

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

LEANDRO DE OLIVEIRA REOLON

MÓDULO *DIAGNOSTIC ODDS RATIO* DA *SHELL META-ANALYSE PEARSON*

**CRICIÚMA
2015**

LEANDRO DE OLIVEIRA REOLON

MÓDULO *DIAGNOSTIC ODDS RATIO* DA *SHELL META-ANALYSE PEARSON*

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

Orientador: Prof. MSc. Paulo João Martins.

Co-orientador: Prof. MSc. Kristian Madeira.

CRICIÚMA

2015

LEANDRO DE OLIVEIRA REOLON

**MÓDULO *DIAGNOSTIC ODDS RATIO* DA *SHELL META-ANALYSE*
*PEARSON***

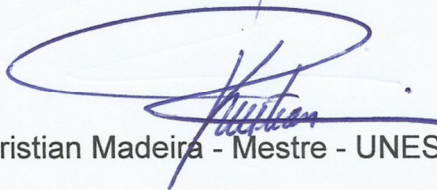
Trabalho de Conclusão de Curso
aprovado pela Banca Examinadora para
obtenção do Grau de Bacharel, no Curso
de Ciência da Computação da
Universidade do Extremo Sul
Catarinense, UNESC.

Criciúma, 24 de Junho de 2015.

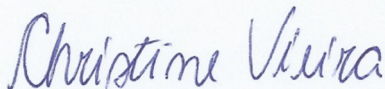
BANCA EXAMINADORA



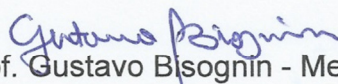
Prof. Paulo João Martins - Mestre - UNESC - Orientador



Prof. Kristian Madeira - Mestre - UNESC – Co-orientador



Prof.^a Christine Vieira - Mestre - UNESC



Prof. Gustavo Bisognin - Mestre - UNESC

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, por me apoiarem e incentivarem minhas decisões, a minha companheira, pois sem o apoio dela, não teria forças para passar pelas dificuldades encontradas.

Agradeço aos meus amigos e colegas do curso, com quem compartilhei da companhia, nesta jornada em busca de conhecimento.

Aos meus caros professores e amigos do departamento de Ciência da Computação, por repartirem suas experiências e sabedoria durante esses 6 anos e em especial aos professores Paulo João Martins e Kristian Madeira, por me orientarem nesse último desafio antes de chegar à conclusão desta parte tão importante da minha vida.

“AS INDAGAÇÕES

A resposta certa, não importa nada: o essencial é que as perguntas estejam certas.”

Mario Quintana

RESUMO

A Medicina Baseada em Evidências está cada vez mais presente no meio dos profissionais da saúde. Nesta está presente as Revisões Sistemáticas e Metanálises, que por sua vez, se apresenta como uma técnica estatística com objetivo de integrar os resultados de vários estudos independentes, sobre uma mesma perspectiva da pesquisa, de forma a combinar os resultados obtidos em uma estatística global. O objetivo deste trabalho foi desenvolver o Módulo *Diagnostic Odds Ratio* na *Shell Meta-Analysis Pearson*, que consiste em uma suíte e aplicações *web* com a finalidade de coletar, analisar, processar e avaliar os dados necessários para a realização de uma Metanálise. O foco do projeto foi o processamento dos dados obtidos em uma Revisão Sistemática, através do cálculo do *Odds Ratio* (ou Razão de Chances) individual e global, utilizando o método de efeito fixo de Mantel-Haenszel. Essa pesquisa tem como resultado uma biblioteca Java que pode ser agregada em qualquer aplicação ou utilizada via interface *web* para a utilização por pesquisadores de forma a facilitar os cálculos envolvidos e assim auxiliar na obtenção de resultados na composição de novas pesquisas. O Módulo *Diagnostic Odds Ratio* tem um resultado satisfatório em comparação a outros *softwares* do mercado.

Palavras-chave: Odds Ratio. Metanálise. Efeito fixo. Mantel-Haenszel. Java.

ABSTRACT

The Evidence-Based Medicine' presence has increased among health professionals. On this we have the Systematic Reviews and Meta-analysis, which in turn, presents itself as a statistical technique in order to integrate the results of several independent studies on the same perspective of the research, in order to combine the results into a global statistic. The objective of this work was the development the Diagnostic Odds Ratio Module on the Meta-Analysis Shell Pearson, consisting of a suite and web applications in order to collect, analyze, process and evaluate data necessary for conducting a meta-analysis. The focus of the project was the processing of the data obtained in a systematic review, through the individual and overall Odds Ratio calculation using the fixed effect Mantel-Haenszel method. This research outcome is a Java library that can be added into any application or employed through a web interface for use by researchers in order to facilitate the calculations involved and thus assist in achieving results in the composition of new researches. The Diagnostic Odds Ratio Module has a satisfactory result compared to other market software.

Keywords: Odds Ratio. Meta-analysis. Fixed-effect. Mantel-Haenszel. Java.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do cálculo do Módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i>	43
Figura 2 - Interface do Módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i>	47
Figura 3 - Entrada dos dados dos estudos no módulo DOR.	48
Figura 4 - Entrada dos dados dos estudos no MetaDiSc.	49
Figura 5 - Apresentação dos resultados.....	49
Figura 6 - Comparação dos resultados para os cálculos individuais.....	50
Figura 7- Comparação dos resultados para os cálculos de efeito combinado	50

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Possíveis resultados de um Teste Diagnóstico para identificar uma doença.	23
Tabela 2 - Estimativa do DOR num estudo caso-controle.....	32
Tabela 3 - Dados de cinco ensaios investigativos sobre a eficiência de antibióticos versus placebo para resfriado comum.	35

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API	<i>Application Programming Interface</i>
IC	Intervalo de Confiança
DOR	<i>Diagnostic Odds Ratio</i>
gl	Grau de liberdade
Java EE	<i>Java Enterprise Edition</i>
Java ME	<i>Java Micro Edition</i>
Java SE	<i>Java Standard Edition</i>
JSF	<i>JavaServer Faces</i>
JSP	<i>JavaServe Page</i>
JVM	<i>Java Virtual Machine</i>
MBE	Medicina Baseada em Evidências
OR	<i>Odds Ratio</i>
OR _{mh}	<i>Odds Ratio de Mantel-Haenszel</i>
PIBIC	Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica
POO	Programação Orientada a Objetos
RS	Revisão Sistemática
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense
WEKA	<i>Waikato Environment for Knowledge Analysis</i>

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	12
1.1 OBJETIVO GERAL	13
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
1.3 JUSTIFICATIVA	14
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO	15
2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	16
2.1 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS	16
2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA.....	17
2.3 METANÁLISE.....	20
2.3.1 Metanálise de efeito fixo e efeito aleatório	20
2.3.2 Heterogeneidade	21
2.4 TESTES DIAGNÓSTICOS	22
3 DIAGNOSTIC ODDS RATIO	24
3.1 DOR DE EFEITO FIXO PELO MÉTODO DE MANTEL-HAENSZEL.....	25
3.2 HETEROGENEIDADE	27
3.2.1 Cálculo do Q de Cochran	27
3.2.2 Cálculo do I²	27
4 TRABALHOS CORRELATOS	29
4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE COM ENFOQUE NA ACURÁCIA DE TESTES DIAGNÓSTICOS	29
4.2 A TÉCNICA DE ASSOCIAÇÃO PELO ALGORITMO FREQUENT PATTERN-GROWTH (FP-GROWTH) NA SHELL ORION DATA MINING ENGINE	29
4.3 META-DISC: A SOFTWARE FOR META-ANALYSIS OF TEST ACCURACY DATA 30	
5 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO	31
5.1 METODOLOGIA.....	31
5.1.1 Biblioteca Diagnostic Odds Ratio	31
5.1.1.1 Cálculo do Odds Ratio.....	32
5.1.1.1.1 Intervalo de Confiança.....	34
5.1.1.1.2 Peso	35
5.1.1.2 Cálculo do Odds Ratio Mantel-Haenszel.....	35

5.1.1.2.1 Intervalo de Confiança.....	37
5.1.1.3 Heterogeneidade Q de Cochrane e I ²	41
5.1.1.4 Fluxograma do cálculo do Módulo Diagnostic Odds Ratio	42
5.1.1.5 Java	43
5.1.1.5.1 Java Enterprise Edition.....	45
5.1.1.5.2 Java 8.....	46
5.1.2 Interface	46
5.1.2.1 JavaServer Faces	47
5.2 RESULTADOS OBTIDOS.....	48
6 CONCLUSÃO	52
REFERÊNCIAS.....	54

1 INTRODUÇÃO

Tanto na área acadêmica, quanto na profissional as pesquisas são impulsionadas na forma de melhorar ou disponibilizar novos mecanismos para auxiliar na resolução de alguns problemas da sociedade, assim melhorando consideravelmente os recursos para a sociedade. Por outro lado, tem-se a necessidade da divulgação dos resultados, seja por meio da Internet ou revistas especializadas, e muitas vezes de uma ferramenta fundamental para a busca, formação e desenvolvimento desse conhecimento. A pesquisa científica tem como seu fundamento ser uma ferramenta para o desenvolvimento do saber, seguindo uma série de passos e critérios de processamento de informação para a criação de estudos com qualidade.

Cada vez mais pesquisas são geradas e publicadas nos mais diversos ramos do conhecimento, muitas vezes, essa informação não oferece a qualidade necessária para ser usada em uma pesquisa científica, Outro problema encontrado pelos pesquisadores é a falta de padrão entre uma pesquisa e outra, o que leva muitas vezes à realização de uma Revisão Sistemática, para a classificação e formatação desses resultados e assim juntar os dados obtidos nas mais diversas pesquisas.

Com uma grande quantidade de pesquisas sobre um mesmo assunto, o pesquisador realiza uma Revisão Sistemática, que é uma revisão planejada de modo a responder a uma pergunta específica, utilizando métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos primários, coletando e analisando os dados das pesquisas (CASTRO, 2013). Estes dados podem ser extraídos por meio de várias ferramentas, cada uma para um determinado fim, e em várias etapas diferentes do processo de pesquisa, gerando assim, vários resultados em formatos e arquivos diferentes. O que dificulta quando se deve trocar de ferramenta para realizar outro tipo de processamento de dados, gerando uma dificuldade extra no desenvolvimento da pesquisa científica. Como um exemplo disso, temos dados que podem ser importados tanto do Microsoft Excel quanto no Matlab e vice-versa.

Depois de importar os dados de algumas bases e formatos diferentes, necessita-se realizar uma metanálise. Que segundo Luiz (2002): ela visa extrair dados adicionais de informações preexistentes aplicando métodos quantitativos que permitam sintetizar ou mesmo extrair novas conclusões de estudos realizados de forma independente. Atualmente existem algumas *shell's* ou *softwares* para realizar metanálise (Meta-DiSc, Bioestat, SAS, R, STATA, RevMan e outras).

Mesmo com esta quantidade de *softwares*, as vezes não é possível obter a resposta procurada utilizando apenas um deles, pois algumas funcionalidades necessárias para conduzir a análise não estão presentes todas em apenas uma destas ferramentas. Pelo exposto acima, este projeto visa o desenvolvimento de uma ferramenta que possa auxiliar os pesquisadores, tanto dentro da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC) como em outras instituições, na aplicação da metanálise. Então, propõe-se o desenvolvimento de uma nova *Shell*, a *Shell Meta-Analyse Pearson*, sendo esta pesquisa focada no projeto do desenvolvimento de um módulo chamado *Diagnostic Odds Ratio*. Segundo Medronho(2004) define-se *Odds Ratio* como a razão entre a chance de um determinado evento ocorrer em um grupo e a chance desse mesmo evento ocorrer em outro grupo.

A *Shell Meta-Analyse Pearson*, ainda em fase de desenvolvimento, será implementada por meio de trabalhos de conclusão de curso de outros acadêmicos do curso da UNESC e de projetos de pesquisa do Programa Institucional de Bolsas de Iniciação Científica (PIBIC).

A referida *Shell* tem como objetivo agrupar em uma única ferramenta as funcionalidades necessárias para a realização de uma Metanálise de intervenção ou diagnóstica, hoje encontradas separadamente e distribuídas entre *softwares* livres e não livres.

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver o protótipo do Módulo *Diagnostic Odds Ratio da Shell Meta-Analyse Pearson*.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta pesquisa consistem em:

- a) aplicar os conceitos de Metanálise;
- b) descrever os conceitos de Revisão Sistemática;
- c) descrever os conceitos de Medicina baseada em evidências;
- d) descrever e aplicar os conceitos de método de análise *Odds Ratio*;
- e) implementar e testar o módulo *Diagnostic Odds Ratio*.

1.3 JUSTIFICATIVA

A produção científica vem crescendo de forma exponencial, onde em 1940 havia cerca de 2300 revistas biomédicas, e nos últimos 50 anos teve um aumento para quase 25000 (MEDRONHO, 2004, p. 447). E segundo Luiz (2002) tem-se um aumento do número de pesquisas realizadas pela comunidade científica e cada vez mais necessita divulgar seus resultados. Para tanto se utiliza da grande rede mundial, a Internet, o que aumenta significativamente a velocidade das divulgações desses trabalhos, o que aumenta em muito a capacidade de transporte, aquisição e armazenamento de dados. Dados esses que necessitam muitas vezes serem analisados para que possam ser agregados a alguma outra pesquisa, por meio de *softwares* especializados, como por exemplo, as *shell's* de metanálise.

Existem poucas ferramentas para se realizar metanálise, muitas vezes essas não possuem todas as funcionalidades necessárias para se realizar o estudo das pesquisas primárias, levando o pesquisador a utilizar dois ou mais *softwares*, aumentando o grau de dificuldade nas análises e tendo que se especializar em várias ferramentas tornando em muitas vezes esta análise demorada e mais complexa. Uma ferramenta adequada e que supra as necessidades inerentes na obtenção das análises e de seus resultados, poderá auxiliar significativamente os pesquisadores, na busca de seus objetivos.

Ideia para o tema partiu do professor Msc. Kristian Madeira, após a realização de pesquisas, constatou-se a sua relevância no ramo de pesquisas científicas somado ao fato do pesquisador já trabalhar em desenvolvimento de

software no ramo da saúde e sua aptidão com matemática, levaram a escolha do tema.

Esta pesquisa é marcada pela interdisciplinaridade entre as áreas de Medicina baseada em evidências, Revisão sistemática e Metanálise assim como a sua importância na realização de uma pesquisa científica.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

Esta pesquisa é composta por sete capítulos. O primeiro capítulo apresenta a introdução do trabalho desenvolvido, expondo seus objetivos e a justificativa para sua realização.

No Capítulo dois são apresentados os conceitos de Medicina Baseada em Evidências, Revisão Sistemática, Metanálise e Teste Diagnóstico, conceitos cada vez mais presentes entre os pesquisadores da área da saúde.

No Capítulo três temos a apresentação das fórmulas estatísticas necessárias para a realização do cálculo do *Odds Ratio*.

O Capítulo quatro contempla as tecnologias utilizadas para o desenvolvimento desse projeto, como Java e JavaServer Faces.

No Capítulo cinco tem-se a apresentação e discussão de trabalhos correlatos a essa pesquisa.

No Capítulo seis foram abordados a metodologia, trabalho desenvolvido, desenvolvimento da biblioteca e interface e os resultados obtidos com a pesquisa.

Finalizando, tem-se a conclusão, onde são concretizadas as considerações finais desta pesquisa e a apresentação de trabalhos futuros.

2 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

Neste capítulo será realizado o estudo das teorias envolvidas no desenvolvimento do Módulo *Diagnostic Odds Ratio* da *Shell Meta-Analyse Pearson*.

2.1 MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS

A segunda metade do século passado registrou um grande aumento de inovações tecnológicas na área da saúde, como por exemplo, produtos de indústrias farmacêuticas e diagnósticas¹, avanço nas técnicas cirúrgicas e dos cuidados intensivos, estas inovações demandaram investigações clínicas criteriosas para estabelecer os benefícios, riscos e custos associados a sua aplicação em pacientes (ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

Foi a partir de 1970 que alguns investigadores, na grande maioria, clínicos, começaram a difundir um conjunto de conceitos e técnicas capaz de atender a essa necessidade crescente de investigação. Com isso houve um grande aumento no número de opções diagnósticas, terapêuticas e preventivas. Com esse grande número de evidências para apoiar a cada uma dessas opções, passou-se a se exigir cada vez mais do médico na escolha de um critério de apoio à decisão capaz de assegurar o melhor benefício com o menor risco e custos para o paciente. Devido a alta complexidade das análises envolvidas no processo de tomada de decisão, foi assim desenvolvido um conjunto de princípios, regras e informação de apoio, capaz de proporcionar uma nova forma de prática médica, esse conjunto foi intitulado como Medicina Baseada em Evidências (MBE) (ROUQUAYROL; ALMEIDA FILHO, 2003).

A Medicina Baseada em Evidências é uma prática que está cada vez mais presente na área de saúde. Teve seu início focado no auxílio de tomadas de decisões em tratamentos, diagnósticos e terapias na prática da medicina clínica, e cada vez vem encontrando cada vez mais adeptos, nas mais diversas áreas da ciência médica. Ainda que muitos a critiquem, ela veio para garantir o seu lugar

¹ Indústria Diagnóstica é a ramo da saúde responsável pelo desenvolvimento de novos métodos de diagnósticos de problemas de saúde.

(CONCEIÇÃO, 2010). Pode-se definir MBE como: "O emprego consciencioso, explícito e judicioso da melhor evidência disponível na tomada de decisões sobre os cuidados de saúde de um paciente." (GUIMARÃES, 2009, p1).

Anualmente são publicados milhares de periódicos médicos, aonde somente uma pequena parte desse conhecimento virá a ter um valor científico e duradouro, visto que a MBE requer uma constante leitura, porém artigos que apresentam uma relevância clínica, alguns dos critérios que são utilizados para escolher, são: O estudo foi controlado e aleatório? Duplamente cego? Tamanho de amostra é adequado para as conclusões? Critério de inclusão e exclusão? Essa é uma pequena parte da lista a qual os pesquisadores têm que responder para escolher os artigos a serem utilizados em sua pesquisa antes de tomar qualquer ação (CONCEIÇÃO, 2010).

A MBE se estrutura em cinco passos:

- a) elaborar uma pergunta estruturada a partir da necessidade de informação;
- b) selecionar as melhores evidências para responder a pergunta formulada;
- c) avaliar de forma crítica a qualidade das evidências selecionadas, levando em consideração a sua importância, validade e aplicabilidade;
- d) relacionar a avaliação crítica com o domínio do profissional e a situação do paciente;
- e) avaliar a capacidade do profissional em executar de forma coerente os passos anteriores (GUIMARÃES, 2009).

A MBE é um novo paradigma que se baseia em uma metodologia de análise de literaturas, incluindo métodos estatísticos para avaliar, através de uma combinação de resultados, o melhor método de tratamento, tanto para o médico quanto para o paciente, assim reduzindo os custos e risco do tratamento.

2.2 REVISÃO SISTEMÁTICA

Com o grande crescimento do número de publicações na área da medicina, passando de 2.300 revistas na década de 50 para 25.000 no início do século 21, sendo que a maioria dessas publicações é feitas por meio de revisões

narrativas, essa, expressa opiniões pessoais e com base em estudos selecionados de forma subjetiva e sem critérios claros, o que leva há um resultado de baixa integridade e conclusões equivocadas. Foi então, em meados dos anos 80, para amenizar a falta de credibilidade encontrada em muitas das publicações, que começaram a surgir alguns estudos para lidar com tais dificuldades, e esses, passaram a ser denominados de Revisão Sistemática (RS) (COUTINHO; BRAGA, 2009). Em março de 1994 foi realizada a conferência de Potsdam-Alemanha, onde se definiu RS como: "A aplicação de estratégias científicas para limitar o viés na reunião sistemática, avaliação crítica e síntese de todos os estudos relevantes em um tópico específico" (COUTINHO; BRAGA, 2009, p.289).

A RS é um tipo de investigação onde se tem como objetivo avaliar, reunir e conduzir uma síntese de vários estudos previamente selecionados, também podendo responder a uma pergunta claramente formulada, por meio de métodos sistemáticos e explícitos para selecionar, avaliar e identificar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos inclusos na revisão (CORDEIRO et al, 2007).

Em uma RS, os objetos de investigação são os estudos selecionados de uma forma sistemática pré-definida de acordo com a necessidade, esse, são chamados de estudos primários que podem ser estudos de acurácia, coortes, ensaios clínicos aleatórios ou qualquer outro tipo de estudo. A escolha do tipo de estudo depende da pergunta a ser respondida, para formular tais perguntas, temos que identificar o problema, qual a intervenção, as comparações a serem realizadas, o desfecho e o tempo necessário para avaliar o desfecho (CORDEIRO et al, 2007).

Para se elaborar uma revisão sistemática, é necessário seguir um roteiro:

- a) questão/Objetivo de estudo da pesquisa: deve-se definir claramente a pergunta a ser respondida pela RS assim como traçar os objetivos da pesquisa;
- b) definição do(s) critério(s) de inclusão/exclusão: define-se o(s) desfecho(s) a ser(em) pesquisado(s), a qualidade metodologia empregada na RS e o delineamento dos estudos preliminares;
- c) estratégia de busca: para realizar uma RS, não existe apenas uma fonte de buscas, há a necessidade de fazer a pesquisa manual em revistas especializadas e anais de congressos, pesquisa de estudos

relevantes em bancos de dados, verificar a qualidade da bibliografia dos estudos relevantes e consultar pesquisadores da área.

- d) seleção dos estudos: essa etapa deve ser feita por mais de um pesquisador, além do desenvolvimento dos critérios para resolução de discordâncias que podem aparecer, após a seleção das pesquisas, as mesmas devem ser lidas para se certificar que atendam ao critério de inclusão e as que não atenderem, devem ser excluídas, informando o motivo da exclusão;
- e) avaliação da qualidade metodológica: avalia-se a qualidade metodológica dos artigos, além de fazer uma lista contendo dados importantes de cada artigo para depois escolher a melhor maneira de analisar os dados coletados na pesquisa;
- f) extração de dados: nessa etapa, mais de um revisor deve extrair os dados dos estudos primários, por meio de formulários padronizados, para evitar viés, que devem constar algumas informações importantes, como: informações do estudo, revisores e características dos estudos primários;
- g) análise dos dados: aqui existe o emprego de técnicas de metanálise, com o objetivo de obter estatísticas que sintetizem os estudos avaliados e selecionados na RS;
- h) interpretação dos resultados: Aqui deve-se considerar as limitações, relatando os vieses e fazendo inferências nas evidências de aplicabilidade do teste, verificar se há existência de evidências, a qualidade do teste em estudo e se deve ser usado (MEDEIROS et al, 2012).

Uma RS pode ser realizada em conjunto com uma metanálise, de forma que uma colabora com a outra para chegar a um resultado mais concreto, principalmente nas etapas de extração de dados, análise dos dados e interpretação dos resultados.

2.3 METANÁLISE

É uma forma de agrupar resultados de vários estudos e unir os dados e analisá-los como se fosse um único estudo ou amplo estudo. Mas dessa forma, desconsidera-se a variabilidade, tamanho e até a aleatoriedade no caso de ensaios clínicos. Visto que esses dados são de grande importância no resultado da pesquisa, logo a forma mais adequada de se analisar os dados dos estudos é por meio de técnicas estatísticas, que vem a ser conhecida como Metanálise. É uma técnica estatística para agrupar os dados de estudos similares, tendo como resultado uma estimativa que resume todos os estudos, porém, para que o resultado tenha um valor que possa ser aplicado, os dados que compõem a metanálise devem provir de uma RS (RODRIGUES; ZIEGELMANN, 2010).

Frequentemente o termo metanálise vem sendo associado ao significado de uma revisão completa, ou seja, uma revisão que abrange uma busca literária, extração de dados e a combinação quantitativa dos dados, em outras situações o termo é associado à descrição de sínteses quantitativas de diferentes estudos em uma revisão sistemática. Há autores que descrevem a metanálise como simplesmente uma revisão sistemática quantitativa (CORDEIRO et al, 2007).

2.3.1 Metanálise de efeito fixo e efeito aleatório

Um dos objetivos de uma metanálise, muitas vezes, é o de estimar o efeito global, ou combinado. Se todos os estudos em análise foram igualmente precisos, pode-se simplesmente calcular a média dos mesmos. No entanto, se alguns estudos eram mais precisos do que outros é necessário atribuir mais peso aos estudos mais precisos. Então ao invés de calcular uma média simples dos pesos pode-se calcular uma média ponderada, com mais peso dado a alguns estudos e menos peso dado a outros. A pergunta que temos de abordar, então, é como os pesos são atribuídos. Acontece que isso depende do que se entende por um "efeito combinado". Existem dois modelos utilizados na metanálise, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeito aleatório. Os dois fazem suposições diferentes sobre a natureza dos estudos, e essas premissas levam a definições diferentes para o efeito

combinado e diferentes mecanismos de atribuição de pesos (BORENSTEIN; HEDGES; ROTHSTEIN, 2007, tradução nossa).

Em metanálise de efeito fixo, é assumido que o peso de cada estudo é o mesmo em todos, ou fixo, a diferença é devido unicamente ao efeito do acaso. De outra forma, todos os fatores que podem influenciar no peso, são os mesmos em todos os estudos e, portanto, o peso é o mesmo em todos os estudos (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

No modelo de efeito fixo, discutido acima, inicia-se com a suposição de que o peso do resultado verdadeiro é o mesmo em todos os estudos. No entanto, em muitas revisões sistemáticas essa suposição é implausível. Quando se decide incorporar um grupo de estudos sobre uma metanálise, assume-se que os estudos têm uma semelhança em comum, fazendo sentido para sintetizar a informação, mas geralmente não há razão para supor que eles são idênticos no sentido de que o peso do resultado seja exatamente o mesmo em todos os estudos. Por exemplo, suponha que trabalha-se com estudos que comparam a proporção de pacientes que desenvolvem uma doença em dois grupos (vacinados versus placebo²). Se o tratamento funciona espera-se que o peso do efeito entre os estudos, sejam semelhantes, mas não idênticos. O peso do efeito pode ser maior ou menor quando os participantes são mais velhos, ou mais educados, ou mais saudáveis do que os outros e assim por diante, porque os estudos diferem nas misturas de participantes, entre outras razões, pode haver pesos diferentes entre os estudos. Uma maneira de abordar esta variação entre os estudos é a realização de uma metanálise de efeitos aleatórios. Onde geralmente se assumem que os pesos dos efeitos são normalmente distribuídos (BORENSTEIN, 2009, tradução nossa).

2.3.2 Heterogeneidade

Quando é realizada uma RS, os estudos inclusos variam naturalmente, esta variação é denominada Heterogeneidade, a mesma pode ser causada por diversas situações, como a diferença entre os pacientes, clima onde os mesmos

² Placebo: Preparado sem nenhuma ação ou efeito, usado em estudos para determinar a eficácia de substâncias medicinais.

vivem, sua situação econômica, entre outras, assim como entre os métodos de interpretação e avaliação de resultado de cada estudo e de forma geral, os mesmos são realizados individualmente. Uma Metanálise só deve ser realizada se os estudos são relativamente semelhantes, ou homogêneos, de modo que os resultados da análise possam vir a fornecer informações clínicas úteis. Se há uma divergência, não é possível chegar a um resultado real significativo, apesar do fato, uma metanálise foi realizada, em outras palavras, uma metanálise de estudos mal conduzidos irá produzir um resultado pobre, não tendo uma aplicação clínica (MOORE, 2012, tradução nossa).

2.4 TESTES DIAGNÓSTICOS

A maior parte dos trabalhos clínicos se concentra na busca diagnóstica de doença, para efetuar tal busca, o médico utiliza-se de um raciocínio probabilístico para chegar a um diagnóstico: por exemplo, quais as chances de um paciente com febre, vômito e cefaleia ser diagnosticado com meningite? E se o paciente apresentar rigidez na nuca, a probabilidade aumenta ou diminui? Note que o paciente pode ou não ter a doença, mas o médico não tem certeza, então para diminuir sua incerteza, ele utiliza testes diagnósticos. Na medicina moderna, as leis da probabilidade são utilizadas como uma importante ferramenta no auxílio de interpretação de testes diagnósticos, ao interpretar um teste o médico pode ter quatro possibilidades: Um verdadeiro-positivo, quando o paciente contém a doença e o resultado do exame é positivo; um falso-positivo ocorre quando o resultado do teste é positivo, mas o paciente não está doente; um verdadeiro-negativo ocorre caso o resultado der negativo e o paciente não está doente; e por fim um falso-negativo, que ocorre quando o paciente possui a doença, mas o resultado do teste é negativo (MEDRONHO; PEREZ, 2009).

A tabela 1 demonstra a relação entre os quatro possíveis resultados:

Tabela 1 - Possíveis resultados de um Teste Diagnóstico para identificar uma doença.

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

Fonte: Medronho e Perez (2009).

3 DIAGNOSTIC ODDS RATIO

Um estudo tem dois grupos de pacientes, um primeiro, ao qual foi realizado o tratamento de uma determinada doença e outro grupo que não foi tratado, o grupo de controle, utiliza-se o método de *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) para calcular o quanto a chance do primeiro grupo desenvolver a doença é maior ou menor em relação ao segundo grupo, devido a realização do tratamento.

A DOR é o cálculo da razão entre essas duas chances. Por exemplo, as chances de morte de um grupo tratado seriam de 5/95 ou 0,0526 (onde a chance de morte no grupo tratado é 5/100 e que a chance de vida é de 95/100), enquanto que as chances de morte no grupo de controle seriam 10/90 ou 0,1111. A razão das duas chances, então, seria 0.0526/0.1111, ou 0,4737 (BORENSTEIN et al, 2009, tradução nossa).

Para DOR, os cálculos são realizados numa escala logarítmica. Calcula-se o log de DOR, e o erro padrão do log de DOR, e esses números são utilizados para executar a análise de dados da metanálise.

O cálculo do DOR é dado conforme a fórmula 1.

$$OddsRatio = OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (1)$$

Onde a é o número de verdadeiros-positivos, b o número de falsos-positivos, c o número de falsos-negativos e d o número de verdadeiros-negativos.

E então, na fórmula 2, temos o log para DOR (COUTINHO; BRAGA, 2009).

$$LogOR = Log_e(OR) = \ln(OR) \quad (2)$$

Com a variância aproximada calculada a partir da fórmula 3 (SUTTON et al, 2000, tradução nossa).

$$V_{LogOR} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \quad (3)$$

E erro padrão aproximado obtido utilizando a fórmula 4.

$$EP_{LogOR} = \sqrt{V_{LogOR}} \quad (4)$$

O Intervalo de Confiança (IC) de 95%(95%IC) para o *Odds Ratio* é obtido por meio da fórmula 5 (COUTINHO; BRAGA, 2009).

$$95\%IC = OR \times e^{\pm 1,96 \times EP_{LogOR}} \quad (5)$$

3.1 DOR DE EFEITO FIXO PELO MÉTODO DE MANTEL-HAENSZEL

Uma RS consiste na junção de vários estudos semelhantes como um grupo de pessoas que estão participando de um mesmo tratamento, e para se estimar o valor da chance global desse tratamento, é utilizado o cálculo do *Odds Ratio de Mantel-Haenszel*(OR_{mh}).

Este método foi descrito pela primeira vez por Mantel e Haenszel, proposto para o uso em *OR* de estudos estratificados de caso-controle. Posteriormente, Mantel relata que o método poderia ser utilizado em outros problemas (SUTTON et al, 2000, tradução nossa).

Para se calcular o OR_{mh} é usado o seguinte conjunto de fórmulas, sendo i o valor sequencial de cada estudo:

$$OR_{mh} = \frac{\sum(w_i OR_i)}{\sum w_i} \quad (6)$$

Na fórmula 6 é apresentado o cálculo do *OR* pelo método de Mantel-Haenszel, onde OR_i representa o *OR* de cada estudo da metanálise, e seu cálculo é feito através da fórmula 1, w_i que representa o peso de cada estudo, pode ser calculado pela fórmula 7 (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

$$w_i = \frac{b_i c_i}{a_i + b_i + c_i + d_i} \quad (7)$$

O IC de 95% pode ser calculado utilizando a fórmula 8.

$$95\%IC = e^{\ln(OR_{mh}) \pm 1,96 \sqrt{varOR_{mh}}} \quad (8)$$

Para realizar o cálculo do IC de OR_{mh} , temos que calcular a sua variância, a mesma pode ser obtida pela equação 9 (SUTTON et al, 2000, tradução nossa).

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} \left(\frac{E}{R^2} + \frac{F+G}{R \times S} + \frac{H}{S^2} \right) \quad (9)$$

Onde:

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i \quad (10)$$

$$R = \sum \frac{a_i d_i}{N_i} \quad (11)$$

$$S = \sum \frac{b_i c_i}{N_i} \quad (12)$$

$$E = \sum \frac{(a_i + d_i) a_i d_i}{N_i^2} \quad (13)$$

$$F = \sum \frac{(a_i + d_i) b_i c_i}{N_i^2} \quad (14)$$

$$G = \sum \frac{(b_i + c_i) a_i d_i}{N_i^2} \quad (15)$$

$$H = \sum \frac{(b_i + c_i) b_i c_i}{N_i^2} \quad (16)$$

Sendo i e o número do estudo no somatório, que vai de 1 (um) até o número de estudos da metanálise, a_i é o número de verdadeiros-positivos, b_i o de falsos-positivos, c_i o de falsos-negativos e d_i o de verdadeiros-negativos do estudo i .

3.2 HETEROGENEIDADE

O Valor da heterogeneidade serve como um teste de significância da metanálise, suas principais características são de que a mesma é sensível ao número de estudos, mas não é afetada pelo método usado no cálculo do OR da RS (BORENSTEIN et al, 2009, tradução nossa).

3.2.1 Cálculo do Q de Cochran

O método mais comum para se calcular a heterogeneidade dos estudos é realizado pela Fórmula 17, o seu resultado indica se há heterogeneidade ou não (SUTTON et al, 2000, tradução nossa):

$$Q = \sum \frac{1}{var_i} [\ln(OR_i) - \ln(OR_{mh})]^2 \quad (17)$$

O valor var_i pode ser calculado por meio da Fórmula 3.

3.2.2 Cálculo do I^2

I^2 é a razão entre a heterogeneidade e a variação total do efeito combinado, ou OR, observado, um tipo de sinal para apontar algum tipo de irregularidade. As qualidades que a tornam útil para esta finalidade são de que ele não é sensível ao método para calcular o efeito combinado e não é sensível ao número de estudos, seu valor pode ser calculado através do cálculo 18 e está contido no intervalo $0\% \leq I^2 \leq 100\%$, caso seu valor seja menor que 0 (zero), ele é igual a 0 (zero) (BORENSTEIN et al, 2009, tradução nossa).

$$I^2 = \begin{cases} \left(\frac{Q - gl}{Q}\right) \times 100\%, & \text{para } Q > gl \\ 0, & \text{para } Q \leq gl \end{cases} \quad (18)$$

Onde o grau de liberdade (gl) é obtido pela fórmula 19.

$$gl = k - 1 \quad (19)$$

Sendo k o número de estudos presente na RS.

4 TRABALHOS CORRELATOS

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

4.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE COM ENFOQUE NA ACURÁCIA DE TESTES DIAGNÓSTICOS

O seguinte artigo foi publicado pelos autores Lídia Rosi Medeiros, Priscyla Waleska Azevedo Simões, Kristian Madeira, Napoleão Chiamonte Silva, Suéli Lumertz e Maria Inês da Rosa nos Arquivos Catarinenses de Medicina em 2012.

O artigo realiza um estudo sobre como realizar uma RS mostrando sua aplicação, informando como se deve escolher os estudos que iram compor a RS, discutindo as etapas e utilizando o método de OR para a análise dos dados e finalizando com a importância de se realizar uma RS de boa qualidade.

4.2 A TÉCNICA DE ASSOCIAÇÃO PELO ALGORITMO FREQUENT PATTERN-GROWTH (FP-GROWTH) NA SHELL ORION DATA MINING ENGINE

A seguinte monografia foi desenvolvida pelo acadêmico Júlio César Borba Nandi sob a orientação da prof^a MSc. Merisandra Côrtes de Mattos Garcia na UNESC para a obtenção do título de Bacharel em Ciência da Computação em 2013.

O trabalho trata o desenvolvimento da funcionalidade/módulo *Frequent Pattern-Growth* da *Shell Orion*, um algoritmo que visa superar as limitações do algoritmo Apriori, melhorando a eficiência na descoberta de regras de associação.

Após a implementação e teste, a *Shell Orion* encontrou corretamente as regras de associações úteis e fortes, comparados com os resultados encontrados com a *Waikato Environment for Knowledge Analysis* (WEKA) e tendo um tempo de execução ligeiramente maior em comparação aos tempos obtidos pela WEKA.

4.3 META-DISC: A SOFTWARE FOR META-ANALYSIS OF TEST ACCURACY DATA

O seguinte artigo foi publicado pelos autores Javier Zamora, Victor Abraira, Alfonso Muriel, Khalid Khan e Arri Coomarasamy no BMC Medical Research Methodology em 2006.

O artigo trata da análise e apresentação do *software* Meta-DiSc, visando as funcionalidades necessárias para a realização de uma RS, assim como a apresentação dos resultados obtidos, também avaliando sua usabilidade, *feedback* para o usuário e dificuldade de instalação do mesmo.

Conclui-se que o *software* abrange uma grande quantidade de cálculos explorados em publicações de artigos científicos, assim como geração de gráficos e figuras de alta qualidade, também foi constatado que o *software* está em constante desenvolvimento, implementando novos métodos à medida que os mesmos vão se consolidando.

5 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO

Esse projeto tem como objetivo o desenvolvimento de uma biblioteca Java capaz de realizar os cálculos de OR e OR_{mh} , também desenvolvendo uma interface, para o usuário realizar os cálculos e análise dos resultados.

5.1 METODOLOGIA

Para a realização desse trabalho foi necessário compreender os princípios de MBE, RS e Metanálise, assim como o OR de efeito fixo pelo método de Metal-Haenszel, o ponto essencial para o desenvolvimento do módulo *Diagnostic Odds Ratio* da *Shell Meta-Analyse Pearson*. Para o auxílio com os conceitos de metanálise, foi realizada a pesquisa em diversos livros da área.

5.1.1 Biblioteca Diagnostic Odds Ratio

Inicialmente foi sugerido o desenvolvimento de um módulo completo para a *Shell Meta-Analyse Pearson* (nome em homenagem ao estatístico Karl Pearson que publicou a primeira metanálise que se tem registro), esta ideia partiu do professor Msc. Kristian Madeira. Foi então proposto o desenvolvimento de uma suíte de soluções *web*, tendo em vista a facilidade de acessar os dados, assim como a agilidade na utilização da ferramenta, visto que uma aplicação *web* requer apenas a instalação de um *browser*, programa presente em praticamente todos os computadores, e uma conexão com a Internet. Logo em seguida iniciou-se o levantamento dos dados necessários para o desenvolvimento da aplicação.

Conforme o desenvolvimento do projeto, percebeu-se que a criação de uma biblioteca e uma interface independente neste caso, seria a melhor solução, visto o nível de complexidade que o módulo iria gerar na manutenção da *shell* e a possibilidade de aplicações dos métodos de cálculo em outras situações.

A Biblioteca *Diagnostic Odds Ratio* tem como finalidade a realização do cálculo do *Odds Ratio* em um metanálise, sendo necessário ser realizada uma RS para se obter os dados necessários para a entrada no módulo e realizar o processamento desses dados.

Para o melhor entendimento da DOR, pode-se considerar o estudo de caso-controle da Tabela 2:

Tabela 2 - Estimativa do DOR num estudo caso-controle.

	Caso	Controle	Total
E	15	67	82
Ē	102	804	906
Total	117	871	988

Fonte: Medronho (2004).

Onde E representa um grupo que realizou um determinado tratamento e Ē o grupo placebo.

5.1.1.1 Cálculo do Odds Ratio

Para do desenvolvimento dos cálculos, foi utilizado o tipo de variável *BigDecimal*, esse tipo de variável do Java é preparado para a manipulação de números decimais grandes, contendo métodos para arredondamento. O cálculo foi realizado da seguinte forma:

- a) verifica-se se todos os campos do estudo foram preenchidos, caso contrário, lança-se um *Exception*, que significa a existência de erro no processo;
- b) em seguida é checado se algum valor do estudo é igual a 0(zero), se for encontrado algum, soma-se 0,5 a todos os valores desse estudo;
- c) após as verificações são realizados os cálculos do divisor e dividendo presente na Fórmula 1 e em seguida a divisão e o arredondamento, conforme os valores passados por parâmetros, e o valor do cálculo é retornado.

A escala varia de 1 a 10 e conta com os tipos seguintes tipos de arredondamento: truncado, arredondado para baixo e arredondado para cima. No primeiro método, o resultado é simplesmente cortado no tamanho da escala, ou seja, não é feito nenhum tipo de tratamento com as casas decimais após a escala a ser

utilizada (Ex: o número 0,8965448 arredondado com uma escala de 3 retornará 0,896), no segundo e terceiro métodos, é realizado o arredondamento, quando o número é cortado, é verificado a primeira casa decimal após a escala, caso seja menor que 5, o último dígito do número é cortado e mantido com seu valor, caso for maior que 5, o mesmo é somado a 1 (Ex: o número 0,8965448 arredondado com uma escala igual a 2, ficará 0,90 e com 4 dígitos ficará 0,8965). A diferença entre os dois últimos métodos está no número após o corte ser ou não igual a 5. No segundo caso, o último dígito do número arredondado é mantido e no terceiro o mesmo é somado a 1 (Ex: 0,8965448 arredondado com uma escala igual a 3, com o método de arredondamento para baixo fica igual a 0,896 e com o método de arredondamento para cima, fica 0,897). Agora segue um exemplo do cálculo usando o estudo da Tabela 2, utilizando o arredondamento para cima com escala 2:

Primeiro vamos aplicar os valores na fórmula 1:

$$\text{Verdadeiro-positivo: } a = 15$$

$$\text{Falso-positivo: } b = 67$$

$$\text{Falso-negativo: } c = 102$$

$$\text{Verdadeiro-negativo: } d = 804$$

Substituindo na fórmula:

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c} = \frac{15 \times 804}{67 \times 102}$$

Realizando a multiplicação dos divisor e dividendo

$$OR = \frac{12060}{6834}$$

Após a divisão, temos o seguinte resultado:

$$OR = 1,7647058823$$

Aplicando o arredondamento, ficamos com o seguinte resultado:

$$OR = 1,76$$

5.1.1.1.1 Intervalo de Confiança

Assim como no cálculo do OR , é verificado no estudo se existe algum valor igual a 0 (zero), caso sim, todos os valores são somados a 0,5, essa verificação é realizada para todos os cálculos de OR e OR_{mh} , para encontrar-se os valores do IC é necessário antes calcular o EP_{LogOR} para o OR calculado, utilizando a Tabela 2, será demonstrado o cálculo do EP_{LogOR} :

Primeiro é necessário calcular a variância do OR , substituindo os valores na Fórmula 3, tem-se:

$$V_{LogOR} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} = \frac{1}{15} + \frac{1}{67} + \frac{1}{102} + \frac{1}{804}$$

Após realizar a divisão e a soma

$$V_{LogOR} = 0,0926397424$$

Com o valor de V_{LogOR} calculado, pode-se então prosseguir com o cálculo do EP, aplicando esse resultado na Fórmula 4, tem-se a seguinte situação:

$$EP_{LogOR} = \sqrt{V_{LogOR}} = \sqrt{0,0926397424}$$

Calculando a radiciação tem-se o valor do EP_{LogOR} :

$$EP_{LogOR} = 0,3043677750$$

Aplicando o resultado encontrado na Fórmula 5, obtém-se então o valor do 95%IC:

$$95\%IC = OR \times e^{\pm 1,96 \times EP_{LogOR}} = 1,7647058823 \times e^{\pm 1,96 \times 0,3043677750}$$

Por se tratar de um intervalo, o resultado de IC tem dois valores, um superior e um inferior e é descrito conforme o resultado abaixo:

$$95\%IC = [1,7647058823 \times e^{-1,96 \times 0,3043677750} \text{ a } 1,7647058823 \times e^{+1,96 \times 0,3043677750}]$$

$$95\%IC = [0,9718276535 \text{ a } 3,2044641246]$$

5.1.1.1.2 Peso

O peso (w_i) do estudo já faz parte do método de *Mantel-Haenszel* e pode ser obtido por meio da Fórmula 7, apesar de ser parte do OR_{mh} , que se refere ao valor combinado dos estudos, seu cálculo ainda e feito individualmente para cada estudo, para se chegar ao seu valor tem que substituir os valores da Tabela 2:

$$w_i = \frac{b_i c_i}{a_i + b_i + c_i + d_i} = \frac{67 \times 102}{15 + 67 + 102 + 804}$$

Executando a multiplicação e a soma e logo após a divisão:

$$w_i = \frac{6834}{988} = 6,9170040485$$

Logo, apresenta-se o w_i do estudo que é igual a 6,9170040485.

5.1.1.2 Cálculo do Odds Ratio Mantel-Haenszel

Para realizar os cálculos de OR_{mh} , será considerada a tabela abaixo.

Tabela 3 - Dados de cinco ensaios investigativos sobre a eficiência de antibióticos versus placebo para resfriado comum.

Est.	Curados em tratamento	Curados sem tratados	Não curados em tratamento	Não curados sem tratamento	OR	95%IC	Peso
1	67	69	87	86	0,96	0,61 a 1,50	19,03
2	49	48	97	94	0,99	0,61 a 1,61	16,08
3	166	83	8	4	1,00	0,29 a 3,42	2,54
4	9	10	4	6	1,35	0,29 a 6,38	1,59
5	117	56	12	3	0,52	0,14 a 1,93	2,26

Fonte: Sutton et al (tradução nossa , 2000).

O OR_{mh} é o cálculo da estatística global dos estudos que compõem a metanálise, seu resultado pode ser obtido por meio da Fórmula 6, como essa trata-se de um somatório, todos os valores são usados no cálculo, sendo assim ao substituir os valores da Tabela 3, temos:

Calculando o w_i (peso do estudo – Fórmula 7) de cada estudo:

$$a_1 = 67, b_1 = 69, c_1 = 87 \text{ e } d_1 = 86$$

$$w_1 = \frac{69 \times 87}{67 + 69 + 87 + 86} = \frac{6003}{309} = 19,42$$

$$a_2 = 15, b_2 = 67, c_2 = 102 \text{ e } d_2 = 804$$

$$w_2 = \frac{48 \times 97}{49 + 48 + 97 + 94} = \frac{4656}{288} = 16,16$$

$$a_3 = 15, b_3 = 67, c_3 = 102 \text{ e } d_3 = 804$$

$$w_3 = \frac{83 \times 8}{166 + 83 + 8 + 4} = \frac{664}{261} = 2,54$$

$$a_4 = 15, b_4 = 67, c_4 = 102 \text{ e } d_4 = 804$$

$$w_4 = \frac{10 \times 4}{9 + 10 + 4 + 6} = \frac{40}{29} = 1,37$$

$$a_5 = 15, b_5 = 67, c_5 = 102 \text{ e } d_5 = 804$$

$$w_5 = \frac{56 \times 12}{117 + 56 + 12 + 3} = \frac{672}{188} = 3,57$$

Agora substituindo os valores na fórmula do OR_{mh} :

$$OR_{mh} = \frac{\sum(w_i OR_i)}{\sum w_i}$$

$$OR_{mh} = \frac{(19,42 \times 0,96) + (16,16 \times 0,99) + (2,54 \times 1) + (1,37 \times 1,35) + (3,57 \times 0,52)}{19,43 + 16,17 + 2,54 + 1,38 + 3,57}$$

Realizando as multiplicações do dividendo e a soma do divisor:

$$OR_{mh} = \frac{18,6432 + 15,9984 + 2,54 + 1,8495 + 1,8564}{41,5}$$

Finalizando com a soma do dividendo:

$$OR_{mh} = \frac{40,8875}{43,09} = 0,95$$

5.1.1.2.1 Intervalo de Confiança

Da mesma forma que ocorre individualmente nos estudos, na estatística agrupada também temos o IC, assim como antes, seu cálculo é uma exponencial, seu valor pode ser obtido por meio da resolução da Fórmula 8. Além do valor do OR_{mh} é necessário calcular a $varOR_{mh}$, para isso, faz-se necessário resolver a Fórmula 9, mas devido a sua complexidade a mesma foi dividida entre as Fórmulas 10 à 16, então substituindo os valores da Tabela 3, obtém-se:

Total de resultados (N_i) dos estudos:

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i$$

$$N_1 = 67 + 69 + 87 + 86 = 309$$

$$N_2 = 49 + 48 + 97 + 94 = 288$$

$$N_3 = 166 + 83 + 8 + 4 = 261$$

$$N_4 = 9 + 10 + 4 + 6 = 29$$

$$N_5 = 117 + 56 + 12 + 3 = 188$$

Calculando o valor de R:

$$R = \sum \frac{a_i d_i}{N_i}$$

$$R = \frac{67 \times 86}{309} + \frac{49 \times 94}{288} + \frac{166 \times 4}{261} + \frac{9 \times 6}{29} + \frac{117 \times 3}{188}$$

$$R = \frac{5762}{309} + \frac{4606}{288} + \frac{664}{261} + \frac{54}{29} + \frac{351}{188}$$

$$R = 18,6472 + 15,993 + 2,544 + 1,862 + 1,867$$

$$R = 40,9132$$

Calculando S:

$$S = \sum \frac{b_i c_i}{N_i}$$

$$S = \frac{69 \times 87}{309} + \frac{48 \times 97}{288} + \frac{83 \times 8}{261} + \frac{10 \times 4}{29} + \frac{56 \times 12}{188}$$

$$S = \frac{6003}{309} + \frac{4656}{288} + \frac{664}{261} + \frac{40}{29} + \frac{672}{188}$$

$$S = 19,4271 + 16,1666 + 2,544 + 1,3793 + 3,5744$$

$$S = 43,0914$$

Calculando E:

$$E = \sum \frac{(a_i + d_i)a_i d_i}{N_i^2}$$

$$E = \frac{(67 + 86)67 \times 86}{309^2} + \frac{(49 + 94)49 \times 94}{288^2} + \frac{(166 + 4)166 \times 4}{261^2} + \frac{(9 + 6)9 \times 6}{29^2} + \frac{(117 + 3)117 \times 3}{188^2}$$

$$E = \frac{153 \times 5762}{95481} + \frac{143 \times 4606}{82944} + \frac{170 \times 664}{68121} + \frac{15 \times 54}{841} + \frac{120 \times 351}{35344}$$

$$E = \frac{881586}{95481} + \frac{658658}{82944} + \frac{112880}{68121} + \frac{810}{841} + \frac{42120}{35344}$$

$$E = 9,2334 + 7,9409 + 1,657 + 0,9631 + 1,1917$$

$$E = 20,9861$$

Calculando F:

$$F = \sum \frac{(a_i + d_i)b_i c_i}{N_i^2}$$

$$F = \frac{(67 + 86)69 \times 87}{309^2} + \frac{(49 + 94)48 \times 97}{288^2} + \frac{(166 + 4)83 \times 8}{261^2} + \frac{(9 + 6)10 \times 4}{29^2} + \frac{(117 + 3)56 \times 12}{188^2}$$

$$F = \frac{153 \times 6003}{95481} + \frac{143 \times 4656}{82944} + \frac{170 \times 664}{68121} + \frac{15 \times 40}{841} + \frac{120 \times 672}{35344}$$

$$F = \frac{918459}{95481} + \frac{665808}{82944} + \frac{112880}{68121} + \frac{600}{841} + \frac{80640}{35344}$$

$$F = 9,6192 + 8,0271 + 1,657 + 0,7134 + 2,2815$$

$$F = 22,2982$$

Calculando G:

$$G = \sum \frac{(b_i + c_i)a_i d_i}{N_i^2}$$

$$G = \frac{(69 + 87)67 \times 86}{309^2} + \frac{(48 + 97)49 \times 94}{288^2} + \frac{(83 + 8)166 \times 4}{261^2} + \frac{(10 + 4)9 \times 6}{29^2} + \frac{(56 + 12)117 \times 3}{188^2}$$

$$G = \frac{156 \times 5762}{95481} + \frac{145 \times 4606}{82944} + \frac{91 \times 664}{68121} + \frac{14 \times 54}{841} + \frac{68 \times 351}{35344}$$

$$G = \frac{898872}{95481} + \frac{667870}{82944} + \frac{60424}{68121} + \frac{756}{841} + \frac{23868}{35344}$$

$$G = 9,4141 + 8,052 + 0,887 + 0,8989 + 0,6753$$

$$G = 19,9273$$

Calculando H:

$$H = \sum \frac{(b_i + c_i)b_i c_i}{N_i^2}$$

$$H = \frac{(69 + 87)69 \times 87}{309^2} + \frac{(48 + 97)48 \times 97}{288^2} + \frac{(83 + 8)83 \times 8}{261^2} + \frac{(10 + 4)10 \times 4}{29^2} + \frac{(56 + 12)56 \times 12}{188^2}$$

$$H = \frac{156 \times 6003}{95481} + \frac{145 \times 4656}{82944} + \frac{91 \times 664}{68121} + \frac{14 \times 40}{841} + \frac{68 \times 672}{35344}$$

$$H = \frac{936468}{95481} + \frac{675120}{82944} + \frac{60424}{68121} + \frac{560}{841} + \frac{45696}{35344}$$

$$H = 9,8078 + 8,1394 + 0,887 + 0,6658 + 1,2928$$

$$H = 20,7928$$

Agora substituindo os valores ($R = 40,9132$, $S = 43,0914$, $E = 20,9861$, $F = 22,2982$, $G = 19,9273$ e $H = 20,7928$) na equação 9 para se obter a variância de OR_{mh} :

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} \left(\frac{E}{R^2} + \frac{F + G}{R \times S} + \frac{H}{S^2} \right)$$

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} \left(\frac{20,9861}{40,9132^2} + \frac{22,2982 + 19,9273}{40,9132 \times 43,0914} + \frac{20,7928}{43,0914^2} \right)$$

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} \left(\frac{20,9861}{1673,8899} + \frac{42,2252}{1763,007} + \frac{20,7928}{1856,8687} \right)$$

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} (0,0125 + 0,0239 + 0,0111)$$

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} (0,0475) = 0,0237$$

Agora que o OR_{mh} (0,95) e sua variância (0,0237) foram calculados, pode-se então obter o IC:

$$95\%IC = e^{\ln(OR_{mh}) \pm 1,96\sqrt{varOR_{mh}}}$$

$$95\%IC = e^{\ln(0,95) \pm 1,96\sqrt{0,0237}}$$

$$95\%IC = e^{-0,0512 \pm 1,96 \times 0,1539}$$

$$95\%IC = e^{-0,0512 \pm 0,3016}$$

Logo o intervalo de confiança fica:

$$95\%IC = [95\%IC = e^{-0,0512-0,3016} \text{ a } 95\%IC = e^{-0,0512+0,3016}]$$

$$95\%IC = [0,71 \text{ a } 1,29]$$

5.1.1.3 Heterogeneidade Q de Cochran e I²

Com os valores do peso e OR de cada estudo (Tabela 3) e OR_{mh} da combinação de todos, é possível chegar à heterogeneidade dos estudos, esse valor é obtido por meio da resolução da Fórmula 17, inserindo os valores obtidos na equação:

$$\text{Estudo 1: } OR = 0,96 \text{ e } w_1 = \frac{1}{var_1} = 19,03;$$

Estudo 2: $OR = 0,99$ e $w_2 = \frac{1}{var_2} = 16,08$;

Estudo 3: $OR = 1,00$ e $w_3 = \frac{1}{var_3} = 2,54$;

Estudo 4: $OR = 1,35$ e $w_4 = \frac{1}{var_4} = 1,59$;

Estudo 5: $OR = 0,52$ e $w_5 = \frac{1}{var_5} = 2,26$.

$$Q = \sum \frac{1}{var_i} [\ln(OR_i) - \ln(OR_{mh})]^2$$

$$Q = 19,03(\ln 0,96 - \ln 0,95)^2 + 16,08(\ln 0,99 - \ln 0,95)^2 + 2,54(\ln 1 - \ln 0,95)^2 + 1,59(\ln 1,35 - \ln 0,95)^2 + 2,26(\ln 0,52 - \ln 0,95)^2$$

$$Q = 19,03(-0,0408 - 0,0512)^2 + 16,08(-0,01 - 0,0512)^2 + 2,54(0 - 0,0512)^2 + 1,59(0,3001 - 0,0512)^2 + 2,26(-0,6539 - 0,0512)^2$$

$$Q = 19,03(-0,092)^2 + 16,08(-0,0612)^2 + 2,54(-0,0512)^2 + 1,59(0,2489)^2 + 2,26(-0,7051)^2$$

$$Q = 19,03 \times 0,0084 + 16,08 \times 0,0037 + 2,54 \times 0,0026 + 1,59 \times 0,0619 + 2,26 \times 0,4971$$

$$Q = 0,1598 + 0,0594 + 0,0066 + 0,0984 + 1,1234$$

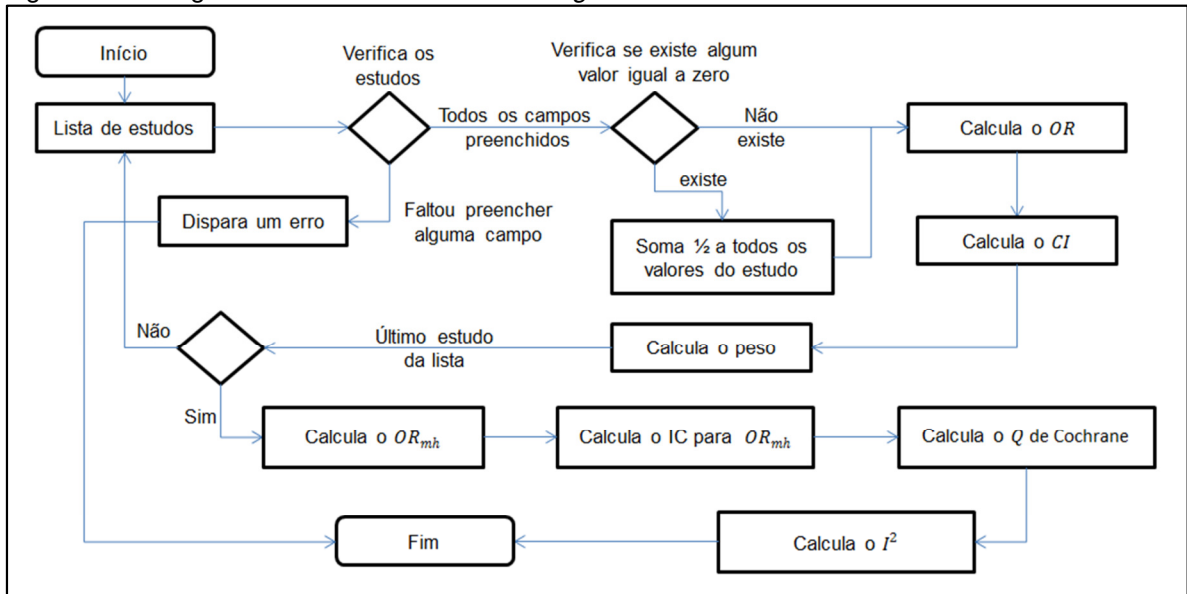
$$Q = 1,1473$$

Após o cálculo do Q , pode-se calcular o I^2 , neste caso, o mesmo é igual a 0 (zero), pois o valor de Q é menor que o número de estudos que compõem a RS menos 1 (o grau de liberdade), conforme a Fórmula 19.

5.1.1.4 Fluxograma do cálculo do Módulo Diagnostic Odds Ratio

A Figura 1 descreve o processo de cálculo do Módulo *Diagnostic Odds Ratio*.

Figura 1 - Fluxograma do cálculo do Módulo *Diagnostic Odds Ratio*



Fonte: do autor.

Para o desenvolvimento do Módulo *Diagnostic Odds Ratio* foi utilizada a linguagem de programação Java versão 1.8 (Java 8), sua escolha foi devido a sua facilidade de desenvolvimento, sua portabilidade e por ser uma linguagem com grande suporte a sistema web de grande porte, além de ser a linguagem que o pesquisador tinha maior conhecimento.

5.1.1.5 Java

Linguagem de programação é a ferramenta que um profissional da computação utiliza para escrever programas, criando um conjunto de instruções que são interpretadas pelo hardware a fim de executar um determinado processo (VAREJÃO, 2004).

A linguagem de programação Java, inicialmente chamada de Oak (em português, "carvalho"), teve seu início em 1991 onde a Sun Microsystems tinha um projeto para possibilitar a comunicação entre computadores, equipamentos eletrônicos e eletrodomésticos. O resultado do projeto foi um controle remoto chamado *7(*StarSeven*), o mesmo possuía uma interface gráfica, sensível ao toque que era capaz de interagir com vários equipamentos. O controle não teve êxito, pois foi considerado muito a frente do seu tempo. Foi então que em 1995 a linguagem

Oak foi adaptada para a Internet e passou assim a ser chamada de Java (LUCKOW; MELO, 2010).

Deitel e Deitel (2010), fala que Java é a linguagem preferida para o desenvolvimento de aplicações *web* e *softwares* de dispositivos que se comunicam por rede, sua evolução foi tão rápida que atualmente existem 3 versões do Java, cada uma voltada para um nicho diferente de programas:

- a) *Java Standard Edition* (Java SE) utilizado no desenvolvimento de aplicações desktop;
- b) *Java Enterprise Edition* (Java EE) voltado para o desenvolvimento de aplicações *Web* e aplicações distribuídas em rede;
- c) *Java Micro Edition* (Java ME) preparado para o desenvolvimento de aplicações para dispositivos de pouco memória (DEITEL; DEITEL, 2010).

As principais características do Java são:

- a) simplicidade, pois permite o desenvolvimento em diferentes sistemas e hardware, sem a necessidade do desenvolvedor se preocupar com os aspectos de infraestrutura;
- b) orientada a objeto, Java foi desenvolvida a partir do paradigma de orientação a objeto, sendo assim, há a possibilidade de se aplicar os conceitos de herança, polimorfismo e encapsulamento presentes na Programação Orientada a Objetos(POO);
- c) multithread, permite a utilização do conceito de multithread, incluindo o mecanismo de sincronização de processos;
- d) interpretada, ou seja, ao ser compilada tem-se a geração de um bytecode, um arquivo intermediário (nem texto nem executável), esse arquivo, por sua vez, pode ser executado em qualquer sistema que possua uma Java Virtual Machine(JVM);
- e) independente de arquitetura, o Java está projetado para suportar sistemas de plataformas heterogêneas, como Unix, Linux e Mainframe;
- f) portabilidade, como os programas são desenvolvidos para a JVM, basta ter um sistema com uma JVM que o programa pode ser executado;
- g) alto desempenho, o desempenho do Java sempre foi comparado com as linguagens compiladas, como o um programa Java executa um

código previamente analisado e convertido em um formato intermediário, bytecode, o seu desempenho é relativamente bom. A linguagem Java, oferece a opção de ser compilada, porém, este programa só poderá ser executado na plataforma a qual ele foi compilado;

- h) robusta, Java é considerada robusta, pois foi projetada para que na compilação seja feita uma checagem para verificar a existência de códigos que nunca serão executados, também em tempo de compilação, são verificados erros de lógica, inicialização automática de variáveis e manipulação de exceções;
- i) segurança, tanto a linguagem como a JVM, foram projetadas para que nenhum programa escrito em outra linguagem possa ser instalado automaticamente a partir de um código Java (MENDES, 2009).

Uma das principais características do Java é que ela utiliza o paradigma de orientação a objetos, mas o que vem a ser POO:

É um paradigma de programação de computadores onde se usam classes e objetos, criados a partir dos modelos descritos anteriormente, para representar e processar dados usando programas de computadores. Em programação orientada a objetos, os dados pertencentes aos modelos são representados por tipos de dados nativos, ou seja, que são característicos da linguagem de programação. Dados também podem ser representados por modelos já existentes na linguagem ou por outros modelos criados pelo programador (SANTOS, 2003, p.4).

5.1.1.5.1 Java Enterprise Edition

A Java Enterprise Edition (Java EE) consiste em uma plataforma para o desenvolvimento de aplicações de grande porte e/ou para Internet, esta contém uma estrutura base que abrange desde bibliotecas e funcionalidades voltadas para aplicações distribuídas, por meio de componentes modulares executados em servidores de aplicações preparados com suporte à escalabilidade, segurança, integridade e outros requisitos para grandes aplicações. Java EE é composta por uma série de especificações com os mais diversos objetivos, como por exemplo JavaServer Faces(JSF), JavaServer Page(JSP), Servlets, Java Persistence API e Enterprise Java Beans, sendo as três primeiras voltadas para facilitar

desenvolvimento de páginas *web*, a quarta tem como o objetivo facilitar a persistência de dados e a última é voltada para a implementação de componentes que são executadas no servidor (FARIA, 2015).

5.1.1.5.2 Java 8

Em 2014 o Java completou 20 anos de seu lançamento, desde então, apenas em 2004 houve uma mudança grande na linguagem, com a introdução, principalmente, dos *enums*, anotações e *generics*. Com a chegada do Java 8 em 2014, tem-se outra grande alteração, trazendo consigo uma gama de novas possibilidades, como o *lambda*, *method references*, atualização da *Application Programming Interface(API) Collection*, a qual não havia mudanças desde o seu lançamento em 1998, com a inserção dos *Streams* e métodos *default* e outros ajustes na linguagem (SILVEIRA; TURINI, 2014).

5.1.2 Interface

Após o desenvolvimento da biblioteca *Diagnostic Odds Ratio* foi desenvolvido o protótipo de uma interface para o usuário realizar os cálculos com a mesma. Para o seu desenvolvimento foi utilizado o Java EE e JSF com o *framework* PrimeFaces 5.2, que consistem em uma biblioteca de componentes para utilização em projetos JSP.

Figura 2 - Interface do Módulo *Diagnostic Odds Ratio*

Fonte: do autor.

Essa interface consiste em duas tabelas, a primeira é destinada a inserir os dados dos estudos para a realização dos cálculos, a segunda apresenta os resultados obtidos, seu desenvolvimento foi realizado utilizando o *framework* JavaServer Faces, que facilita o desenvolvimento de interfaces web, abstraindo uma série de procedimentos, assim agilizando o desenvolvimento e facilitando a manutenção.

5.1.2.1 JavaServer Faces

O JSF é um *framework* voltado para o desenvolvimento *web* tendo como principal atrativo a simplificação do design da interface, deixando mais saliente a apresentação da informação e a lógica de negócio. JSF é composto por duas bibliotecas de *tags* personalizadas, JSP para realizar a adição dos componentes a uma página, inclui também APIs para o tratamento de eventos de componentes, navegação entre páginas e outras funcionalidades.

Utilizando JSF é possível realizar a criação do visual e funcionamento de uma página *web*, através de componentes adicionados a um documento JSP realizando a manipulação desses componentes na classe Java relacionada à página

do componente. Apesar de existir uma grande quantidade de componentes disponível na biblioteca do JSF, ainda existe a possibilidade do desenvolvimento de componentes personalizados e adiciona-los a outras bibliotecas, com essa possibilidade surgiu uma gama de outros *frameworks* de terceiros, que disponibilizam uma quantidade ainda maior de componentes, deixando assim, o desenvolvedor em uma situação confortável, visto a grande quantidade de possibilidades de uso, como por exemplo: ADF Faces, PrimeFaces, ICEfaces, RichFaces entre outras (DEITEL; DEITEL 2010).

5.2 RESULTADOS OBTIDOS

Após o desenvolvimento do projeto, foi desenvolvida uma biblioteca Java para realizar o cálculo do *Diagnostic Odds Ratio* com o método de efeito fixo pela fórmula de Mantel-Haenszel. A mesma consiste em uma série de métodos que percorrem todo o processo de cálculo, assim como os objetos necessários para se inserir os estudos, escala e método de arredondamento, para realizar o teste da mesma e comparação de resultados. Foi utilizado o *software* MetaDiSc, que trata-se de um programa gratuito que realizar alguns dos cálculos necessários para a uma RS.

Figura 3 - Entrada dos dados dos estudos no módulo DOR.

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
ESTUDO 1	67	69	87	86	X
ESTUDO 2	49	48	97	94	X
ESTUDO 3	166	83	8	4	X
ESTUDO 4	9	10	4	6	X
ESTUDO 5	117	56	12	3	X

Fonte: do autor.

Figura 4 - Entrada dos dados dos estudos no MetaDiSc.

No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN
1	TESTE 1	TESTE 1	67	69	87	86
2	TESTE 2	TESTE 2	49	48	97	94
3	TESTE 3	TESTE 3	166	83	8	4
4	TESTE 4	TESTE 4	9	10	4	6
5	TESTE 5	TESTE 5	117	56	12	3
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						
17						
18						
19						
20						

Fonte: do autor.

Como pode ser observado nas Figuras Figura 3 e Figura 4 - Entrada dos dados dos estudos no MetaDiSc., no MetaDiSc a entrada de dados é feita em uma tabela ao estilo do Microsoft Excel, sendo assim, mostrando todas as linhas possíveis de serem inseridas e o seu limite é de 500 estudos. Já no módulo DOR, a entrada de dados também é por meio de uma tabela, porém essa não contém de modo visível, todas as linhas que o *software* suporta, as linhas são adicionadas conforme a necessidade do pesquisador, não havendo um limite de estudos.

Na apresentação dos resultados, o Módulo *Diagnostic Odds Ratio* utiliza uma tabela conforme pode ser visto na Figura 5.

Figura 5 - Apresentação dos resultados.

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito fixo Mantel-Haenszel)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
ESTUDO 1	0,96	0,612	1,504	45,08
ESTUDO 2	0,989	0,607	1,613	37,52
ESTUDO 3	1,0	0,293	3,417	5,9
ESTUDO 4	1,35	0,286	6,379	3,2
ESTUDO 5	0,522	0,142	1,925	8,3
DOR agrupada	0,949	0,702	1,285	
Heterogeneidade chi-quadrado: 1,04				
I-quadrado(%): 0,0				

Fonte: do autor.

Como exemplo de RS, serão utilizados os dados da Tabela 3 para realização dos cálculos e comparação dos resultados obtidos, primeiramente deve-se comparar os resultados obtidos no *OR*, *95%IC* e o peso obtido em cada estudo. Como pode ser averiguado na Figura 6, os resultados obtidos foram exatamente os mesmos, como pode ser visto para o *OR* destacado em vermelho, *95%IC* em azul e o peso em verde. Já nos resultados para o efeito combinado *OR_{mh}*, *IC* para *OR_{mh}*, *Q* de Cochran e *I²*, como pode ser visualizado na Figura 7 o *OR_{mh}*, *Q* de Cochran e *I²* tiveram o mesmo valor nos dois *softwares*, já no caso do *IC* para *OR_{mh}* houve uma pequena diferença oriunda do método de arredondamento e escala usada para o cálculo.

Figura 6 - Comparação dos resultados para os cálculos individuais.

Resultados Módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i>					
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)	
		Inferior	Superior		
ESTUDO 1	0,96	0,612	1,504	45,08	
ESTUDO 2	0,989	0,607	1,613	37,52	
ESTUDO 3	1,0	0,293	3,417	5,9	
ESTUDO 4	1,35	0,286	6,379	3,2	
ESTUDO 5	0,522	0,142	1,925	8,3	

Resultados Meta-DiSc				
Summary Diagnostic Odds Ratio (Fixed effects model)				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
TESTE 1	0,960	0,612	- 1,504	45,08
TESTE 2	0,989	0,607	- 1,613	37,52
TESTE 3	1,000	0,293	- 3,417	5,90
TESTE 4	1,350	0,286	- 6,379	3,20
TESTE 5	0,522	0,142	- 1,925	8,30

Fonte: do autor.

Figura 7- Comparação dos resultados para os cálculos de efeito combinado.

Resultados do efeito agrupado para o Módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i>			
DOR agrupada	0,949	0,702	1,285
Heterogeneidade chi-quadrado:	1,04		
I-quadrado(%):	0,0		

Resultados do efeito agrupado para o Meta-DiSc			
(FEM) pooled DOR	0,949	0,729	- 1,237
Heterogeneity chi-squared =	1,04	d.f. = 4	p = 0,904
Inconsistency (I-square) =	0,0 %		

Fonte: do autor.

Levando em consideração todo o desenvolvimento do projeto, pode-se apontar resultados satisfatórios, resultando em uma biblioteca Java destinada aos cálculos de *Diagnostic Odds Ratio* e uma interface para a utilização da mesma, os resultados obtidos pela mesma tem um grande nível de precisão, com várias possibilidades de configurações, o que torna a mesma muito flexível para o pesquisador interessado.

6 CONCLUSÃO

Este projeto apresentou um estudo e aplicação dos conceitos de MBE, que devido ao grande crescimento no número de publicações de pesquisas científicas na área da saúde, vem cada vez recebendo maior atenção dos especialistas, apresentando os conceitos da mesma, assim como os de RS, Metanálise e *Odds Ratio*.

Com o desenvolvimento dessa pesquisa, foi descrito os pontos principais necessários para se realizar uma metanálise, desde os conceitos fundamentais da MBE, passando pelos métodos de coletas de estudos presentes na RS, principais tipos de metanálise, chegando ao ponto principal do projeto, os cálculos estatísticos necessários para a análise de dados em uma metanálise, onde tem-se o desenvolvimento da biblioteca *Diagnostic Odds Ratio*.

Alguns desafios encontrados pelo orientando durante o desenvolvimento foi a dificuldade de encontrar referências bibliográficas sobre a parte estatística da metanálise, as poucas encontradas apresentavam um grau elevado de dificuldade na compreensão das fórmulas envolvidas nos cálculos a ser estudo, assim como os conceitos de MBE, RS e Metanálise, visto que as maiorias das referências encontradas na área são breves conceitos em artigos especializados. Outro desafio encontrado pelo orientando foi a implementação de algumas das fórmulas estatísticas, que devido a sua alta complexidade, demandou um grande tempo para sua compreensão e implementação.

Por fim, o projeto teve como resultado o desenvolvimento da biblioteca *Diagnoistic Odds Ratio* para a linguagem de programação Java, seu teste apresentou um resultado satisfatório e abriu precedentes para novos projetos na área de Metanálise, como por exemplo, a implementação do cálculo do *Odds Ratio* pelo modelo de efeito aleatório.

Além da sugestão do cálculo pelo método do efeito aleatório, sugere-se como futuras pesquisas:

- a) O desenvolvimento de outros métodos de efeito fixo, como por exemplo, o de Peto's;
- b) O desenvolvimento do calculo do *z-score* para o cálculo do intervalo de confiança;

- c) O desenvolvimento do módulo para a realização da coleta de dados da RS, tendo em vista que esse projeto visa apenas a realização dos cálculos estatísticos;
- d) O desenvolvimento do módulo para a análise dos dados obtidos após a realização dos cálculos.

O foco do estudo desse trabalho foi a DOR, todavia o resultado obtido pode ser aplicado e/ou adaptado a outros problemas que necessitam da realização de uma estatística global.

REFERÊNCIAS

BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry; ROTHSTEIN, Hannah. **Introduction to Meta-Analysis**, 2007. Disponível em: <<http://www.metaanalysis.com/downloads/Meta%20Analysis%20Fixed%20vs%20Random%20effects.pdf>>. Acesso em: 28 mai. 2015.

BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry V.; HIGGINS, Julian P. T.; ROTHSTEIN, Hannah R. Rothstein. **Introduction to meta-analysis**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. xxviii, 421 p.

CASTRO, Aldemar Araujo. **Revisão Sistemática e Meta-análise**. Disponível em: <<http://metodologia.org/wp-content/uploads/2010/08/meta1.PDF>>. Acesso em: 27 abr. 2013.

CONCEIÇÃO, Mário J. Pesquisa e medicina baseada em evidências. **Rev. Bras. Anesthesiol**, Botafogo - RJ, v. 60, n. 6, p.565-566, nov./dez. 2010. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942010000600001>>. Acesso em: 27 out. 2013.

CORDEIRO, Alexander Magno; OLIVEIRA, Glória Maria de; RENTERÍA, Juan Miguel; GUIMARÃES, Carlos Alberto. Revisão Sistemática: Uma Revisão narrativa. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro - RJ, v. 34, n. 6, p.428-431, nov. 2007. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>>. Acesso em: 27 out. 2013.

COUTINHO, Evandro da Silva Freire; BRAGA, José Ueleres. Revisão Sistemática. In: MEDRONHO, Roberto A; BLOCH, Katia Vergetti; LUIZ, Ronir Raggio; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Epidemiologia**. 2ª edição São Paulo - SP: Atheneu, 2009. Cap. 16, p. 289-299.

EGGER, Matthias; SMITH, George David; ALTMAN, Douglas G. **Systematic reviews in health care: meta-analysis in context**. 2. ed. Londres: BMJ Books, 2001. 487 p.

FARIA, Thiago. **Java EE 7 com JSF, PrimeFaces e CDI**. 2. ed. São Paulo - Sp: AlgaWorks, 2015. 208 p.

GUIMARÃES, Carlos Alberto. Medicina baseada em evidências. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro - RJ, v. 36, n. 5, p.369-370, set. 2009. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912009000500002>>. Acesso em: 27 out. 2013.

LUCKOW, Décio Heinzemann; MELO, Alexandre Altair de. **Programação Java para a Web**. São Paulo, Sp: Novatec, 2010

LUIZ, Alfredo José Barreto. **Meta-Análise**: Definição, aplicações e sinergia com dados espaciais. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, Brasília, v.19, n.3, p.407-428, 01 set./dez. 2002.

MEDEIROS, Lídia Rosi; SIMÕES, Priscyla Waleska Azevedo; MADEIRA, Kristian; SILVA, Napoleão Chiaramonte; LUMERTZ, Suéli; ROSA, Maria Inês da. Revisão sistemática e metanálise com enfoque na acurácia de testes diagnósticos. **Arquivos Catarinenses de Medicina**, Santa Catarina, v. 41, n. 3, p.81-88, 20 abr. 2012. Disponível em: <<http://www.acm.org.br/revista/>>. Acesso em: 22 maio 2013.

MEDRONHO, Roberto A. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. 493 p.

MEDRONHO, Roberto de Andrade; PEREZ, Maurício de Andrade. Teste Diagnóstico. In: MEDRONHO, Roberto A; BLOCH, Katia Vergetti; LUIZ, Ronir Raggio; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Epidemiologia**. 2ª São Paulo - SP: Atheneu, 2009. Cap. 21, p. 389-390.

MENDES, Douglas Rocha. **Programação Java com ênfase em Orientação a Objetos**. São Paulo - Sp: Novatec, 2009. 456 p.

MOORE, Zena. Meta-analysis in context. **Journal Of Clinical Nursing**. p. 2798-2807. 2 ago. 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2702.2012.04122.x/references>>. Acesso em: 28 out. 2013.

RODRIGUES, Caroline Legramanti; ZIEGELMANN, Patrícia Klarmann. METANÁLISE: UM GUIA PRÁTICO. **Revista Hcpa**, Porto Alegre - RS, v. 30, n. 4, p.436-447, dez. 2010. Trimestral. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/16571>>. Acesso em: 28 out. 2013.

NANDI, Júlio César Borba. **A TÉCNICA DE ASSOCIAÇÃO PELO ALGORITMO FREQUENT PATTERN GROWTH (FP-GROWTH) NA SHELL ORION DATA MINING ENGINE**. 2013. 123 f. TCC (Graduação) - Curso de Ciência da Computação, Universidade do Extremo Sul Catarinense, Criciúma, 2013. CD-ROM.

ROTHSTEIN, Hannah; SUTTON, A. J; BORENSTEIN, Michael (Ed.). **Publication Bias in meta-analysis**: prevention, assessment and adjustments. Chichester: John Wiley & Sons, 2005. xvii, 356 p.

ROUQUAYROL, Maria Zélia; ALMEIDA FILHO, Naomar de. **Epidemiologia & saúde**. 6.ed. Rio de Janeiro - RJ: Medsi, 2003. 708 p.

SANTOS, Rafael. **Introdução à programação orientada a objetos usando Java**. 3.ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2003. 328p.

SILVEIRA, Paulo; TURINI, **Rodrigo**. **Java 8 Prático**: Lambdas, Streams e os novos recursos da linguagem. São Paulo – SP: Casa do Código, 2014. 128p.

SUTTON, Alex J; ABRAMS, Keith R; JONES, David R; SHELDON, Trevor A; SONG, Fujian. **Methods for meta-analysis in medical research**. Chichester: John Wiley & Sons, 2000. xvii, 317 p.

VAREJÃO, Flávio. **Linguagens de Programação Java, C e C++ e outras: Conceitos e técnicas**. Rio de Janeiro: Campus, 2004. 334 p.

ZAMORA, Javier; ABRAIRA, Victor; MURIEL, Alfonso; COOMARASAMY, Arri. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data. **Bmc Medical Research Methodology**. Madri, p. 1-12. jul. 2006. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2288/6/31>>. Acesso em: 19 maio 2015.

APÊNDICE A – ARTIGO

Módulo Diagnostic Odds Ratio da Shell Meta-Analyse Pearson

Leandro de Oliveira Reolon¹, Paulo João Martins², Kristian Madeira²

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

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

leandroreolon@gmail.com, {pjm,kma}@unesc.net

Resumo. *O crescimento no número de pesquisas publicadas na área da saúde tem despertado o interesse para a necessidade de se desenvolver tecnologias que permitam a busca, formatação e desenvolvimento dos conhecimentos úteis implícitos nesses estudos. Nesse contexto, temos os softwares para a realização de Metanálises, com a aplicação de técnicas estatísticas capazes de integrar os resultados de vários estudos semelhantes. Este artigo demonstra a implementação do cálculo de Odds Ratio e Odds Ratio de Efeito Fixo de Mantel-Haenszel, por meio do Módulo Diagnostic Odds Ratio da Shell Meta-Analyse Pearson, apresentando uma alternativa web para a realização de Metanálise.*

Abstract. *The growth in the number of published research in health has raised the interest to the need for developing technologies that enable the search, formatting and development of useful knowledge implicit in these studies. In this context, we have the software to perform meta-analyzes, by applying statistical techniques capable of integrating the results of several similar studies. This article demonstrates the implementation of the calculation of Odds Ratios and Fixed Effect Mantel-Haenszel Odds Ratio through the module Diagnostic Odds Ratio of Meta-Analyse Shell Pearson, presenting a web alternative to conducting meta-analysis.*

1 Introdução

Tanto na área acadêmica, quanto na profissional as pesquisas são impulsionadas na forma de melhorar ou disponibilizar novos mecanismos para auxiliar na resolução de problemas da sociedade. Cada vez mais pesquisas são geradas e publicadas nos mais diversos ramos do conhecimento, muitas vezes, essa informação não oferece a qualidade necessária para ser usada em uma pesquisa científica, Outro problema encontrado pelos pesquisadores é a falta de padrão entre uma pesquisa e outra, o que leva muitas vezes à realização de uma Revisão Sistemática, para a classificação e formatação desses resultados e assim juntar os dados obtidos nas mais diversas pesquisas.

Com uma grande quantidade de pesquisas sobre um mesmo assunto, o pesquisador realiza uma Revisão Sistemática, que é uma revisão planejada de modo a responder a uma pergunta específica, utilizando métodos explícitos e sistemáticos para identificar, selecionar e avaliar criticamente os estudos primários, coletando e analisando os dados das pesquisas [Castro 2013]. Para auxiliar essas pesquisas são utilizados softwares, que nem sempre

abrangem todas as necessidades do pesquisador, forçando assim a utilização de várias ferramentas, acarretando no aumento no esforço necessário para o desenvolvimento de pesquisas.

Propõem-se então do desenvolvimento de uma ferramenta capaz de atender a todas a necessidade, a *Shell Meta-Analyse Pearson*, com o nome em homenagem ao estatístico Karl Pearson, sendo o foco desse projeto o desenvolvimento do Módulo *Diagnostic Odds Ratio*.

2 Revisão Sistemática

No início do século 21 houve um crescimento do número de publicações na área da medicina, sendo que a maioria dessas publicações é feitas por meio de revisões narrativas, essa, expressam opiniões pessoais e com base em estudos selecionados de forma subjetiva e sem critérios claros, o que leva há um resultado de baixa integridade e conclusões equivocadas. Foi então, em meados dos anos 80, para amenizar a falta de credibilidade encontrada em muitas das publicações, que começaram a surgir alguns estudos para lidar com tais dificuldades, e esses, passaram a ser denominados de Revisão Sistemática (RS) [Coutinho e Braga 2009].

A RS é um tipo de investigação onde se tem como objetivo avaliar, reunir e conduzir uma síntese de vários estudos previamente selecionados, também podendo responder a uma pergunta claramente formulada, por meio de métodos sistemáticos e explícitos para selecionar, avaliar e identificar as pesquisas relevantes, coletar e analisar dados de estudos inclusos na revisão [Cordeiro et al 2007].

Uma RS pode ser realizada em conjunto com uma Metanálise, de forma que uma colabora com a outra para chegar a um resultado mais concreto, principalmente nas etapas de extração de dados, análise dos dados e interpretação dos resultados.

3 Metanálise

É uma forma de agrupar resultados de vários estudos e unir os dados e analisá-los como se fosse um único estudo ou amplo estudo. Visto que esses dados são de grande importância no resultado da pesquisa, a forma mais adequada de se analisa-los é por meio de técnicas estatísticas, que vem a ser conhecida como Metanálise. Essa é uma técnica estatística para agrupar os dados de estudos similares, tendo como resultado uma estimativa que resume todos os estudos, porém, para que o resultado tenha um valor que possa ser aplicado, os dados que compõem a metanálise devem provir de uma RS [Rodrigues e Ziegelmann 2010].

3.1 Metanálise de efeito fixo e efeito aleatório

Um dos objetivos de uma metanálise é o de estimar o efeito global, ou combinado. No entanto, se alguns estudos são mais precisos do que outros é necessário atribuir mais peso aos estudos mais precisos. Então ao invés de calcular uma média simples dos pesos pode-se calcular uma média ponderada, com mais peso dado aos estudos mais relevantes e menos peso dado aos outros. A pergunta que temos de abordar, então, é como os pesos são atribuídos. Existem dois modelos utilizados na metanálise, o modelo de efeito fixo e o modelo de efeito aleatório. Os dois fazem suposições diferentes sobre a natureza dos estudos, e essas premissas levam a definições diferentes para o efeito combinado e diferentes mecanismos de atribuição de pesos [Borenstein, Hedges e Rothstein 2007].

Em metanálise de efeito fixo, é assumido que o peso é o mesmo em todos os estudos, ou fixo, a diferença é unicamente o efeito do acaso. De outra forma, todos os fatores que podem influenciar no peso, são os mesmos em todos os estudos e, levando o peso ser o mesmo em todos os estudos [Egger, Smith e Altman 2001].

No modelo de efeito fixo, discutido acima, inicia-se com a suposição de que o peso é o mesmo em todos os estudos. No entanto, em muitas revisões sistemáticas essa suposição é implausível. Quando se decide incorporar estudos em uma metanálise, assume-se que os estudos têm uma semelhança, não havendo razão para supor que eles são idênticos de forma que o peso seja o mesmo em todos os estudos. Como os estudos não são idênticos pode haver diferença entre pesos. Uma maneira de abordar esta variação é através da realização de uma metanálise de efeitos aleatórios. Onde se assumem que os pesos são normalmente distribuídos de acordo com relevância de cada estudo [Borenstein et al 2009].

3.2 Heterogeneidade

Quando é realizada uma RS, os estudos inclusos variam naturalmente, esta variação é denominada Heterogeneidade, a mesma pode ser causada por diversas situações, como a diferença entre os pacientes, clima onde os mesmos vivem, assim como entre os métodos de interpretação e avaliação do resultado de cada estudo. Uma Metanálise só deve ser realizada se os estudos são relativamente semelhantes, ou homogêneos, de modo que os resultados da análise possam vir a fornecer informações clínicas úteis [Moore 2012].

3.3 Testes Diagnósticos

A maior parte dos trabalhos clínicos se concentra na busca diagnóstica de doença, para efetuar tal busca, o médico utiliza-se de um raciocínio probabilístico para chegar a um diagnóstico. Na medicina moderna, as leis da probabilidade são utilizadas como uma importante ferramenta no auxílio de interpretação de testes diagnósticos, ao interpretar um teste o médico pode ter quatro possibilidades: Um verdadeiro-positivo, quando o paciente contém a doença e o resultado do exame é positivo; um falso-positivo ocorre quando o resultado do teste é positivo, mas o paciente não está doente; um verdadeiro-negativo ocorre caso o resultado der negativo e o paciente não está doente; e por fim um falso-negativo, que ocorre quando o paciente possui a doença, mas o resultado do teste é negativo [Medronho e Perez 2009].

4 Diagnostic Odds Ratio

Um estudo tem dois grupos de pacientes, um primeiro, ao qual foi realizado o tratamento de uma determinada doença e outro grupo que não foi tratado, o grupo de controle, utiliza-se o método de *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) para calcular o quanto a chance do primeiro grupo desenvolver a doença é maior ou menor em relação ao segundo grupo, devido a realização do tratamento.

4.1 Odds Ratio

O Odds Ratio (OR) é o cálculo da razão entre essas duas chances. Por exemplo, as chances de morte de um grupo tratado seriam de 5/95 ou 0,0526, enquanto que as chances de morte no grupo de controle seriam 10/90 ou 0,1111. A razão das duas chances, então, seria 0.0526/0.1111, ou 0,4737 [Borenstein et al 2009].

Calcula-se o de OR e o Intervalo de Confiança (IC), e esses números são utilizados para executar a análise de dados da metanálise. O cálculo do DOR é dado conforme a Fórmula (1) [Coutinho e Braga 2009].

$$OddsRatio = OR = \frac{a \times d}{b \times c} \quad (1)$$

Onde a é o número de verdadeiros-positivos, b o número de falsos-positivos, c o número de falsos-negativos e d o número de verdadeiros-negativos.

Com a variância aproximada calculada a partir da Fórmula (2) [Sutton et al 2000].

$$V_{LogOR} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d} \quad (2)$$

O Intervalo de Confiança (IC) de 95%(95%IC) para o *Odds Ratio* é obtido por meio da Fórmula (3) [Coutinho e Braga 2009].

$$95\%IC = OR \times e^{\pm 1,96 \times EP_{LogOR}} \quad (3)$$

4.2 Odds Ratio de Efeito Fixo pelo método de Mantel-Haenszel

Uma RS consiste na junção de vários estudos semelhantes como um grupo de pessoas que estão participando de um mesmo tratamento, e para se estimar o valor da canche global desse tratamento, é utilizado o cálculo do *Odds Ratio* de *Mantel-Haenszel* (OR_{mh}).

Este método foi descrito pela primeira vez por Mantel e Haenszel, proposto para o uso em *OR* de estudos estratificados de caso-controle. Posteriormente, Mantel relata que o método poderia ser utilizado em outros problemas [Sutton et al 2000].

Para se calcular o OR_{mh} é usado o seguinte conjunto de fórmulas, sendo i o valor sequencial de cada estudo:

$$OR_{mh} = \frac{\sum(w_i OR_i)}{\sum w_i} \quad (4)$$

Na Fórmula (4) é apresentado o cálculo do *OR* pelo método de Mantel-Haenszel, onde OR_i representa o *OR* de cada estudo da metanálise, e seu cálculo é feito através da Fórmula (1), w_i que representa o peso de cada estudo, pode ser calculado pela Fórmula (5) [Egger, Smith e Altman 2001].

$$w_i = \frac{b_i c_i}{a_i + b_i + c_i + d_i} \quad (5)$$

O IC de 95% (IC) pode ser calculado utilizando a Fórmula (6).

$$95\%IC = e^{\ln(OR_{mh}) \pm 1,96 \sqrt{varOR_{mh}}} \quad (6)$$

Para realizar o cálculo do IC de OR_{mh} , temos que calcular a sua variância, a mesma pode ser obtida pela equação (7) [Sutton et al 2000].

$$varOR_{mh} = \frac{1}{2} \left(\frac{E}{R^2} + \frac{F + G}{R \times S} + \frac{H}{S^2} \right) \quad (7)$$

Onde:

$$N_i = a_i + b_i + c_i + d_i \quad (8)$$

$$R = \sum \frac{a_i d_i}{N_i} \quad (9)$$

$$S = \sum \frac{b_i c_i}{N_i} \quad (10)$$

$$E = \sum \frac{(a_i + d_i) a_i d_i}{N_i^2} \quad (11)$$

$$F = \sum \frac{(a_i + d_i) b_i c_i}{N_i^2} \quad (12)$$

$$G = \sum \frac{(b_i + c_i) a_i d_i}{N_i^2} \quad (13)$$

$$H = \sum \frac{(b_i + c_i) b_i c_i}{N_i^2} \quad (14)$$

Sendo a_i é o número de verdadeiros-positivos, b_i o de falsos-positivos, c_i o de falsos-negativos e d_i o de verdadeiros-negativos do estudo i .

4.3 Heterogeneidade

O Valor da heterogeneidade serve como um teste de significância da metanálise, suas principais características são de que a mesma é sensível ao número de estudos, mas não é afetada pelo método usado no cálculo do OR da RS [Borenstein et al 2009].

4.3.1 Cálculo do Q de Cochran

O método mais comum para se calcular a heterogeneidade dos estudos é realizado pela Fórmula (15), o seu resultado indica se há heterogeneidade ou não [Sutton et al 2000].

$$Q = \sum \frac{1}{var_i} [\ln(OR_i) - \ln(OR_{mh})]^2 \quad (15)$$

O valor var_i pode ser calculado por meio da Fórmula (2).

4.3.2 Cálculo do I²

I^2 é a razão entre a heterogeneidade e a variação total do efeito combinado, ou OR, observado, um tipo de sinal para apontar algum tipo de irregularidade. As qualidades que a tornam útil para esta finalidade são de que ele não é sensível ao método para calcular o efeito combinado e não é sensível ao número de estudos, seu valor pode ser calculado através do

cálculo da Fórmula (16) e está contido no intervalo $0\% \leq I^2 \leq 100\%$, caso seu valor seja menor que 0 (zero), ele é igual a 0 (zero) [Borenstein et al 2009].

$$I^2 = \begin{cases} \left(\frac{Q - gl}{Q}\right) \times 100\%, & \text{para } Q > gl \\ 0, & \text{para } Q \leq gl \end{cases} \quad (16)$$

Onde o grau de liberdade (gl) é obtido pela Fórmula (17).

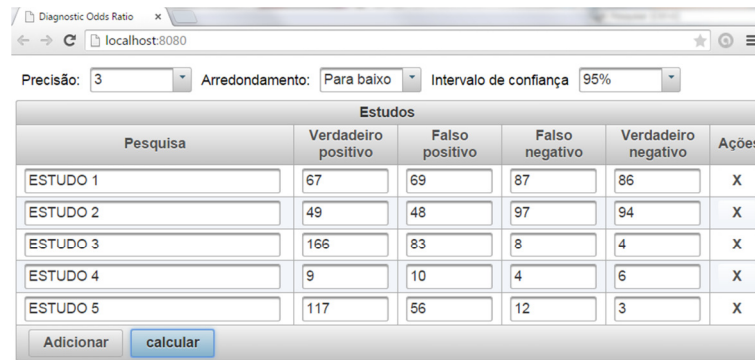
$$gl = k - 1 \quad (17)$$

Sendo k o número de estudos presente na RS.

5 Implementação

O Módulo *Diagnostic Odds Ratio* foi implementado na *Shell Meta-Analyse Pearson*, por meio da linguagem de programação Java.

Para a execução do cálculo é necessário informar a precessão para os resultados, o tipo de arredondamento utilizado, o IC a ser calculado e os estudos que compõem a Metanálise na tabela de Estudos (Figura 8).



Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
ESTUDO 1	67	69	87	86	X
ESTUDO 2	49	48	97	94	X
ESTUDO 3	166	83	8	4	X
ESTUDO 4	9	10	4	6	X
ESTUDO 5	117	56	12	3	X

Figura 8. Entrada dos dados dos estudos no módulo DOR.

Na Figura 9 temos o fluxograma de execução do cálculo Módulo *Diagnostic Odds Ratio*.

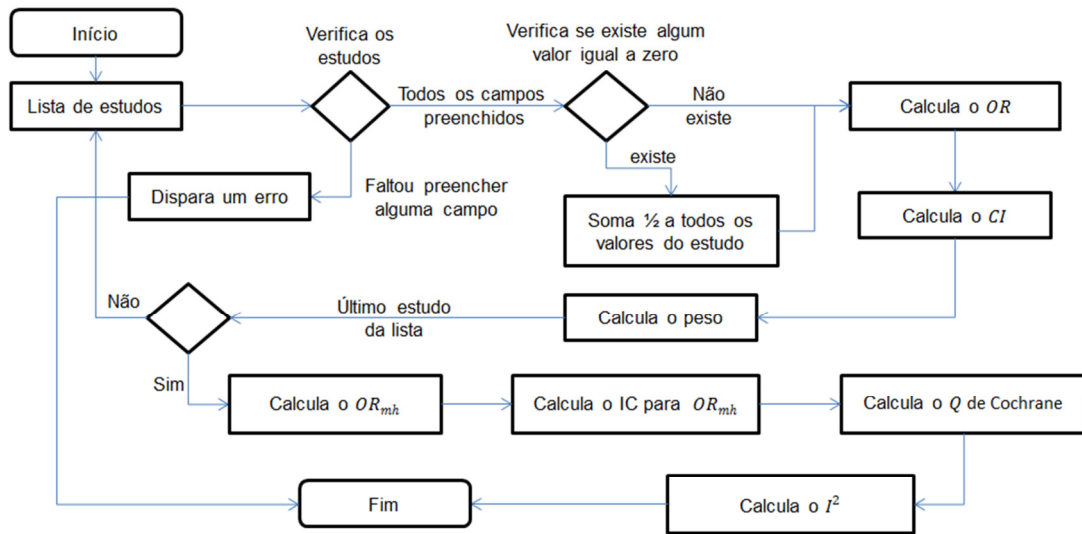


Figura 9. Fluxograma do cálculo do Módulo Diagnostic Odds Ratio

Os resultados do cálculo são apresentados na segunda tabela da interface, listando os resultados dos cálculos do OR , IC e peso (w_i) de cada estudo que faz parte da Metanálise, já no rodapé são apresentados os valores do OR_{mh} , Q e do I^2 (Figura 10).

Diagnostic Odds Ratio x
localhost:8080

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

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
ESTUDO 1	67	69	87	86	X
ESTUDO 2	49	48	97	94	X
ESTUDO 3	166	83	8	4	X
ESTUDO 4	9	10	4	6	X
ESTUDO 5	117	56	12	3	X

Adicionar calcular

Resultado Diagnostic Odds Ratio (Efeito fixo Mantel-Haenszel)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
ESTUDO 1	0,96	0,612	1,504	45,08
ESTUDO 2	0,989	0,607	1,613	37,52
ESTUDO 3	1,0	0,293	3,417	5,9
ESTUDO 4	1,35	0,286	6,379	3,2
ESTUDO 5	0,522	0,142	1,925	8,3
DOR agrupada	0,949	0,702	1,285	

Heterogeneidade chi-quadrado: 1,04
I-quadrado(%): 0,0

Figura 10. Interface do módulo com a apresentação dos resultados

6 Resultados Obtidos

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

Como pode ser averiguado na Figura 11, os resultados obtidos foram exatamente os mesmos, como pode ser visto para o OR destacado em vermelho, 95% IC em azul e o peso em

verde. Já nos resultados para o efeito combinado, como pode ser visualizado na Figura 12, para o OR_{mh} , Q de Cochran e I^2 tiveram o mesmo valor nos dois *softwares*, já no caso do IC para OR_{mh} houve uma pequena diferença oriunda do método de arredondamento e escala usada para o cálculo.

Resultados Módulo Diagnostic Odds Ratio

Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
ESTUDO 1	0,96	0,612	1,504	45,08
ESTUDO 2	0,989	0,607	1,613	37,52
ESTUDO 3	1,0	0,293	3,417	5,9
ESTUDO 4	1,35	0,286	6,379	3,2
ESTUDO 5	0,522	0,142	1,925	8,3

Resultados Meta-DiSc

Summary Diagnostic Odds Ratio (Fixed effects model)

Study	DOR	[95% Conf. Interval.]	% Weight
TESTE 1	0,960	0,612 - 1,504	45,08
TESTE 2	0,989	0,607 - 1,613	37,52
TESTE 3	1,000	0,293 - 3,417	5,90
TESTE 4	1,350	0,286 - 6,379	3,20
TESTE 5	0,522	0,142 - 1,925	8,30

Figura 11. Comparação dos resultados para os cálculos individuais.

Resultados do efeito agrupado para o Módulo Diagnostic Odds Ratio

DOR agrupada	0,949	0,702	1,285
Heterogeneidade chi-quadrado:	1,04		
I-quadrado(%):	0,0		

Resultados do efeito agrupado para o Meta-DiSc

(FEM) pooled DOR	0,949	0,729 - 1,237
Heterogeneity chi-squared =	1,04	(d.f. = 4) p = 0,904
Inconsistency (I-square) =	0,0	

Figura 12. Comparação dos resultados para os cálculos de efeito combinado.

7 Conclusão

Este artigo apresentou o Módulo *Diagnostic Odds Ratio* da *Shell Meta-Analyse Pearson*, destinado ao cálculo do *Odds Ratio* de Metanálises de Testes Diagnósticos, implementando o Método de Efeito Fixo de Mantel-Haenszel para a obtenção do efeito combinado, iniciando o desenvolvimento das funcionalidades que faram parte da *Shell*.

Levando em consideração todo o desenvolvimento do projeto, pode-se apontar resultados satisfatórios, procedendo em uma biblioteca Java destinada aos cálculos de *Diagnostic Odds Ratio* e uma interface para a utilização da mesma, os resultados obtidos pela mesma tem um grande nível de precisão, com várias possibilidades de configurações, o que torna a mesma muito flexível para o pesquisador interessado.

Referências

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

<http://www.metaanalysis.com/downloads/Meta%20Analysis%20Fixed%20vs%20Random%20effects.pdf>>. Acesso em: 28 mai. 2015.

- BORENSTEIN, Michael; HEDGES, Larry V.; HIGGINS, Julian P. T.; ROTHSTEIN, Hannah R. Rothstein. **Introduction to meta-analysis**. Chichester: John Wiley & Sons, 2009. xxviii, 421 p.
- CASTRO, Aldemar Araujo. **Revisão Sistemática e Meta-análise**. Disponível em: <<http://metodologia.org/wp-content/uploads/2010/08/meta1.PDF>>. Acesso em: 27 abr. 2013.
- COUTINHO, Evandro da Silva Freire; BRAGA, José Ueleres. Revisão Sistemática. In: MEDRONHO, Roberto A; BLOCH, Katia Vergetti; LUIZ, Ronir Raggio; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Epidemiologia**. 2ª edição São Paulo - SP: Atheneu, 2009. Cap. 16, p. 289-299.
- CORDEIRO, Alexander Magno; OLIVEIRA, Glória Maria de; RENTERÍA, Juan Miguel; GUIMARÃES, Carlos Alberto. Revisão Sistemática: Uma Revisão narrativa. **Revista Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, Rio de Janeiro - RJ, v. 34, n. 6, p.428-431, nov. 2007. Bimestral. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912007000600012>>. Acesso em: 27 out. 2013.
- EGGER, Matthias; SMITH, George David; ALTMAN, Douglas G. **Systematic reviews in health care: meta-analysis in context**. 2. ed. Londres: BMJ Books, 2001. 487 p.
- MEDRONHO, Roberto de Andrade; PEREZ, Maurício de Andrade. Teste Diagnóstico. In: MEDRONHO, Roberto A; BLOCH, Katia Vergetti; LUIZ, Ronir Raggio; WERNECK, Guilherme Loureiro. **Epidemiologia**. 2ª São Paulo - SP: Atheneu, 2009. Cap. 21, p. 389-390.
- MOORE, Zena. Meta-analysis in context. **Journal Of Clinical Nursing**. p. 2798-2807. 2 ago. 2012. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2702.2012.04122.x/references>>. Acesso em: 28 out. 2013.
- RODRIGUES, Caroline Legramanti; ZIEGELMANN, Patrícia Klarmann. METANÁLISE: UM GUIA PRÁTICO. **Revista Hcpa**, Porto Alegre - RS, v. 30, n. 4, p.436-447, dez. 2010. Trimestral. Disponível em: <<http://seer.ufrgs.br/hcpa/article/view/16571>>. Acesso em: 28 out. 2013.
- SUTTON, Alex J; ABRAMS, Keith R; JONES, David R; SHELDON, Trevor A; SONG, Fujian. **Methods for meta-analysis in medical research**. Chichester: John Wiley & Sons, 2000. xvii, 317 p.