systematic reviews in health care: A Practical Guide**. Cambridge: Cambridge University, 2001. 148 p.
- MADEIRA, Kristian. **Importância da heterogeneidade em meta-análise e acurácia da mesotelina no diagnóstico de câncer de ovário**. 2015. 98 p. Tese (Doutorado) - Universidade do Extremo Sul Catarinense, Programa de Pós-graduação em Educação, Criciúma, 2015
- MEDRONHO, Roberto A. et al. **Epidemiologia I**. -São Paulo: Atheneu, 2004.493p. 1. ed-Rio de Janeiro: Elsevier, 2010.278p.
- MEDRONHO, Roberto A. et al. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2009.685p.
- MELSEN, W. G. et al. The effects of clinical and statistical heterogeneity on the predictive values of results from meta-analyses. **Clinical Microbiology And Infection**, European Society Of Clinical Microbiology And Infectious Diseases, v. 20, n. 2, p.123-129, fev. 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24320992>>. Acesso em: 22 abr. 2018.
- NUNES, Altacílio A. et al. Testes diagnósticos no contexto da avaliação de tecnologias em saúde: abordagens, métodos e interpretação. **Revista da Faculdade de Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, v. 1, n. 48, p.8-18, 2015.
- OLIVEIRA FILHO, Petronio Fagundes de. **Epidemiologia e bioestatística: fundamentos para a leitura crítica**. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. 221 p.
- RODRIGUES, Caroline Legramanti; ZIEGELMANN, Patrícia Klarmann. **METANÁLISE: UM GUIA PRÁTICO**. 2010. 12 . Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/24862/000749617.pdf?sequence=1>>. 2010 acesso em 22 abr.2018.
- SBARSKI, Peter. **Serverless Architectures on AWS**. Melbourne: Manning, 2017. 376 p. Disponível em: <<https://www.manning.com/books/serverless-architectures-on-aws>>. Acesso em: 30 abr. 2018.
- SIMEL, David L.; SAMSA, Gregory P.; MATCHAR, David B.. **Likelihood ratios with confidence: sample size estimation for diagnostic test studies**. J Clin Epidemiol, Durham, North Carolina, U.S.A, v. 44, n. 8, p.763-770, 1991.

WHITEHEAD, A. **Meta-analysis of controlled clinical trials**. John Wiley & Sons. 2002.

ZAYMUS, Mikulas. **Decomposition of monolithic web application to microservices**. 2017. 56 f. TCC (Graduação) - Curso de School of Technology, Communication and Transport, Jamk University Of Applied Sciences, Finland, 2017. Disponível em: <http://www.theseus.fi/bitstream/handle/10024/131110/Zaymus_thesis.pdf>. Acesso em: 26 maio 2018.