

UNIVERSIDADE DO EXTREMO SUL CATARINENSE – UNESC

CURSO DE CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO

EDERSON MACEDO DE OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO *DIAGNOSTIC ODDS RATIO* DE EFEITO
RANDÔMICO NA *SHELL META-ANALYSE PEARSON***

CRICIÚMA

2017

EDERSON MACEDO DE OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO DE EFEITO
RANDÔMICO NA 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, com Linha de Pesquisa em Pesquisa em Estatística e Probabilidade.

Criciúma, 21 de Junho de 2017.

BANCA EXAMINADORA



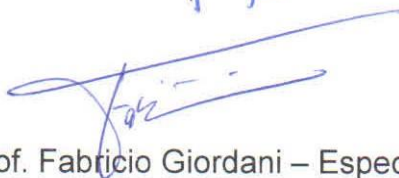
Prof. Kristian Madeira - Doutor - UNESC - Orientador



Prof. Gilberto Vieira da Silva - Especialista - UNESC - Coorientador



Prof. Merisandra Côrtes De Mattos Garcia - Doutora - UNESC



Prof. Fabrício Giordani - Especialista - UNESC

EDERSON MACEDO DE OLIVEIRA DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DO MÓDULO *DIAGNOSTIC ODDS RATIO* DE EFEITO
RANDÔMICO NA *SHELL META-ANALYSE PEARSON***

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

Orientador: Prof. Dr. Kristian Madeira

Coorientador: Prof. Esp. Gilberto Vieira da Silva

CRICIÚMA

2017

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que em todos os momentos me deu força em toda minha caminhada acadêmica, por ter si mostrado como um Pai, cuidando e nos meus momentos de maiores dificuldades lembrando de meus propósitos e sonhos. Aos meus pais que em todo tempo me apoiaram, estiveram sempre ao meu lado e no momento em que eu pensei em desistir vocês foram a minha inspiração.

Meus sinceros agradecimentos aos professores que me ajudaram, passaram seus conhecimentos, responderam e-mails (que não foram poucos), e por inspirar este aluno a querer ser um bom profissional e quem sabe um futuro professor. Não tenho palavras para agradecer ao Dr. Kristian Madeira, meu orientador e que eu tive o prazer de fazer parte de seus bolsistas de iniciação científica, conhecendo a importância da instituição, e me dando oportunidade de conhecer lugares por meio deste projeto. Ao meu Coorientador Gilberto Vieira da Silva, que despertou em mim o desejo de conhecer mais e mais do Java.

Aos grandes amigos que fiz na UNESC, em especial o José Silvério e Anderson Caíque, onde eu pude aprender muito e por me suportarem pelo meu nível de rigorosidade e de exigência, muitas vezes acima do que realmente precisava. Aos meus amigos fora da instituição, que em muitas situações me ausentei, principalmente ao Felipe Inácio Pizoni, Luiz Fellipe e Criciana Naldo, pois em muitos momentos de dificuldades vocês me escutaram e sempre procuraram dar o seu melhor para que eu pudesse sonhar mais alto.

**“O que sabemos é uma gota; o que ignoramos
é um oceano.”**

Isaac Newton

RESUMO

Com o intuito de ser uma ferramenta livre, contemplando todas as etapas de uma meta-análise diagnóstica, desde as estatísticas de agrupamento, movendo-se para avaliação da qualidade de estudos inseridos e atingindo a análise de vieses de publicação, iniciou-se no ano de 2015 o desenvolvimento de uma *Shell* na Universidade do Extremo Sul Catarinense. Atualmente, encontram-se dois módulos desenvolvidos, sendo eles o módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito fixo pelo método de Mantel-Haenszel e o módulo de *Sensitivity/Specificity*. O objetivo deste trabalho foi desenvolver o módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico utilizando o método de DerSimonian e Laird na *Shell Meta-Analyse Pearson*, aplicando o conceito de desenvolvimento guiado por testes. No desenvolvimento deste trabalho utilizou-se a linguagem de programação Java web e o framework de desenvolvimento Java ServerFace, que é uma ferramenta para auxiliar os desenvolvedores, por ser multiplataforma e versátil, além de possuir uma máquina virtual para facilitar o processo de compilação. Para o desenvolvimento desta ferramenta foi utilizada o NetBeans IDE. O módulo de efeito randômico apresentou resultados satisfatórios quando comparado aos apresentados pelo Meta-DiSc versão 1.4, bem como a aplicação do desenvolvimento guiado por testes dá garantia que alterações futuras não influencie no resultado para o módulo desenvolvido, e também foi criada uma biblioteca Java que poderá ser utilizada em outra aplicação para os cálculos que envolvem o método de efeitos randômicos de DerSimonian e Laird.

Palavras-chave: *Shell Meta-Analyse Pearson*; Meta-análise; Método de efeito randômico; Biblioteca Java; Desenvolvimento Guiado por Testes.

ABSTRACT

In order to be a free tool, contemplating all the stages of a diagnostic meta-analysis, from the grouping statistics, moving to assess the quality of studies inserted and reaching the analysis of publication biases, began in the year Of 2015 the development of a Shell at the Universidade do Extremo Sul Catarinense. Currently, two modules are developed: the Mantel-Haenszel method and the Sensibility / Specificity module. The objective of this work was to develop the Random Effect Diagnostic Odds Ratio module using the DerSimonian and Laird method in Pearson's Shell Meta-Analyze, applying the concept of test-driven development. In the development of this work we used the Java web programming language and the Java ServerFace development framework, which is a tool to help developers, because it is multiplatform and versatile, besides having a virtual machine to facilitate the compilation process. NetBeans IDE was used to develop this tool. The random-effects module presented satisfactory results when compared to those presented by Meta-DiSc version 1.4, as well as the application of the test-driven development assures that future changes do not influence the result for the developed module, and a Java library was also created that May be used in another application for calculations involving the DerSimonian and Laird random effects method.

Key words: Shell Meta-Analyse Pearson; Meta-analysis; Random effect method; Java library; Test-Driven Development.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Descreve o processo de cálculo do módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i> de efeito randômico (DerSimonian e Laird).....	30
Figura 2 - Exemplo de teste unitário implementado.....	31
Figura 3 - Interface do Módulo <i>Diagnostic Odds Ratio</i> de efeito randômico.....	34
Figura 4 - Ciclo vermelho-verde-refatora do TDD.....	35
Figura 5 - Inserção de dados na interface para o cálculo do módulo da DOR de efeito randômico.....	37
Figura 6 - Inserção de dados no Meta-DiSc.....	37
Figura 7 - Apresentação do resultado do módulo da DOR de efeito randômico.....	38
Figura 8 - Comparativo entre os resultados para os cálculos individuais.....	39
Figura 9 - Comparativo entre os resultados para os cálculos de efeito combinado.....	39
Figura 10 - Testes unitários sendo realizados na biblioteca criada.....	40
Figura 11 - Testes unitários sendo executado na interface.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resolução do teste e a ocorrência de doença.....	18
Tabela 2 - Estimativa da DOR no caso-controle.....	30
Tabela 3 - Exemplo de quatro ensaios investigativos.....	32
Tabela 4 - Cálculos necessários para o tau-quadrado.....	33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

API's	<i>Application Programming Interfaces</i>
DOR	<i>Diagnostic Odds Ratio</i>
EJB	<i>Enterprise Javabeans Components</i>
EP	Erro Padrão
IC	Intervalo de Confiança
Java EE	<i>Java Enterprise Edition</i>
JSF	<i>JavaServer Faces</i>
JSP	<i>JavaServer Page</i>
JVM	<i>Java Virtual Machine</i>
MBE	Medicina Baseada em Evidência
OR	<i>Odds Ratio</i>
RS	Revisão Sistemática
TDD	<i>Test-Driven Development</i>
UNESC	Universidade do Extremo Sul Catarinense

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
1.1 OBJETIVO GERAL	8
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
1.3 JUSTIFICATIVA	8
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	9
2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE.....	11
2.1 META-ANÁLISE DE ESTUDO DE TESTE DIAGNÓSTICO.....	15
2.1.1 Teste de Diagnóstico.....	16
2.1.2 Diagnostic Odds Ratio	18
2.1.3 Modelos de efeito randômico	19
3 TRABALHOS CORRELATOS.....	22
3.1 REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE COM ENFOQUE NA ACURÁCIA DE TESTES DIAGNÓSTICOS	22
3.2 ELABORAÇÃO DE UMA PLATAFORMA PARA METANÁLISE DIAGNÓSTICA UTILIZANDO CONCEITOS E ANÁLISE DE REQUISITOS DA ENGENHARIA DE SOFTWARE.....	22
3.3 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO DA SHELL META-ANALYSE PEARSON	22
3.4 META-DISC: A SOFTWARE FOR META-ANALYSIS OF TEST ACCURACY DATA	23
4 METODOLOGIA	24
4.1 BIBLIOTECA	24
4.1.1 Cálculo de Odds Ratio.....	25
4.1.2 Test-Driven Development	30
4.2 JAVA	31
4.2.1 Java Enterprise Edition.....	32
4.2.2 JavaServer Faces	32
4.2.3 Java 8	33
4.2.4 Interface.....	33
4.3 TEST-DRIVEN DEVELOPMENT	34

5 RESULTADOS.....	37
6 CONCLUSÃO	42

1 INTRODUÇÃO

A pesquisa na área médica tem crescido cada vez mais, e com isso métodos de pesquisas tem surgido. Um dos métodos utilizado por pesquisadores é a Medicina Baseada em Evidência (MBE), que surgiu na década de noventa com o objetivo de fazer uma busca precisa e criteriosa das melhores evidências médicas (POZZA, 2007).

A procura de evidências mais satisfatórias na saúde tem crescido, e com ela a quantidade de publicação nessa área, que serviu de cenário para o surgimento de um novo tipo de pesquisa, a Revisão Sistemática (RS). Trata-se de uma investigação projetada para responder a uma pergunta bem definida, para utilizar métodos práticos e sistemáticos, com o intuito de identificar, selecionar e avaliar criteriosamente estudos primários, coletando e analisando os dados de doenças pesquisadas (MEDRONHO, 2009). A análise dos dados extraídos pode ser realizada por vários tipos de ferramentas, cada qual com suas características, mas com formatos e maneiras de manipulação distintas, o que pode dificultar o trabalho do pesquisador, deixando o processo de análise de dados mais lento. Este processo de análise de dados, em que se faz a reunião das estatísticas obtidas em estudos primários denomina-se meta-análise.

Um dos meios de se processar uma meta-análise é pelo método de efeito randômico, que reúne a hipótese de que estudos apresentem heterogeneidade. Estas condições produzem a meta-análise de efeitos randômicos, cuja solução foi apresentada por DerSimonian e Laird (DERSIMONIAN, 1986, tradução nossa).

Existem algumas ferramentas que auxiliam na execução dos processos de meta-análise, como o Bioestat, STATA, Meta-DiSc entre outros. Mesmo com a grande quantidade de programas no mercado, para realizar alguma pesquisa é necessário utilizar mais de uma ferramenta, deixando assim o processo mais lento. Procurando auxiliar na solução deste problema, já foram realizados alguns estudos por alunos do curso de Ciência da Computação da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), com o objetivo de desenvolver um software livre, possuindo uma interface amigável e possibilitando interação on-line entre pesquisadores. O pioneiro da elaboração de um módulo para plataforma, sendo ela a *Shell Meta-analyse Pearson*, de efeito fixo utilizando o método de *Mantel-Haenszel* foi o acadêmico Leandro de Oliveira Reolon, no ano de 2015.

Diante disso, esta pesquisa tem como objetivo desenvolver o módulo *Diagnostic Odds Ratio* (DOR) de efeito randômico na *Shell Meta-Analyse Pearson*, utilizando uma técnica de desenvolvimento de software conhecida como *Test-Driven Development* (TDD), que significa Desenvolvimento Guiado por Testes, que tem o intuito de diminuir as chances de erros no desenvolvimento de softwares.

1.1 OBJETIVO GERAL

Desenvolver o Módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico na *Shell Meta-Analyse Pearson*.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos desta pesquisa são:

- a) compreender e aplicar os conceitos de meta-análise;
- b) investigar os conceitos de Medicina Baseada em Evidências e Revisão Sistemática;
- c) investigar o conceito de modelo de efeito randômico;
- d) aplicar os conceitos de JAVA EE;
- e) empregar a técnica *Test-Driven Development* (TDD) no módulo a ser desenvolvido;
- f) desenvolver o módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico.

1.3 JUSTIFICATIVA

Segundo Medronho (2004) no ano de 1940 existiam 2300 revistas biomédicas, sendo que nos últimos 50 anos este número subiu para aproximadamente 25000. Com este aumento de divulgações muitos dos dados precisam ser analisados para serem utilizados em meta-análises, o que se traduz na necessidade de softwares especializados como o STATA, Meta-DiSc, SPSS, SAS, entre outros.

Conforme Neyeloff, Fuchs e Moreira (2012, tradução nossa), a maioria dos programas disponíveis no mercado podem ser baixados, porém muitos dos casos não são fáceis para o pesquisador entendê-los ou personalizá-los conforme a sua necessidade. Além disso, a maioria desses programas fornecidos não têm acesso

gratuito, variando de US\$ 250,00 até US\$ 30.000,00, podendo alterar os valores devido a versão do software que se deseja e do país que o pesquisador está solicitando. Sendo que, hoje no mercado existem poucas ferramentas para realizar meta-análise, e que em muitas situações não possuem todas as funcionalidades para realizar todos os cálculos meta-analíticos, sendo necessário para o pesquisador ter resultados mais robustos seria importante a utilização de mais de um software, havendo assim, se especializar em mais de um programa, podendo levar mais tempo da pesquisa em si, devido as particularidades e dificuldades de algumas ferramentas.

Necessitando, portanto, de uma ferramenta completa, com todos os módulos necessários a um pesquisador, suprimindo suas dificuldades, onde esta ferramenta carece de ser desenvolvida por meio de testes unitários, para que possa alcançar os resultados, e, caso esta ferramenta ser alterada, o seu resultado ainda seja alcançado.

Este estudo trará tanto ao acadêmico quanto ao professor pesquisador a oportunidade de desenvolver e contribuir ao meio acadêmico com seu conhecimento, já que se trata de um tema não aprendido em sala de aula, aliando o conhecimento computacional ao da área médica, utilizando e aprendendo o conceito de Medicina Baseada em Evidência, Meta-análise e Revisão Sistemática. Podendo assim contribuir para a Shell que está sendo desenvolvida na Universidade.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

Este trabalho é relacionado ao pesquisador da área de estatística, saúde e desenvolvimento web, sendo o principal é o desenvolvimento computacional de um módulo que auxilia pesquisadores da área de epidemiologia por meio dos métodos estatísticos como o cálculo de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico de DerSimonian e Laird, aplicando o conceito de *Test-Driven Development*.

No primeiro capítulo é apresentado a introdução do trabalho, sendo exposto os objetivos e a justificativa para sua realização.

No capítulo dois tem a definição e uma explicação abreviada sobre a Medicina Baseada em Evidências, a Revisão Sistemática, relatando a sua aplicação e meta-análise, enfatizando sobre a sua utilidade na Revisão Sistemática, centralizando no cálculo do modelo de efeito randômico, em específico o método de DerSimonian e Laird.

No capítulo três trata-se de trabalhos correlatos, pesquisas que são semelhantes ao que foi investigado neste trabalho, de forma resumida.

No capítulo quatro é descrito a metodologia aplicado neste trabalho, tratando das tecnologias utilizadas e o conceito de desenvolvimento guiado por testes.

No capítulo cinco apresenta-se o resultado e discussões sobre o trabalho, mostrando o comparativo do resultado obtido com o Meta-DiSc versão 1.4.

No capítulo seis apresenta-se a conclusão descrevendo as dificuldades encontradas durante o desenvolvimento do trabalho, sugerindo também neste mesmo capítulo os trabalhos futuros.

2 REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Durante muitos séculos os médicos se baseavam em suas experiências clínicas pessoais, em teorias fisiopatológicas ou em conjuntos de orientações adotadas por especialistas qualificados. A Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem como objetivo a busca explícita e criteriosa das melhores evidências científicas da literatura médica (POZZA, 2007). A aplicação da MBE deve ser vista pelo profissional da saúde como um modo de abrir o caminho para ações e interferências na sua área de atuação.

A MBE teve início com um grupo de médicos, cientistas e profissionais da saúde que tiveram como intuito fazer uso e desenvolver métodos sistemáticos que tratassem de questões clínicas sobre eficácia, efetividade, eficiência, segurança de determinadas intervenções e prevenção, assim como sobre sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos e aspectos prognósticos a respeito de doenças (EL DIB, 2014).

O conceito de MBE foi abordado pela primeira vez pelo cientista epidemiologista Gordon Guyatt, no ano de 1992, em McMaster University (GUYATT *et al.*, 1992). Gordon Guyatt nasceu na cidade de Hamilton, Ontario localizada no Canadá, sendo atualmente professor de Epidemiologia e Bioestatística na McMaster University, ganhou um prêmio chamado *Canadian Medical Hall of Fame* no ano de 2016 pelo seu empenho e avanço na área de Medicina Baseada em Evidência, onde percebeu que a MBE obteve um crescente em publicações na área da saúde.

Para Medronho (2009, p. 289) “A divulgação científica na área da saúde vem crescendo de uma forma sem precedentes. Se em 1940 havia cerca de 2.300 revistas biomédicas, 50 anos depois esse número subiu para quase 25.000.”.

Um dos motivos do aumento no número de publicações científicas é a facilidade de acesso que os meios de comunicação têm dado, por este motivo é perceptível a necessidade da captação de trabalhos científicos semelhantes e avaliação crítica de seus resultados, afim de que se possa tomar decisões em saúde com maior evidência (CAROLINE, 2010).

É necessário ter algumas competências para aplicar a MBE, sendo elas:

- a) detectar as questões relevantes do paciente;
- b) converter os impasses em questões que guiam às respostas necessárias;

- c) pesquisar as informações de forma eficiente;
- d) verificar a integridade da informação e a força da evidência;
- e) favorecer ou negar o valor de uma determinada pesquisa;
- f) chegar ao significado da informação de forma correta na conclusão de todo o processo;
- g) utilizar as conclusões dessa avaliação para que se tenha melhoria nos cuidados prestados aos pacientes (LOPES, 2000).

Conforme os itens relatados acima, deve-se avaliar com cautela os estudos primários, uma vez que eles podem trazer tendenciosidades em seus resultados, prejudicando a aplicação de métodos de Medicina Baseada em Evidências que dependem dos resultados desses estudos para que se possa produzir uma informação com maior evidência.

A produção de conhecimento em saúde pode apresentar problemas referentes a questões de tendenciosidade. Ao avaliar que o pesquisador na tentativa de confirmar a veracidade que a sua crença e experiência clínica em um determinado tratamento é mais efetivo ou eficaz do que outras abordagens para uma determinada situação pode acabar interferindo de forma não intencional no resultado de sua pesquisa. Por este motivo é aconselhado à utilização de ensaios clínicos randomizados duplo-cegos bem conduzidos, em razão de que estes possuem estratégias para minimizar a ocorrência de vieses em seus resultados (EL DIB, 2014).

Utilizar a MBE é fazer pesquisas de boa qualidade metodológica e livres de vieses e conflitos de interesses, de forma que as respostas na área da saúde sejam respondidas adequadamente para auxiliar na tomada de decisão clínica, além de fornecer subsídios aos investigadores, cientistas e profissionais da saúde para defender e apresentar novas ideias à comunidade científica, tendo seus argumentos espaço para serem ouvidos com mais atenção (EL DIB, 2014).

Após o início da MBE, surgiu a Revisão Sistemática (RS) com o intuito de analisar a fonte de dados da literatura real com uma determinada questão, possuindo grande importância na integração das pesquisas realizadas de formas diferentes, podendo apresentar como produto, os seus resultados divergentes ou coincidentes, ajudando também a identificar quais temas precisam de maior evidência orientando pesquisadores em futuras investigações (MANCINI; SAMPAIO, 2007).

Conforme Camargo (2006) existe um consenso que a aceleração na criação do conteúdo científico na área da saúde vem sendo significativa e alarmante,

quando considerado que estes conhecimentos irão auxiliar em tomadas de decisões. Porém as sínteses deste tipo de produção podem ser realizadas de forma tradicional, simples ou jornalística (sendo chamada também por narrativa).

As revisões narrativas mostram opiniões pessoais, correndo risco de selecionar estudos de formas tendenciosas, não possuindo critérios claros. Por este tipo de estudo não possuir critérios objetivos e pouca associação entre resultados, pode-se levar a conclusões que são induzidas ao erro (MEDRONHO, 2009).

Na cidade de Potsdam, na Alemanha, foi realizada uma conferência em março de 1994, definindo a Revisão Sistemática (RS) como a implementação de estratégias científicas para restringir o viés na reunião sistemática, avaliação crítica e o resumo com todos os estudos que foram relevantes em um tópico específico. Portanto, a RS trata-se de uma revisão de estudos onde aplica-se uma abordagem sistemática, sendo claramente definida sua metodologia, tendo em vista minimizar a chance de erros nos estudos (MEDRONHO, 2009).

A RS é mais frequente em estudos de ensaios clínicos randomizados. Todavia, as revisões preparadas com base em investigações observacionais têm aumentado, como os estudos de coorte, transversal, caso-controle, relato de casos e série (GALVÃO; PEREIRA, 2014).

Conforme Galvão, Sawada e Trevizan (2004), para ser realizada uma Revisão Sistemática é necessário aplicar métodos para sua aplicação, sendo eles:

- a) construção do projetos: para a aplicação dos projetos seus componentes são: a pergunta da revisão, o método de inclusão, os modos de pesquisar, como os estudos serão rigorosamente avaliados, a coleta e síntese dos dados;
- b) pergunta para a pesquisa: ao colocar em prática a RS é primordial que se tenha a formulação de uma pergunta, pois esta proporcionará qual direção que às outras atividades terão. Nesta etapa serão definidos os participantes, intervenções a serem examinadas e os resultados que serão medidos;
- c) localização dos estudos: devem ser utilizados vários meios de buscas para encontrar e identificar estudos relevantes para a pesquisa que está sendo realizada, tendo como foco pesquisar nas bases de dados principais da área: Bireme, Pubmed, Medline, Cinahl, Embase, Cochrane e Science Direct além de outras bases que possuam:

pesquisas que foram publicadas em anais de congressos, dissertações, teses e desfechos de conferências ou reuniões científicas. Toda esta preocupação procura cada vez mais diminuir o viés da RS, já que normalmente os periódicos não publicam estudos quando os seus resultados não têm significância, ou seja, são publicados estudos onde suas resoluções são positivas ou negativas;

- d) avaliação crítica dos estudos: a utilização da RS depende largamente da qualidade das pesquisas que contém nela. Neste processo são avaliados criteriosamente todos os estudos selecionados, com rigor metodológico, objetivando investigar se os métodos e resultados alcançados pelos estudos são válidos para ser utilizado na pesquisa;
- e) coleta de dados: deve ser incluído além das especificações da pergunta inicial (integrantes, intervenção e desfecho mensurados), a localidade que o estudo foi realizado, a forma exata de como a intervenção foi realizada, dados bibliográficos e resultados atuais;
- f) análise e apresentação dos dados: os estudos serão agrupados por suas semelhanças entre suas pesquisas. Cada um desses grupos deverá ser determinado previamente no projeto, do mesmo modo em que a forma de apresentação terá formas gráficas e numéricas, para simplificar o entendimento do leitor;
- g) síntese dos dados: o pesquisador analisa se o efeito é próximo em estudos diferentes, local e integrantes, caso não seja o mesmo efeito, é primordial estudar os motivos da divergência entre as evidências. No momento em que as pesquisas selecionadas são sintetizadas, mas suas estatísticas não combinam, o estudo pode ser chamado de revisão sistemática qualitativa. A revisão sistemática quantitativa ou também conhecida como meta-análise tem como característica uma revisão que se utiliza de meios estatísticos para compatibilizar os resultados dos estudos.

O início dos meios estatísticos com intuito de combinar resultados de pesquisas independentes começou no século XX, inicialmente na área agrícola. Os estatísticos Ronald Fisher e Leonard Tippet no início da década de 1930 apresentaram métodos para combinação de resultados probabilísticos obtidos a partir da execução de testes de significância estatística obtidos em pesquisas

independentes. Outros estatísticos como Karl Pearson, Egon Pearson e Frank Yates também se comprometeram com este tema nesse período. Wiliam G. Cochran trabalhou em 1937 no crescimento de uma metodologia para analisar o efeito médio e a variabilidade a partir de uma intervenção em diferentes centros agrícolas. Na década de 1950 a sua área de atuação começou a expandir para o campo da educação e psicologia. As técnicas estatísticas sofisticaram-se para a meta-análise na década de 1970 (MEDRONHO, 2009).

A meta-análise é definida por ser um conjunto de métodos estatísticos com o intuito de combinar e sintetizar os resultados de duas ou mais pesquisas realizadas de forma imparcial e escolhidas em uma RS. Esses meios de estudos têm evoluído a construção de conhecimento, por sintetizar informações de pesquisas publicadas em fontes diferentes; minimizar o atraso entre as novas pesquisas com suas descobertas científicas e seus modos de ser utilizado pelo profissional; e permitir os testes com as novas hipóteses partindo dos dados em que foram coletados (SILVA; OTTA, 2014).

Quando aplicadas, essas metodologias têm crescido a significância na construção do conhecimento científico, por sintetizar as informações de pesquisas.

Essas metodologias têm elevada relevância na construção do conhecimento, por sintetizar informações de estudos publicados em diferentes fontes; diminuir o atraso entre as descobertas científicas e suas aplicações à prática profissional; e permitir testar novas hipóteses a partir dos dados já coletados.

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

2.1 META-ANÁLISE DE ESTUDO DE TESTE DIAGNÓSTICO

Segundo Medronho (2009), os profissionais da saúde devem optar em aplicar a um paciente o uso de teste de diagnóstico, e qual a forma deve ser interpretada seu resultado. Os gestores da saúde têm o dever de avaliar o valor

diagnóstico em um teste, para assim comparar as possibilidades disponíveis, e avaliar se o teste deve ser fragmentado nas unidades de saúde.

Entretanto, essas decisões para ser realizada tanto dos gestores quanto dos clínicos, são necessárias que as mesmas sejam fundamentadas em uma avaliação completa de teste (SOUZA; RIBEIRO, 2009).

Portanto, ao realizar o processo de tomada de decisão clínica é possível que se tenha um grau de complexidade extrema. Com isso os profissionais da saúde sejam eles gestores ou médicos as duas decisões não retiram a possibilidade de que a informação tenha chance de ser incorreta (GREENBERG *et al.*, 2005).

Para as resoluções tanto para os gestores quanto aos clínicos, é necessário ter base em uma avaliação completa dos testes. Sendo uma de suas etapas a análise criteriosa desta metodologia é a avaliação da acurácia diagnóstica, ou seja, da capacidade do teste de definir de modo correto a existência ou ausência da doença de interesse. Neste processo é realizado a comparação do resultado de teste com outros estudos obtidos utilizando um modelo de referência, conhecido como padrão-ouro. As pressuposições da acurácia diagnóstica de um teste possuem a chance para definir entre os estudos, os quais tem a possibilidade de ter inserido poucos pacientes (com isso produzirá estimativas com pouca exatidão), ou ter escolhido amostras que não possibilitem a generalização pretendida. Para avaliar a validade de um teste diagnóstico é utilizada a combinação e análise crítica (MEDRONHO, 2009)

2.1.1 Teste de Diagnóstico

Um desafio importante na atividade médica é encontrar acertadamente quem está de fato doente. Este procedimento facilita o entendimento de como uma doença é propagada, como se desenvolve e qual forma a doença evolui. Portanto, para proporcionar uma atenção à saúde adequada e efetiva, é indispensável distinguir na população, os pacientes doentes dos que não estão doentes. Para responder estes dilemas é aplicado o uso de vários tipos de testes diagnósticos (OLIVEIRA FILHO, 2015).

O teste diagnóstico tem suas atividades presentes na prevenção primária, também tem um grau de importância para avaliar se o paciente obteve sucesso em seu tratamento, ficando livre da doença que o mesmo possuía. O teste diagnóstico

tem utilidade na prevenção primária em exames como por exemplo no rastreamento de câncer de colo uterino, através da citologia oncótica. Bem como na prevenção secundária, onde uma vez que um diagnóstico confiável é a parte fundamental nos principais desfechos em qualquer doença específica a ser analisada. Visto também que ao ser realizado o diagnóstico correto e sendo ele precocemente, sobretudo das doenças mais graves, tem sua intervenção decisiva na doença, estabelecendo quais as condutas adequadas e possuindo maiores chances de resultados favoráveis, podendo diminuir os custos financeiros e sociais. Sendo assim, o mesmo grau de importância de analisar a eficácia, efetividade, custos de remédios, segurança e procedimentos médicos, é necessário estudar as propriedades e acurácia dos testes diagnósticos (NUNES *et al.*, 2015).

Denomina-se em geral de testes diagnósticos aqueles exames feitos em laboratório (hemograma completo, bioquímica do líquido, entre outros); contudo, é decidido por um conjunto de sintomas e sinais onde possibilita avaliar a maneira comportamento de um teste para o diagnóstico de uma determinada doença (MEDRONHO, 2009).

No processo do diagnóstico é possível obter falsos-positivos e falsos-negativos. Esta incerteza quando aplicado testes diagnósticos, serve para o médico avaliar a probabilidade de falsos-positivos e falsos-negativos na realização de um diagnóstico, quando o mesmo recebe o resultado sendo positivo ou negativo. Para que seja qualificado um teste diagnóstico, é aplicado inicialmente o padrão-ouro a uma amostra de pacientes, aplicando de maneira cega para que não influencie o resultado. O padrão-ouro divide os pacientes em doentes e não doentes. Após este processo, é aplicado o teste diagnóstico para ser avaliado. Com este procedimento divide-se os indivíduos em positivos e negativos (OLIVEIRA FILHO, 2015).

Com a possibilidade de erro, têm-se resultados positivos em indivíduos não portadores da doença (falsos-positivos) e resultados negativos em doentes (falsos-negativos). Uma maneira simples de exibir as relações de um teste diagnóstico e o padrão-ouro, após a abertura do estudo, é mostrada através da tabela 1 (OLIVEIRA FILHO, 2015).

Tabela 1 - Resolução do teste e a ocorrência de doença.

Teste diagnóstico	Padrão-ouro		
	Doença presente	Doença ausente	
Positivo	Verdadeiro-positivo (a)	Falso-positivo (b)	a + b
Negativo	Falso-negativo (c)	Verdadeiro-negativo (d)	c + d
	a + c	b + d	a + b + c + d

Fonte: Oliveira Filho (2015).

De acordo com Medronho (2009), uma das formas interessantes de ser avaliado o teste diagnóstico é por meio do cálculo do diagnóstico da razão de chance (*Diagnostic Odds Ratio*), que se utiliza o método da DOR para ser calculado qual a possibilidade do primeiro grupo obter a doença é superior ou inferior ao ser comparado ao segundo grupo.

2.1.2 Diagnostic Odds Ratio

Segundo Sousa e Ribeiro (2009) o DOR é uma associação de elementos estatísticos da sensibilidade, especificidade e dos valores de razão de verossimilhança positiva e negativa. É encontrada dificuldade de ser aplicada clinicamente, contudo é útil pelos seguintes motivos:

- a) o desempenho global do teste é uma medida estatística;
- b) é encontrada facilmente com base no produto cruzado da tabela 2 x 2 (tabela 1);
- c) possui uma frequência constante quanto ao ponto de corte utilizado para o exame nos diversos estudos;
- d) tem utilidade na construção do intervalo de confiança da curva ROC.

Conforme Oliveira Filho (2015), a *Odds Ratio* (OR), também conhecida como razão de chance, habitua-se em estar ligada a pesquisas retrospectivas do tipo caso-controle com desfechos dicotômicos, expressando a *odds* de exibição entre os que possuem o desfecho (casos) e a *odds* de exibição nos livres de desfecho (controle). Para Borenstein *et al.* (2009, tradução nossa), um exemplo para o cálculo da OR são 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.

Utilizando a tabela 1, é possível calcular a DOR, é também descrito como razão dos produtos cruzados, conforme a fórmula 1 (OLIVEIRA FILHO, 2015).

$$DOR_i = \frac{Odds_{exposiçãoDoentes}}{Odds_{exposiçãoNãodoentes}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{c \times b} \quad (1)$$

Sendo que, 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.

De acordo com Egger *et al.* (2001, tradução nossa), a fórmula 2 representa o erro padrão (EP) do logaritmo da DOR:

$$EP(\log DOR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (2)$$

E, para calcular as limitações do Intervalo de Confiança (IC) para a DOR é necessário a fórmula 3 são:

$$IC = OR \times e^{\pm Z \frac{\alpha}{2} \times EP(\log DOR)} \quad (3)$$

Os valores da DOR de cada pesquisa podem ser calculados por meio do método de efeito fixo conhecido como *Mantel-Haenszel*, e os métodos de efeito randômicos tal como o DerSimonian e Laird (SOUZA; RIBEIRO, 2009).

2.1.3 Modelos de efeito randômico

Os modelos de efeitos randômicos incorporam uma estimativa entre a variação do estudo (heterogeneidade) no cálculo do efeito comum. Um método simples é prontamente disponível (DerSimonian e Laird); outros métodos requerem cálculos estatísticos mais complexos (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

As variações no método de efeito randômico fundiram uma hipótese de estudos divergentes devem incluir a heterogeneidade dentro e entre estudos, porém relacionados nos seus efeitos de intervenção. Estas condições produz a meta-análise

de efeitos randômicos, e a versão que trata de forma mais compreensível é o DerSimonian e Laird (DERSIMONIAN, 1986, tradução nossa).

Segundo Rabiais (2011), quando aplicado o modelo de efeito randômico atribui-se que os tamanhos dos efeitos, DOR_i possuem uma distribuição normal $N(DOR, \tau^2)$, em que a estimativa de τ^2 é dada por:

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q-(k-1)}{\sum_i V_i - \left(\frac{\sum_i V_i^2}{\sum_i V_i}\right)} & \text{Se } Q > k - 1 \\ 0 & \text{Se } Q \leq k - 1 \end{cases} \quad (4)$$

Sendo que, para ser encontrado o valor de V_i é utilizado a fórmula $1/EP(\log DOR_i)^2$.

A estatística Q de Cochran é calculada pela soma dos quadrados dos desvios da estimativa de efeito de cada estudo em relação à estimativa do efeito global, ponderando-se a contribuição de cada estudo pelo seu respectivo inverso da variância (DERSIMONIAN, 1986, tradução nossa):

$$Q = \sum_{i=1}^k ((DOR_i - \overline{DOR})^2 \times (V_i)) \quad (5)$$

Representando os graus de liberdade pelo cálculo $k - 1$, é a quantidade de estudos válidos menos um.

Para calcular o peso (w_i) no modelo de efeito randômico, os pesos são estimados pela fórmula 6. Um método comum usado como estimador da variância entre os estudos, t^2 , é baseado em momento (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

$$w_i = \frac{1}{t^2 + EP(DOR_i)^2} \quad (6)$$

Conforme adaptação realizada a partir de Madeira (2015), apenas relacionada a simbologia utilizado pelo mesmo para calcular a estimativa do efeito médio no método de Dersimonian e Laird é a seguinte fórmula:

$$\overline{DOR}_i = \frac{\sum_{i=1}^k w_i DOR_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (7)$$

Assim, a estimativa do tamanho dos efeitos global é realizada da seguinte forma:

$$DOR = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* DOR_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (8)$$

$$\text{E a variância por, } var(DOR_{DL}) = \frac{1}{\sum_{i=1}^k w_i^*}$$

3 TRABALHOS CORRELATOS

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

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

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

O artigo fez um estudo sobre como realizar uma RS expondo sua aplicação, mostrando de qual forma deve escolher os estudos que farão parte da RS, discutindo as etapas e manipulando o método de OR para analisar os dados e finalizando com a relevância de se realizar uma RS de boa qualidade.

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

Neste trabalho de monografia feito pelo acadêmico Jadson Frassetto na Universidade do Extremo sul Catarinense (UNESC) para adquirir o título de Bacharel em Ciência da Computação em 2015, foi exposta a engenharia necessária para o desenvolvimento de um sistema, tendo como base a *Shell Meta-Analyse Pearson*, aplicado por meio da *Unified Modeling Language* (UML), traduzindo do inglês significa Linguagem Unificada de Modelagem, sendo ela uma linguagem padrão para modelagem, além do UML, foi exibido também a arquitetura para o bom funcionamento do sistema.

3.3 MÓDULO DIAGNOSTIC ODDS RATIO DA SHELL META-ANALYSE PEARSON

A seguinte monografia foi desenvolvida pelo acadêmico Leandro de Oliveira Reolon na UNESC para adquirir o título de Bacharel em Ciência da Computação em 2015, foi desenvolvido um Módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito

fixo implementando na *Shell Meta-Analyse Pearson*, utilizando a linguagem de programação Java, para o funcionamento o sistema tem a necessidade que o usuário informe o tipo de arredondamento utilizado, a precisão de seus resultados, qual o tipo de arredondamento que será utilizado, o nível de intervalo de confiança a ser calculado e os estudos que compõem.

Este desenvolvimento do projeto implementou também em uma biblioteca Java para realizar o cálculo da DOR de método de efeito fixo utilizando a fórmula de Mantel-Haenszel, sendo sua interface web para a inserção dos dados e avaliação dos resultados. Para a comparação e validação dos seus resultados foi utilizado o software Meta-DiSc 1.4, sendo este um programa gratuito usado por pesquisadores da área.

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

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

O artigo relata de uma análise e apresentação do software Meta-DiSc, mostrando as funcionalidades que são necessárias para ser realizada uma meta-análise diagnóstica, sendo também apresentado os resultados obtidos, avaliando sua usabilidade, mostrando o *feedback* para o usuário e as dificuldades da instalação do mesmo.

Conclui-se que este software possui uma grande quantidade de cálculos explorados para uma meta-análise de testes diagnósticos, gerando resultados tabulares e gráficos.

4 METODOLOGIA

Para a realização deste trabalho foi estudado os princípios de Medicina Baseada em Evidência, Revisão Sistemática, meta-análise e o cálculo Odds Ratio de efeito randômico, especificamente o modelo de DerSimonian e Laird, sendo primordial para o desenvolvimento do módulo para a *Shell Meta-Analyse Pearson*, utilizando no desenvolvimento a prática chamada TDD.

Todos os resultados fornecidos por este protótipo foram comparados com o software Meta-DiSc 1.4, que é um programa gratuito que efetua alguns cálculos de meta-análise de testes diagnósticos, porém com problemas de compatibilidades, podendo ser utilizado apenas em versões anteriores ao *Windows 8*. Também foram comparados com os cálculos realizados em teste de mesa no Microsoft Excel 2016.

4.1 BIBLIOTECA

Inicialmente foi proposto o desenvolvimento de um módulo completo para a *Shell Meta-analyse Pearson*, estruturando a proposta em soluções web, tendo em vista que por se tratar de uma aplicação *web* necessita apenas ter acesso ao *browser* e a conexão à internet. Logo depois foi iniciado o levantamento dos dados necessários para o desenvolvimento da aplicação.

Com o intuito de obter relevância computacional foi então que surgiu a ideia de desenvolver uma biblioteca para auxiliar os desenvolvedores no cálculo de efeito randômico aplicando o conceito de TDD, trazendo a qualidade para o código e segurança ao desenvolvedor para que as alterações no futuro não influenciem em resultados esperados, facilitando outros pesquisadores e desenvolvedores posteriores, que possuam a necessidade deste módulo ou funções para resolverem problemas computacionais. Esta biblioteca tem como objetivo a realização dos cálculos de *sensitivity/specificity*, o cálculo do *Diagnostic Odds Ratio* tanto de efeito fixo (Mantel-Haenszel), tal como o efeito randômico (DerSimonian e Laird).

A biblioteca *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico tem como objetivo realizar o cálculo de *Odds Ratio* em uma meta-análise utilizando o modelo de DerSimonian e Laird.

4.1.1 Cálculo de Odds Ratio

Para calcular o OR foi mantido algumas regras que já haviam no módulo anterior e acrescentado para a validação, sendo elas:

- a) verifica o preenchimento de todos os campos, caso não tenha sido, é lançado um *Exception*, que significa a existência de erro no processo devido à falta de informação;
- b) logo depois é verificado se em apenas um estudo o valor é igual a 0(zero), caso seja, o encontrado algum, soma-se 0,5 a todos os valores da tabela 2 x 2 desse estudo;
- c) caso possua mais de um estudo com valor zerado, o estudo é excluído da meta-análise;

Após essas avaliações e validações de informações, o sistema calcula conforme a opções configuradas.

Segue abaixo a tabela 2 como exemplo para utilizar nos cálculos. Sendo atribuído para o verdadeiro-positivo (*a*) o valor de 17, falso-positivo (*b*) igual a 82, falso-negativo (*c*) é atribuído 100 e por fim ao verdadeiro-negativo (*d*) 700.

Tabela 2 – Estimativa da DOR no caso-controle.

	Caso	Controle	Total
Teste diagnóstico	Doença presente	Doença ausente	
Positivo	17	82	99
Negativo	100	700	800
Total	117	782	870

Fonte: Do autor.

Segundo Sousa e Ribeiro (2009), segue abaixo o cálculo necessário para encontrar o OR:

$$OR = \frac{a \times d}{c \times b} = \frac{17 \times 700}{100 \times 82} = 1,45121951219512$$

Para os resultados a ser exibido, é respeitado a precisão, que será trabalhada com 3 casas decimais. E aplicando o arredondamento temos o seguinte resultado:

$$OR = 1,451$$

4.1.1.1 Intervalo de Confiança

Assim como no cálculo do OR, é verificado no estudo se existe algum valor igual a 0 (zero), caso possua apenas uma célula nula, a todos os valores são somados a 0,5, se possuir mais de um estudo 0(zero) deve ser desconsiderado o estudo. Para calcular os valores do IC é necessário antes avaliar a fórmula 2 que calcula o $EP(\log DOR)$, que continuando a utilizar a Tabela 2, será demonstrado o cálculo:

$$EP(\log DOR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} = \sqrt{\frac{1}{17} + \frac{1}{82} + \frac{1}{100} + \frac{1}{700}}$$

Após realizar a divisão e a soma:

$$EP(\log DOR) = \sqrt{0,0824472227915556}$$

Calculando a raiz quadrada se têm o valor do $EP(\log DOR)$:

$$EP(\log DOR) = 0,287136244301474$$

O Intervalo de Confiança (IC) de 95% para o Odds Ratio é obtido por meio da fórmula 3:

$$IC = OR \times e^{\pm Z \frac{\alpha}{2} \times EP(\log DOR)} = 1,451 \times e^{\pm 1,96 \times 0,287136244301474}$$

E aplicando este cálculo obtêm-se o limite inferior do intervalo de confiança e o limite superior do intervalo de confiança:

$$IC = [1,451 \times e^{-1,96 \times 0,287136244301474} \text{ a } 1,451 \times e^{+1,96 \times 0,287136244301474}]$$

$$IC = [0,826642640368779 \text{ a } 2,54770074724951]$$

4.1.1.2 Modelo de efeito randômico

Para calcular o tau-quadrado (τ^2) é obtido pela fórmula 4, sendo também necessário utilizar o cálculo Q de Cochran, para que seja claro a questão dos cálculos,

e as fórmulas trabalharem a somatória em muitas situações foi criada para ter como exemplo a tabela 3, que foi aplicado também para o IC de 95%.

Tabela 3 – Exemplo de quatro ensaios investigativos.

Estudos	Verdadeiro-	Verdadeiro-	Falso-	Falso-	IC 95%	DOR
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo		
1	99	1	5	14	30,143 a 2549,136	277,2
2	82,5	0,5	23,5	20,5	8,388 a 2469,974	143,936
3	47	25	5	73	9,821 a 76,712	27,448
4	130	13	10	83	34,801 a 197,951	83,0

Fonte: Do autor.

O primeiro cálculo necessário é calcular o Q de Cochran pela fórmula 5, e para ser calculado é preciso encontrar o logaritmo natural (DOR_i) para cada DOR, e subtraindo pelo valor do logaritmo natural da DOR agrupada representada por \overline{DOR} , sendo o seu resultado para este estudo de 4,121. Após isso, multiplica-se o resultado deste por $1/EP(\log DOR_i)^2$. Para simplificar o cálculo, será apresentado $1/EP(\log DOR_i)^2$ pelo símbolo V_i para facilitar na exibição, sendo calculado da seguinte forma.

$$Q = \sum_{i=1}^k ((DOR_i - \overline{DOR})^2 \times (V_i))$$

$$Q = ((5,625 - 4,121)^2 \times \left(\frac{1}{(1,132)^2}\right) + (4,969 - 4,121)^2 \times \left(\frac{1}{(1,450)^2}\right) + (3,312 - 4,121)^2 \times \left(\frac{1}{(0,524)^2}\right) + (4,419 - 4,121)^2 \times \left(\frac{1}{(0,443)^2}\right)$$

$$Q = ((1,504)^2 \times \left(\frac{1}{(1,132)^2}\right) + (0,849)^2 \times \left(\frac{1}{(1,450)^2}\right) + (-0,808)^2 \times \left(\frac{1}{(0,524)^2}\right) + (0,298)^2 \times \left(\frac{1}{(0,443)^2}\right)$$

$$Q = ((1,504)^2 \times \left(\frac{1}{1,281}\right) + (0,849)^2 \times \left(\frac{1}{2,103}\right) + (-0,808)^2 \times \left(\frac{1}{0,275}\right) + (0,298)^2 \times \left(\frac{1}{0,196}\right)$$

$$Q = (2,262 \times 0,780 + 0,720 \times 0,475 + 0,654 \times 3,637 + 0,089 \times 5,085)$$

$$Q = (1,765 + 0,342 + 2,377 + 0,452)$$

$$Q = 4,936$$

Para facilitar a leitura dos cálculos para o Q de Cochran, foi criada a tabela 4 exibindo com os resultados para cada estudo.

Tabela 4 – Cálculos necessários para o tau-quadrado.

Estudo	DOR	DOR _i	(DOR _i - \overline{DOR}) ²	EP(DOR _i) ²	V _i	V _i ²	(DOR _i - \overline{DOR}) ² × (V _i)
1	277,2	5,625	2,262	1,282	0,780	0,609	1,765
2	143,936	4,969	0,720	2,103	0,475	0,226	0,342
3	27,448	3,312	0,654	0,275	3,637	13,226	2,377
4	83,0	4,419	0,089	0,197	5,085	25,916	0,452
Total					9,977	39,915	4,936

Fonte: Do autor.

A próxima etapa é verificar se o valor do Q de Cochran é maior do que a quantidade dos estudos válidos (k) menos um. Se de fato o resultado for maior, é calculado normalmente o tau-quadrado (τ^2), caso não seja, o τ^2 assume o valor de zero, conforme fórmula 4.

Para o exemplo dado é visto que o Q de Cochran é maior quando comparado $k - 1$, ou seja, é calculado o tau-quadrado.

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q - (k - 1)}{\sum_i V_i - \left(\frac{\sum_i V_i^2}{\sum_i V_i}\right)} & \text{Se } Q > k - 1 \\ 0 & \text{Se } Q \leq k - 1 \end{cases}$$

$$\tau^2 = \frac{4,936 - (4 - 1)}{9,977 - \left(\frac{39,915}{9,977}\right)} \quad \text{Se } 4,936 > 3$$

$$\tau^2 = \frac{4,936 - 3}{9,977 - 4,001} = \frac{1,936}{5,976}$$

$$\tau^2 = 0,324$$

4.1.1.3 Peso

O resultado de tau-quadrado influencia totalmente no cálculo do peso (w_i) por estudos. Para ser calculado o w_i , é utilizado a fórmula $w_i = \frac{1}{t^2 + EP(DOR_i)^2}$, que inserindo as informações para os estudos ficam da seguinte forma:

$$\text{Estudo 1: } w_1 = \frac{1}{0,324 + 1,282} = 0,623$$

$$\text{Estudo 2: } w_2 = \frac{1}{0,324 + 2,103} = 0,412$$

$$\text{Estudo 3: } w_3 = \frac{1}{0,324 + 0,275} = 1,670$$

$$\text{Estudo 4: } w_4 = \frac{1}{0,324 + 0,197} = 1,921$$

Para ser transformado estes valores em percentuais é realizado o cálculo $\%w_i = \frac{w_i}{\sum_i w_i} * 100$. E, que para estes estudos, é necessário somar todos os pesos ($\sum_i w_i$), e calculado obtém-se o valor de 4,625. Abaixo segue os estudos e seus respectivos pesos em percentual.

$$\text{Estudo 1: } \%w_1 = 0,623 / 4,625 * 100 = 13,467\%$$

$$\text{Estudo 2: } \%w_2 = 0,412 / 4,625 * 100 = 8,907\%$$

$$\text{Estudo 3: } \%w_3 = 1,670 / 4,625 * 100 = 36,098\%$$

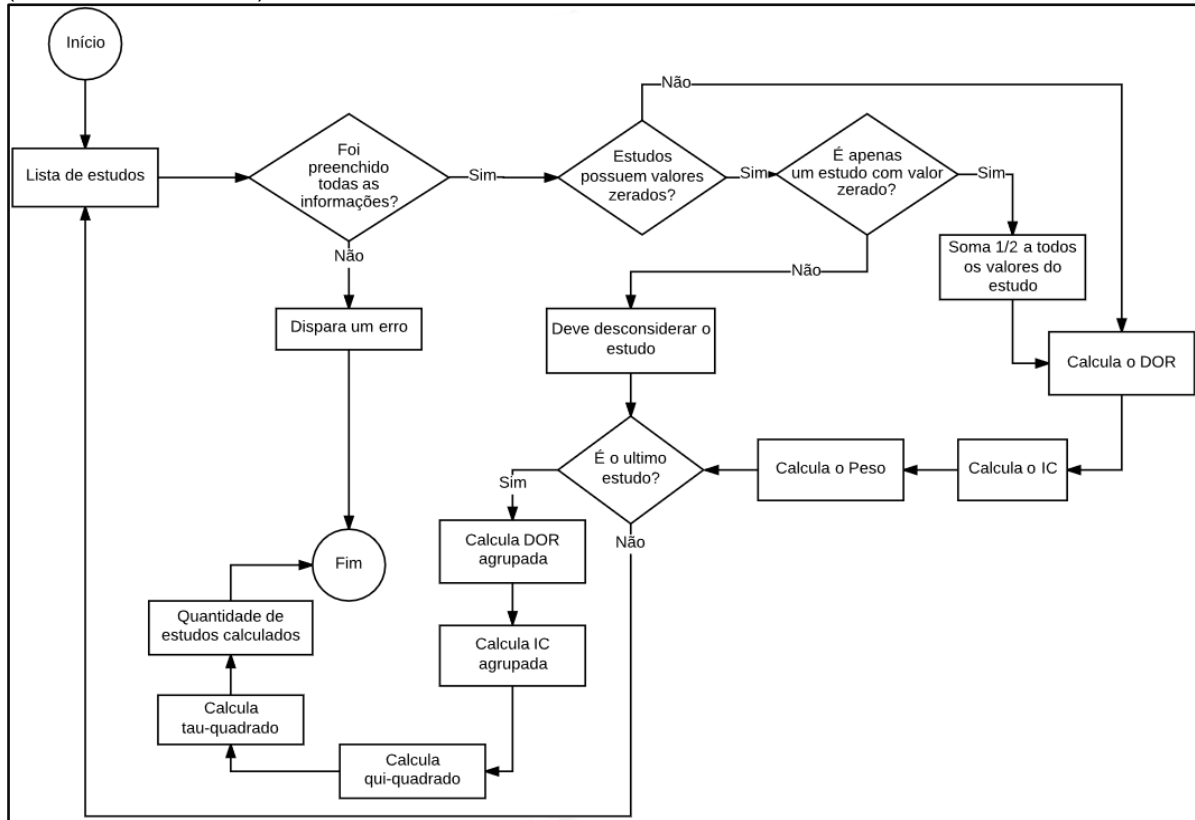
$$\text{Estudo 4: } \%w_4 = 1,921 / 4,625 * 100 = 41,528\%$$

As porcentagens obtidas referem-se ao peso de cada estudo na meta-análise, sendo que quanto maior o seu valor, maior é a sua participação e importância para a obtenção da estatística-resumo.

4.1.1.4 Fluxograma do cálculo do Módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico

Uma representação do processo de funcionamento do módulo de DerSimonian e Laird, que utiliza símbolo gráfico para melhor esclarecimento da funcionalidade do nosso programa, o objetivo é demonstrado da forma mais clara.

Figura 1. Descreve o processo de cálculo do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico (DerSimonian e Laird)



Fonte: Autor.

Para implementação da *Shell Meta-Analyse Pearson* foi utilizada a linguagem de programação Java 7 e 8, e NetBeans IDE 8.2. Suas escolhas consistiram por ser uma linguagem robusta, com facilidade de importação e por ser uma linguagem de familiaridade do pesquisador.

4.1.2 Test-Driven Development

Para o desenvolvimento aplicando TDD, foi seguido o ciclo de vida do TDD, sendo criado primeiro o teste unitário ocorrendo o erro, logo após foi apenas corrigido para que o teste passe e seguindo ao último passo que seria a refatoração do código fonte. É apresentado na figura 2 é mostrado um exemplo de teste unitário para a espera de retorno do tratamento, sendo esperado um retorno de uma exceção do tipo

IllegalArgumentException, retornado quando não é passado qualquer estudo e chamado o método *calcular*.

Figura 2. Exemplo de teste unitário implementado.

```
@Test(expected = IllegalArgumentException.class)
public void testOddsRatioSemEstudo() {
    this.oddsRatio.calcular();
}
```

Fonte: Autor

4.2 JAVA

A linguagem de programação Java começou em 1991 na *Sun Microsystems*. Em seu início era parte de outro projeto, conhecido como *Green Project*, em que seu objetivo era possibilitar a comunicação entre diferentes plataformas, como os computadores equipamentos eletrônicos e eletrodomésticos (DEITEL; DEITEL, 2015).

Na época em que surgiu, a linguagem era chamada de *Oak* (Em português, “carvalho”), pois esta era a árvore que James Gosling visualizava da janela da sede em que estava sendo feito o projeto. O resultado deste projeto se tratava de um controle remoto, conhecido como *7 (starSeven)*, com uma interface gráfica sensível ao toque e com a possibilidade de interação com diversos equipamentos, cumprindo o seu objetivo inicial (LUCKOW; MELO, 2015).

A *Sun Microsystems* encarregou-se em adaptar a linguagem *Oak* para a internet, onde lançou em 1995 a plataforma Java, apresentando sua plataforma dentre as outras existentes na época porque o Java era executado sobre uma JVM (Java Virtual Machine). Caso outra plataforma de hardware ou equipamento eletrônico que tenha a possibilidade em executar algum tipo de máquina virtual é capaz de executar a JVM (LUCKOW; MELO, 2015).

O Java é utilizado para criar páginas interativas e dinâmicas, sendo o seu desenvolvimento para o meio corporativo, aprimorando funcionalidades do servidor do World Wide Web, tendo a possibilidade de oferecer aplicativos plataformas. (DEITEL; DEITEL, 2015).

4.2.1 Java Enterprise Edition

O Java Enterprise Edition (Java EE) é uma plataforma que possui uma grande quantidade de API's (*Application Programming Interfaces*) em que facilita no desenvolvimento de um software, sendo estas aplicações de grande porte com o foco para a Internet, incluindo bibliotecas e portando a finalidade de implementar um software distribuído, baseando-se em componentes modulares que realizam em servidores de aplicações onde suportam escalabilidade, integridade, segurança e outras exigências de softwares corporativos de grande porte (FARIA, 2013).

O Java EE disponibiliza especificações para o desenvolvimento com diversos objetivos, dentre algumas funcionalidades existentes possui por exemplo:

- a) JavaServer Page (JSP), JavaServer Faces (JSF) e Java Servlets: sendo estas voltadas para facilitar o desenvolvimento de página Web;
- b) Enterprise Javabeans Components (EJB): Tem o objetivo voltado para implementações de componentes que são executadas no servidor;
- c) Java Persistence API (JPA): facilita a persistência dos dados (FARIA, 2013).

4.2.2 JavaServer Faces

O JSF é um *framework* voltado para web que se baseia em Java, apresentando como seu objetivo facilitar o desenvolvimento de interfaces (telas) de programas para a web, por meio de um modelo de componentes reutilizáveis. O propósito do JSF é que os sistemas desenvolvidos tenham mais facilidade e produtividade quando comparado aos *softwares desktop* (FARIA, 2013).

Conforme Deitel e Deitel (2010), o JSF oferece uma variedade de componentes para a interface do usuário, o objetivo destes componentes é simplificar o design de páginas Web sendo eles semelhantes ao *Swing* que são usados na construção de uma página JSP. É criada a aparência e as funcionalidades de uma de uma página com JSF incluindo elementos a um documento JSP para a manipulação de seus atributos, definido o comportamento da página separado em código-fonte Java relacionado.

4.2.3 Java 8

Mesmo o Java havendo mais de 20 anos, apenas em 2004 com a versão do Java 5 que houve modificações significativas, especialmente as mudanças nos *generics*, *enums* e anotações. Com o intuito de melhoria em seus processos, o Java em 2014 lançou a sua versão de número 8, surgindo novos recursos para ser utilizado. Sendo as novidades como o *lambda*, os *methods references*, algumas mudanças pequenas alterações na linguagem, atualização na API de *Collections* em que desde 1998 não havia nenhuma modificação em suas principais interfaces, recebendo melhorias após a entrada dos *Streams* e dos métodos *default* (SILVEIRA; TURINI, 2014).

4.2.4 Interface

Foi desenvolvido um protótipo de uma interface para a realização para os cálculos do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico. Para ser desenvolvido, foi utilizado Java EE e JSF juntamente o *framework* PrimeFaces 5.2, que é uma suíte *open-source* direcionada para web com intuito de auxiliar a implementação por meio de sugestões de componentes.

Figura 3 - Interface do Módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico

The screenshot shows a web interface for calculating the Diagnostic Odds Ratio. At the top, there are three dropdown menus: 'Precisão' set to 3, 'Arredondamento' set to 'Para baixo', and 'Intervalo de confiança' set to 95%. Below these is a 'Teste Aplicado' dropdown set to 'Efeito randô'. The main part of the interface is a table titled 'Estudos' with columns for 'Pesquisa', 'Verdadeiro positivo', 'Falso positivo', 'Falso negativo', 'Verdadeiro negativo', and 'Ações'. Each of the first five columns has an empty input field. The 'Ações' column contains an 'X' icon. Below the table are two buttons: 'Adicionar' and 'Calcular'. At the bottom center, there is a link labeled 'Ajuda'.

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	X

Adicionar Calcular

[Ajuda](#)

Fonte: Dados da pesquisa, 2017.

E para a melhor entrega de um software aplica-se o Desenvolvimento Guiado por Testes (TDD) que ajuda a criação de um software com qualidade e um código o mais correto e com maior facilidade para manter a sua evolução. Sendo estes pontos, importantes na entrega de qualquer software (ANICHE, 2014).

4.3 TEST-DRIVEN DEVELOPMENT

É necessário ter atenção no desenvolvimento de software para que não se tenha a possibilidades de erros. Na fase de compilação é identificado a maioria dos erros na programação tradicional. Depois da fase de compilação é encontrada os *bugs*, em alguns casos é identificado os erros apenas quando o cliente já está utilizando o software. O *Test-Driven Development* (TDD), que significa Desenvolvimento Guiado por Testes, surge com o objetivo de minimizar as chances de erros. O TDD é uma das práticas com a finalidade de desenvolvimento de software indicada por diversas metodologias ágeis, como exemplo XP. A intenção do TDD é que o desenvolvedor faça testes automatizados de modo constante, sugerindo que estes testes sejam escritos pelo desenvolvedor antes da implementação do software (ANICHE, 2012).

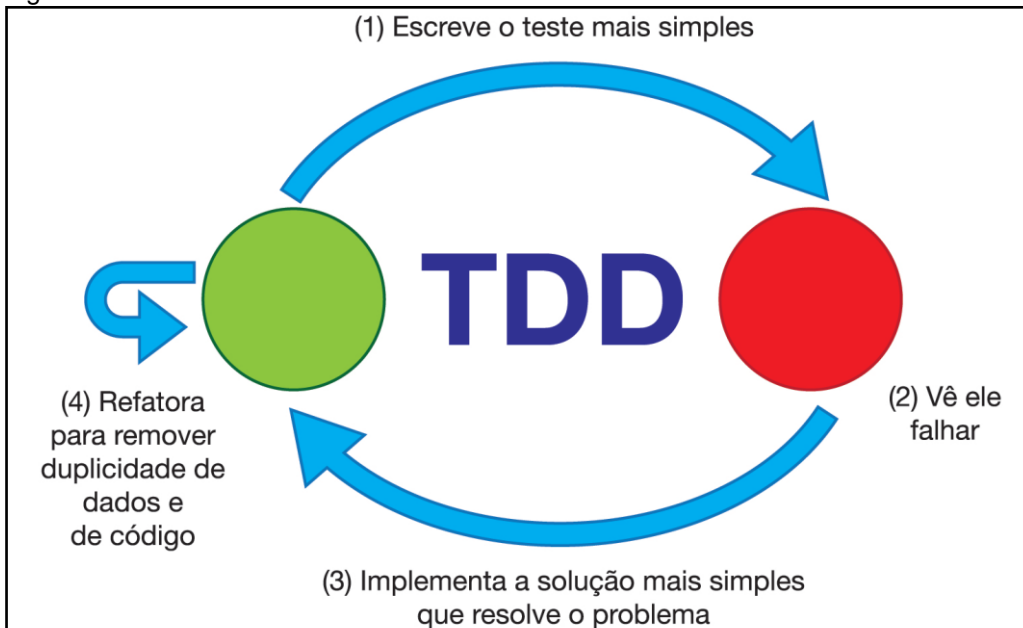
Aplicando esta simples inversão entre teste e desenvolvimento da ferramenta traz para o projeto diversos benefícios, sendo eles: as quantidades de testes encaminham a ser maior, garante mais situações para que não ocorram erros e garante maior qualidade ao usuário. Além disto, o desenvolvedor terá que escrever um código de maior qualidade ao escrever os testes de unidade, visto que para escrever bons testes de unidade é necessário ao desenvolvedor fazer bom uso de orientação a objetos (ANICHE, 2014).

Para aplicar o desenvolvimento do TDD é necessário realizar três fases, conhecida como ciclo vermelho-verde-refatora, significando cada passo como:

- a) vermelho: é escrito um pequeno teste que irá falhar ou talvez nem compile;
- b) verde: fazer com que o teste seja executado corretamente, mesmo que tenha alguma redundância em seu processo;
- c) refatora: tem como objetivo limpar o código reestruturando, removendo as redundâncias e melhorando a sua própria estrutura, assegurando que os testes unitários continuam todos a ter sucesso (BECK, 2010).

Segundo Aniche (2012), este ciclo é algo primordial no TDD, sabendo que sua ideia é algo simples e se resume em que o desenvolvedor deve começar a implementar os testes, sabendo que o código criado deve ser simples e com qualidade. A figura abaixo representando este ciclo.

Figura 4. Ciclo vermelho-verde-refatora do TDD.



Fonte: Aniche (2014).

Com isso, é possível ver que aplicando o TDD ajuda a criar um software melhor, com mais qualidade e um código o mais correto e com maior facilidade para manter a sua evolução. Sendo estes pontos, importantes na entrega de qualquer software (ANICHE, 2014).

Conforme Martin (2012), os benefícios do TDD são:

- a) certeza: ao aplicar o ciclo do TDD de forma correta, todo código em produção passa a ter ao menos um teste unitário para validar os processos necessários de funcionalidade, obtendo assim, o maior número de teste, garantindo seus resultados;
- b) design: quando criado testes antes mesmo de iniciar a codificação da rotina, faz com que o desenvolvedor crie seus métodos mais isolados, tornando o código escrito o mais simples;
- c) documentação interna: os testes unitários são formas de documentação que descreve o processo do software, sendo este o nível mais baixo do sistema.

Conforme Aniche (2014), sendo assim, pode-se dizer que a prática do TDD ajuda a escrever um software melhor, com mais qualidade no seu funcionamento, com um código melhor, mais fácil de ser conservado e evoluído. Esses pontos são mera importância no desenvolvimento de qualquer software, e o TDD auxilia a alcançar tais resultados. Toda prática que ajuda aumentar a qualidade do software produzido, deve ser estudada e implementada em projetos para que auxilie ao desenvolvedor.

5 RESULTADOS

Após o desenvolvimento do projeto, foi então desenvolvida a biblioteca Java, para cálculos de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico pela fórmula de DerSimonian e Laird aplicando o conceito de TDD. O software permite que o pesquisador possa escolher a precisão do resultado a ser realizada, podendo ser de três até dez casas decimais, sendo também escolhido o tipo de arredondamento que são para baixo ou para cima, e o intervalo de confiança com os valores de 90%, 95% e 99%.

Figura 5. Inserção de dados na interface para o cálculo do módulo da DOR de efeito randômico.

Precisão: Arredondamento: Intervalo de confiança

Teste Aplicado

Estudos					
Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
<input type="text" value="Estudo 1"/>	<input type="text" value="99"/>	<input type="text" value="1"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="14"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 2"/>	<input type="text" value="82"/>	<input type="text" value="0.0"/>	<input type="text" value="23"/>	<input type="text" value="20"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 3"/>	<input type="text" value="47"/>	<input type="text" value="25"/>	<input type="text" value="5"/>	<input type="text" value="73"/>	<input type="text" value="X"/>
<input type="text" value="Estudo 4"/>	<input type="text" value="130"/>	<input type="text" value="13"/>	<input type="text" value="10"/>	<input type="text" value="83"/>	<input type="text" value="X"/>

Fonte: Do autor.

Figura 6. Inserção de dados no Meta-DiSc.

Meta-DiSc - [Data - Untitled]

File Edit Analyze Window Help

No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN
1	Estudo 1	Estudo 1	99	1	5	14
2	Estudo 2	Estudo 2	82	0.0	23	20
3	Estudo 3	Estudo 3	47	25	5	73
4	Estudo 4	Estudo 4	130	13	10	83
5						
6						
7						
8						
9						

Fonte: Do autor.

As figuras 5 e 6 representam a interface principal, para o comparativo com as respectivas entradas dos dados. No Meta-DiSc versão 1.4 é apresentado uma entrada de dados no formato de linhas no estilo Microsoft Excel, conforme é descrito numericamente neste software, pode-se dizer que o limite máximo de inserção de estudos é de 500 registros. Já no módulo da DOR de efeito randômico, tem a mesma representatividade, sendo a entrada de dados também por meio de tabela contendo linhas e colunas, não mostrando a quantidade máxima de registros que o protótipo desenvolvido suporta. As linhas para inserção de novos estudos são criadas conforme a necessidade do pesquisador, não sendo limitado a quantidade de estudos.

O resultado do cálculo do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico é apontado numa tabela, conforme está sendo mostrado na figura 7.

Figura 7. Apresentação do resultado do módulo da DOR de efeito randômico.

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito randômico DerSimonian e Laird)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	277,2	30,143	2549,136	13,467
Estudo 2	143,936	8,388	2469,974	8,907
Estudo 3	27,448	9,821	76,712	36,098
Estudo 4	83,0	34,801	197,951	41,528
DOR agrupada	68,774	27,646	171,088	
Heterogeneidade qui-quadrado: 4,936				
I-quadrado(%): 39,22				
Tau-quadrado (tau²): 0,324				
Nº de estudos: 4				

Fonte: Do autor.

Com isso, será utilizado os dados das figuras 6 e 7 para ser realizado os cálculos e fazer as devidas comparações com os resultados alcançados através do protótipo *Shell Meta-Analyse Pearson* e o *software Meta-DiSc* na sua última versão disponibilizada, sendo ela a versão 1.4. Analisando os resultados pode ser visto uma leve discordância entre os resultados módulo desenvolvido e do software comparado, que pode ser explicada, por exemplo, pelos tipos de dados que foram utilizados na programação das ferramentas e do arredondamento aplicado, tendo um resultado mais preciso no módulo desenvolvido, pelo fato de ser truncado apenas o resultado a ser exibido, não influenciando no decorrer do cálculo. Para que se tenha um melhor entendimento, foram destacados nas figuras 8 e 9, de cor vermelho os resultados referentes a OR, IC estão em azul, peso em verde, a heterogeneidade está de cor roxa, de laranja está o i-quadrado e por fim de cor amarelo está o tau-quadrado.

Figura 8. Comparativo entre os resultados para os cálculos individuais.

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito randômico DerSimonian e Laird)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	277,2	30,143	2549,136	13,467
Estudo 2	143,936	8,388	2469,974	8,907
Estudo 3	27,448	9,821	76,712	36,098
Estudo 4	83,0	34,801	197,951	41,528

Summary <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Random effects model)				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Estudo 1	277,20	30,143	- 2549,2	13,47
Estudo 2	143,94	8,388	- 2470,0	8,91
Estudo 3	27,448	9,821	- 76,712	36,10
Estudo 4	83,000	34,801	- 197,95	41,53

Fonte: Do autor.

Figura 9. Comparativo entre os resultados para os cálculos de efeito combinado.

DOR agrupada	68,774	27,646	171,088
Heterogeneidade qui-quadrado:	4,936		
I-quadrado(%):	39,22		
Tau-quadrado (tau²):	0,324		
Nº de estudos:	4		

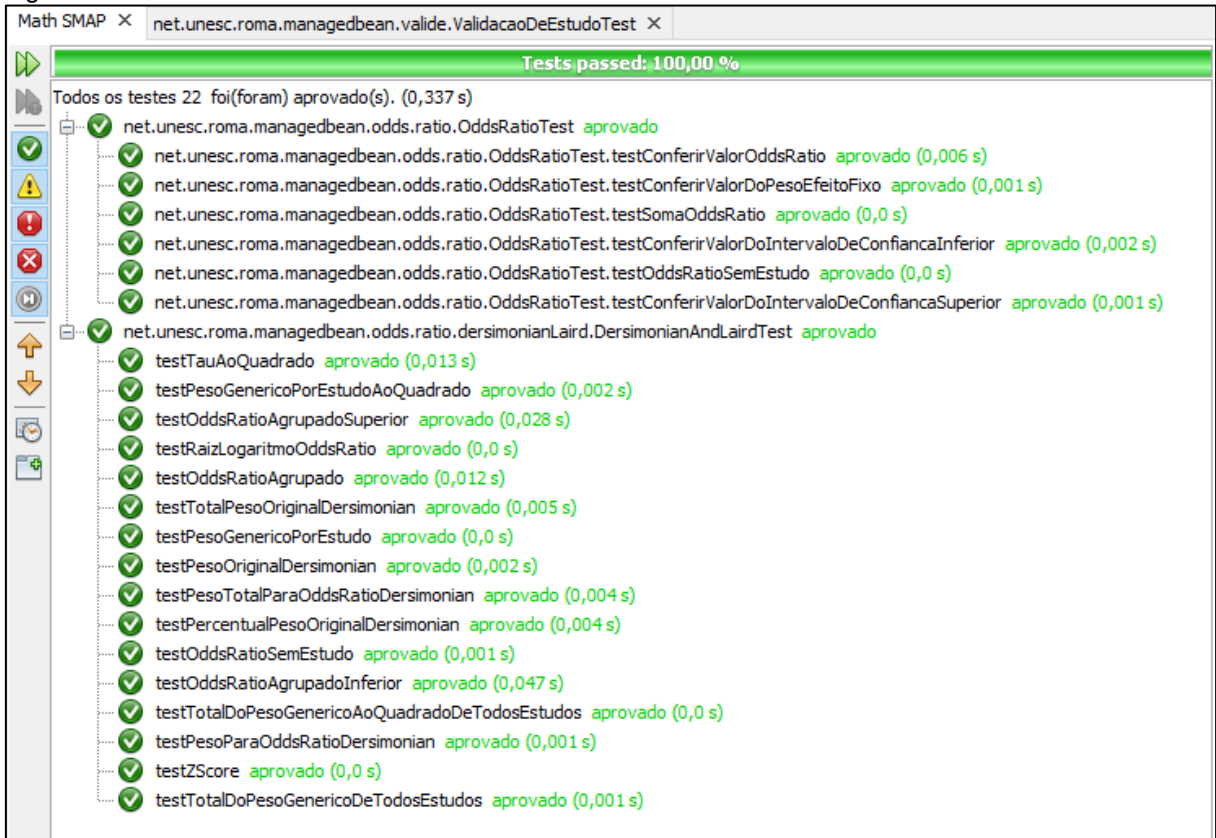
(REM) pooled DOR	68,774	27,646	- 171,09

Heterogeneity chi-squared = 4,94 (d.f.= 3) p = 0,177			
Inconsistency (I-square) = 39,2 %			
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,3240			
No. studies = 4.			
Filter OFF			
Add 1/2 to all cells of the studies with zero			

Fonte: Do autor.

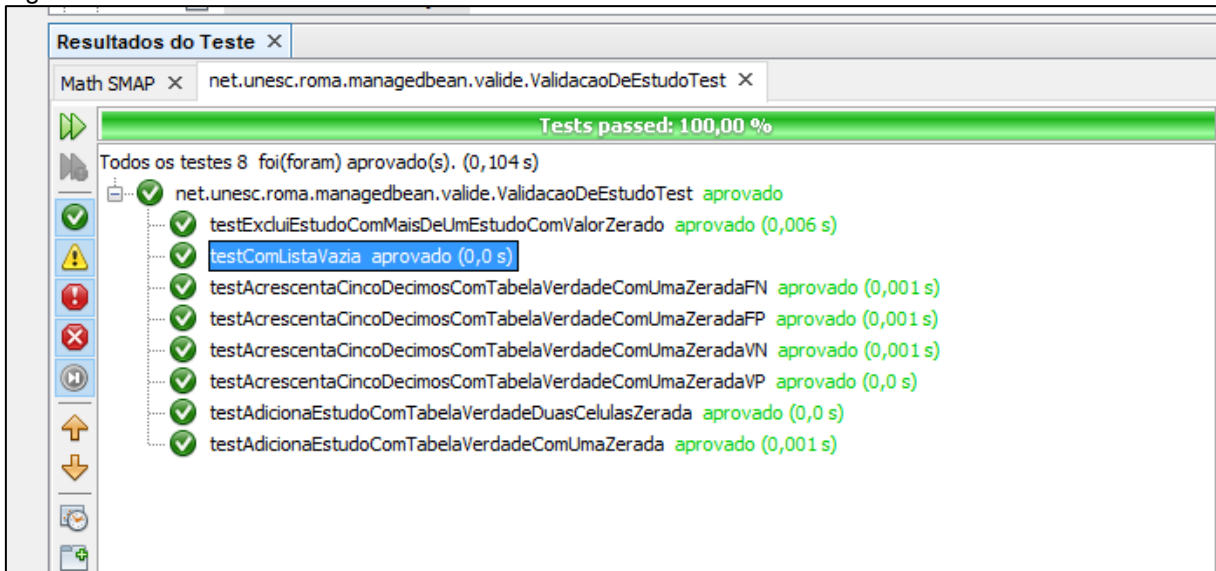
Para este módulo foi aplicado o TDD, para ter a segurança em questão aos valores e para trazer uma qualidade ao desenvolvimento do software foi utilizado em duas etapas, sendo a primeira etapa diretamente na biblioteca desenvolvida realizando vinte e dois testes unitários, e conforme figura 10 podemos ver que ao ser executado leva em torno de 3 milésimos de segundos para executar todos os testes. A segunda etapa foi realizar teste na interface, para também garantir os resultados, e conforme figura 11 os testes para serem realizados levaram em torno de 1 milésimo de segundo, sendo que foram criados mais oito testes unitários. Ou seja, para a criação deste módulo foram criados trinta testes unitário respeitando o ciclo de vida do TDD com o intuito de garantir o máximo de situações, para que futuras inserções de módulos não influenciem no resultado deste módulo.

Figura 10. Testes unitários sendo realizados na biblioteca criada.



Fonte: Do autor.

Figura 11. Testes unitários sendo executado na interface.



Fonte: Do autor.

Levando em conta a elaboração deste projeto considera-se como satisfatório, já que foi alcançado o objetivo geral, sendo desenvolvido como produto uma biblioteca aplicando TDD e podendo ser utilizada por outros desenvolvedores

caso tenham a necessidade de realizar o cálculo de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randomico utilizando o método de DerSimonian e Laird, ou para pesquisadores da área da saúde que tenham a necessidade de calcular utilizando o módulo de efeito randomico para meta-análise diagnóstica.

O avanço desta ferramenta ocorre devido às que existem no mercado não ser web e esta proposta ser voltada para web, trabalhando com um nível de precisão conforme opção selecionada pelo pesquisador, por ter módulos que serão desenvolvidos encima desta biblioteca é garantido pelo TDD que as alterações e inserções de novos módulos não influencie no resultado do módulo desenvolvido.

Foi desenvolvida também uma interface para a utilização da mesma, com algumas possibilidades de configuração, e podendo calcular trabalhos já desenvolvidos, como o cálculo do módulo de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito fixo e o módulo de *sensibility/specificity*, tendo também a opção de nível de precisão, que pode ser muito útil ao pesquisador.

6 CONCLUSÃO

Ao finalizar o período de realização desse trabalho, obteve-se como principal produto o desenvolvimento do protótipo do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico utilizando o cálculo de DerSimonian e Laird na *Shell Meta-analyse* Pearson. Na implementação foi empregado o conceito de desenvolvimento guiado por testes (TDD).

Foram realizados testes comparativos entre os resultados obtidos pelo módulo desenvolvido e o software Meta-DiSc versão 1.4, havendo concordância satisfatória entre os resultados dos dois softwares, validando assim o protótipo implementado.

Foram encontrados alguns desafios durante o processo de desenvolvimento do módulo, em especial no que tange a pesquisa relacionada aos conceitos de meta-análises de testes diagnósticos de efeito randômico aplicando o método de DerSimonian e Laird. Esses desafios se fizeram presentes em razão da escassez de referências bibliográficas sobre o tema. Outro desafio encontrado foi no desenvolvimento de algumas das fórmulas estatísticas, que por ter um alto nível de complexidade, foi necessário um grande tempo, acima do previsto, para sua compreensão e implementação.

Portanto conclui-se que deste projeto resultou numa biblioteca utilizando como tecnologia a linguagem de programação Java e aplicando o conceito de TDD, realizando o cálculo de *Diagnostic Odds Ratio* com o método de DerSimonian e Laird. Foi desenvolvida também uma interface web aplicando os conceitos de Java EE, permitindo que os pesquisadores possam compartilhar os resultados encontrados em seus cálculos meta-analíticos.

Para trabalhos futuros, sugere-se a implementação de um módulo para geração de gráficos (como o gráfico de floresta e a curva ROC) para os módulos já existentes, como os métodos de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito fixo, o módulo de *Sensitivity/Specificity*, e por fim o módulo desenvolvido neste projeto, o método de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico. Além de gerar gráficos, sugere-se o desenvolvimento do módulo para razão de verossimilhança.

REFERÊNCIAS

ANICHE, Mauricio. **Test-Driven Development: Teste e design no mundo real.** São Paulo: Casa do Código, 2012. 153 p.

ANICHE, Mauricio. **Test-Driven Development: Teste e design no mundo real com .NET.** São Paulo: Casa do Código, 2014. 161 p.

BECK, Kent. **Desenvolvimento guiado por testes.** Porto Alegre: Bookman, 2010. 240 p.

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.

CAMARGO, Ana Cláudia. Principais temas em epidemiologia para residência médica: com questões comentada. São Paulo: Medcel, 2006. v.2 (Principais temas para residência médica) ISBN 8599050443

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

DEITEL, Paul; DEITEL, Harvey. **Java: Como programar.** 8. ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2010. 1143 p.

DIB, Regina Paolucci El. Como praticar medicina baseada em evidências. **J Vasc Bras**, São Paulo, v. 4, n. 1, p.1-4, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2016.

DINNES, Jacqueline et al. **A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy.** 9. ed. Downley: Health Technology Assessment, 2005. 132 p.

EGGER, Matthias; SMITH, George David; ALTMAN, Douglas G. **Systematic reviews in health care: meta-analysis in context.** 2. ed. Londres: BMJ Books, 2001. Cap 14, p 248-282.

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

FARIA, Thiago. **Java EE 7 com JSF, PrimeFaces e CDI.** São Paulo: Algaworks, 2015. 197 p.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, [s.l.], v. 23, n. 1, p.183-184, mar. 2014. Instituto Evandro Chagas.

<http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000100018>. Disponível em:
<<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v23n1/v23n1a18.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2016.

GALVÃO CM, SAWADA NO, TREVIZAN MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. Rev Latino-am Enfermagem 2004 maio-junho; 12(3):549-56.

GONÇALVES, Edson. **Desenvolvendo aplicações web com JSP, servlets, javaserver faces, hibernate EJB 3 persistence e ajax**. Rio de Janeiro: Ciência Moderna, 2007. 736p.

GONÇALVES, Vivian Siqueira Santos et al. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. **Revista de Saúde Pública**, [s.l.], v. 50, p.1-12, maio 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872016050006236.pdf>. Acesso em: 29 out. 2016

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

GUYATT, Gordon et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. Jama, Hamilton, Ontario, Canada, v. 268, n. 17, p.2420-2425, nov. 1992. Disponível em: <<https://www.cebma.org/wp-content/uploads/EBM-A-New-Approach-to-Teaching-the-Practice-of-Medicine.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2016.

LOPES, A.A. **Medicina Baseada em Evidências**: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 46, n. 3, p. 285-288, Sept. 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 set. 2016.

LUCKOW, Décio Heinzemann; MELO, Alexandre Altair de. **Programação Java para a web**: aprenda a desenvolver uma aplicação financeira pessoal com as ferramentas mais modernas da plataforma Java. São Paulo: Novatec, 2015. 677 p. ISBN 9788575224458 (broch.)

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

MANCINI, MC; SAMPAIO, RF. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Rev. bras. fisioter., São Carlos , v. 11, n. 1, p. 83-89, Feb. 2007.

MARTIN, R.C. **O codificador limpo**: um código de conduta para programadores profissionais. Edição 1. Rio de Janeiro: Altabooks, 2012.

MEDRONHO, Roberto de Andrade. **Epidemiologia**. São Paulo: Atheneu, 2004. 493 p. ISBN 8573796006

MEDRONHO, Roberto de Andrade. **Epidemiologia**: caderno de exercícios. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 125 p. ISBN 9788573799996

NEYELOFF, Jeruza L; FUCHS, Sandra C; MOREIRA, Leila B. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. **Bmc Research Notes**, [s.l.], v. 5, n. 1, p.52-58, ago. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-52>. Disponível em: <<http://bmcresearchnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-52>>. Acesso em: 04 jun. 2017.

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

OLIVEIRA FILHO, Petronio Fagundes de. **Epidemiologia e bioestatística**: fundamentos para a leitura crítica. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. 221 p. ISBN 9788584110308

POZZA, Roberta. **Revisão sistemática e metanálise de testes diagnósticos: o uso da razão proteinúria/creatininúria em amostra para avaliação de proteinúria de 24 horas na pré-eclâmpsia**. 2007. 45 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nefrologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

RABIAIS, Sara Duarte Ferreira. **META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO ESTUDO DO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA**. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioestatística, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2011.

SILVA, Gabriela Andrade da; OTTA, Emma. Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais em Psicologia. **Revista Costarricense de Psicología**, San Jose, v. 33, n. 2, p.137-153, jul. 2014. Disponível em: <<http://oaji.net/articles/2016/3238-1464133077.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2016.

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

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P.. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. **Sociedade Brasileira de Cardiologia**, Belo Horizonte, v. 3, n. 92, p.241-251, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v92n3/13.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2016.'

APÊNDICE A – ARTIGO

Desenvolvimento do módulo Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico na Shell Meta-Analyse Pearson

Ederson Macedo de Oliveira da Silva¹, KristianMadeira², Gilberto Vieira da Silva³

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

eder.mos@hotmail.com¹, kma@unesc.net², gilbertovieirasilva@hotmail.com²

Resumo. *Com o intuito de ser uma ferramenta livre, contemplando todas as etapas de uma meta-análise diagnóstica, desde as estatísticas de agrupamento, movendo-se para avaliação da qualidade de estudos inseridos e atingindo a análise de vieses de publicação, iniciou-se no ano de 2015 o desenvolvimento de uma Shell na Universidade do Extremo Sul Catarinense. O objetivo deste trabalho foi desenvolver o módulo Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico utilizando o método de DerSimonian e Laird na Shell Meta-Analyse Pearson, aplicando o conceito de desenvolvimento guiado por testes.*

Abstract. *In order to be a free tool, contemplating all the steps of a diagnostic meta-analysis, from the grouping statistics, moving to assess the quality of studies inserted and reaching the analysis of publication biases, began in the year of 2015 the development of a Shell at the Universidade do Extremo Sul Catarinense. The objective of this work was to develop the Random Effect Diagnostic Odds Ratio module using the DerSimonian and Laird method in Pearson's Shell Meta-Analyse, applying the concept of test-driven development.*

1. Introdução

A pesquisa na área médica tem crescido cada vez mais, e com isso métodos de pesquisas tem surgido. Um dos métodos utilizado por pesquisadores é a Medicina Baseada em Evidência (MBE), que surgiu na década de noventa com o objetivo de fazer uma busca precisa e criteriosa das melhores evidências médicas (POZZA, 2007).

A procura de evidências mais satisfatórias na saúde tem crescido, e com ela a quantidade de publicação nessa área, que serviu de cenário para o surgimento de um novo tipo de pesquisa, a Revisão Sistemática (RS). Trata-se de uma investigação projetada para responder a uma pergunta bem definida, para utilizar métodos práticos e sistemáticos, com o intuito de identificar, selecionar e avaliar criteriosamente estudos primários, coletando e analisando os dados de doenças pesquisadas (MEDRONHO, 2009). A análise dos dados extraídos pode ser realizada por vários tipos de ferramentas, cada qual com suas características, mas com formatos

e maneiras de manipulação distintas, o que pode dificultar o trabalho do pesquisador, deixando o processo de análise de dados mais lento. Este processo de análise de dados, em que se faz a reunião das estatísticas obtidas em estudos primários denomina-se meta-análise.

Um dos meios de se processar uma meta-análise é pelo método de efeito randômico, que reúne a hipótese de que estudos apresentem heterogeneidade. Estas condições produzem a meta-análise de efeitos randômicos, cuja solução foi apresentada por DerSimonian e Laird (DERSIMONIAN, 1986, tradução nossa).

Existem algumas ferramentas que auxiliam na execução dos processos de meta-análise, como o Bioestat, STATA, Meta-DiSc entre outros. Mesmo com a grande quantidade de programas no mercado, para realizar alguma pesquisa é necessário utilizar mais de uma ferramenta, deixando assim o processo mais lento. Procurando auxiliar na solução deste problema, já foram realizados alguns estudos por alunos do curso de Ciência da Computação da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), com o objetivo de desenvolver um software livre, possuindo uma interface amigável e possibilitando interação on-line entre pesquisadores. O pioneiro da elaboração de um módulo para plataforma, sendo ela a Shell Meta-analyse Pearson, de efeito fixo utilizando o método de Mantel-Haenszel foi o acadêmico Leandro de Oliveira Reolon, no ano de 2015.

Diante disso, esta pesquisa tem como objetivo desenvolver o módulo Diagnostic Odds Ratio (DOR) de efeito randômico na Shell Meta-Analyse Pearson, utilizando uma técnica de desenvolvimento de software conhecida como Test-Driven Development (TDD), que significa Desenvolvimento Guiado por Testes, que tem o intuito de diminuir as chances de erros no desenvolvimento de softwares.

2 Revisão Sistemática e Meta-Análise

Durante muitos séculos os médicos se baseavam em suas experiências clínicas pessoais, em teorias fisiopatológicas ou em conjuntos de orientações adotadas por especialistas qualificados. A Medicina Baseada em Evidências (MBE) tem como objetivo a busca explícita e criteriosa das melhores evidências científicas da literatura médica (POZZA, 2007). A aplicação da MBE deve ser vista pelo profissional da saúde como um modo de abrir o caminho para ações e interferências na sua área de atuação.

A MBE teve início com um grupo de médicos, cientistas e profissionais da saúde que tiveram como intuito fazer uso e desenvolver métodos sistemáticos que tratassem de questões clínicas sobre eficácia, efetividade, eficiência, segurança de determinadas intervenções e prevenção, assim como sobre sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos e aspectos prognósticos a respeito de doenças (EL DIB, 2014).

Após o início da MBE, surgiu a Revisão Sistemática (RS) com o intuito de analisar a fonte de dados da literatura real com uma determinada questão, possuindo grande importância na integração das pesquisas realizadas de formas diferentes, podendo apresentar como produto, os seus resultados divergentes ou coincidentes, ajudando também a identificar quais temas precisam de maior evidência orientando pesquisadores em futuras investigações (MANCINI; SAMPAIO, 2007).

Conforme Camargo (2006) existe um consenso que a aceleração na criação do conteúdo científico na área da saúde vem sendo significativa e alarmante, quando considerado que estes conhecimentos irão auxiliar em tomadas de decisões. Porém as sínteses deste tipo de produção podem ser realizadas de forma tradicional, simples ou jornalística (sendo chamada também por narrativa).

As revisões narrativas mostram opiniões pessoais, correndo risco de selecionar estudos de formas tendenciosas, não possuindo critérios claros. Por este tipo de estudo não possuir critérios objetivos e pouca associação entre resultados, pode-se levar a conclusões que são induzidas ao erro (MEDRONHO, 2009).

2.1 Meta-Análise de Estudo de Teste Diagnóstico

Segundo Medronho (2009), os profissionais da saúde devem optar em aplicar a um paciente o uso de teste de diagnóstico, e qual a forma deve ser interpretada seu resultado. Os gestores da saúde têm o dever de avaliar o valor diagnóstico em um teste, para assim comparar as possibilidades disponíveis, e avaliar se o teste deve ser fragmentado nas unidades de saúde.

Entretanto, essas decisões para ser realizada tanto dos gestores quanto dos clínicos, são necessárias que as mesmas sejam fundamentadas em uma avaliação completa de teste (SOUZA; RIBEIRO, 2009).

Portanto, ao realizar o processo de tomada de decisão clínica é possível que se tenha um grau de complexidade extrema. Com isso os profissionais da saúde sejam eles gestores ou médicos as duas decisões não retiram a possibilidade de que a informação tenha chance de ser incorreta (GREENBERG et al., 2005).

2.1.1 Teste de Diagnóstico

O teste diagnóstico tem suas atividades presentes na prevenção primária, também tem um grau de importância para avaliar se o paciente obteve sucesso em seu tratamento, ficando livre da doença que o mesmo possuía. O teste diagnóstico tem utilidade na prevenção primária em exames como por exemplo no rastreamento de câncer de colo uterino, através da citologia oncológica. Bem como na prevenção secundária, onde uma vez que um diagnóstico confiável é a parte fundamental nos principais desfechos em qualquer doença específica a ser analisada. Visto também que ao ser realizado o diagnóstico correto e sendo ele precocemente, sobretudo das doenças mais graves, tem sua intervenção decisiva na doença, estabelecendo quais as condutas adequadas e possuindo maiores chances de resultados favoráveis, podendo diminuir os custos financeiros e sociais. Sendo assim, o mesmo grau de importância de analisar a eficácia, efetividade, custos de remédios, segurança e procedimentos médicos, é necessário estudar as propriedades e acurácia dos testes diagnósticos (NUNES *et al.*, 2015).

Denomina-se em geral de testes diagnósticos aqueles exames feitos em laboratório (hemograma completo, bioquímica do líquido, entre outros); contudo, é decidido por um conjunto de sintomas e sinais onde possibilita avaliar a maneira comportamento de um teste para o diagnóstico de uma determinada doença (MEDRONHO,2009).

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

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

Fonte: Madeira (2016).

Com a possibilidade de erro, têm-se resultados positivos em indivíduos não portadores da doença (falsos-positivos) e resultados negativos em doentes (falsos-negativos). Uma maneira simples de exibir as relações de um teste diagnóstico e o padrão-ouro, após a abertura do estudo, é mostrada através da tabela 1 (OLIVEIRA FILHO, 2015).

2.1.2 Diagnostic Odds Ratio

Segundo Sousa e Ribeiro (2009) o DOR é uma associação de elementos estatísticos da sensibilidade, especificidade e dos valores de razão de verossimilhança positiva e negativa. É encontrada dificuldade de ser aplicada clinicamente, contudo é útil pelos seguintes motivos:

- desempenho global do teste é uma medida estatística;
- é encontrada facilmente com base no produto cruzado da tabela 2 x 2 (tabela 1);
- possui uma frequência constante quanto ao ponto de corte utilizado para o exame nos diversos estudos;
- tem utilidade na construção do intervalo de confiança da curva ROC.

Utilizando a tabela 1, é possível calcular a DOR, é também descrito como razão dos produtos cruzados, conforme a fórmula 1 (OLIVEIRA FILHO, 2015).

$$DOR_i = \frac{Odds_{exposiçãoDoentes}}{Odds_{exposiçãoNãodoentes}} = \frac{a/c}{b/d} = \frac{a \times d}{c \times b} \quad (1)$$

Sendo que, 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.

De acordo com Egger *et al.* (2001, tradução nossa), a fórmula 2 representa o erro padrão (EP) do logaritmo da DOR:

$$EP(\log DOR) = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}} \quad (2)$$

E, para calcular as limitações do Intervalo de Confiança (IC) para a DOR é necessário a fórmula 3 são:

$$IC = OR \times e^{\pm Z \frac{\alpha}{2} \times EP(\log DOR)} \quad (3)$$

Os valores da DOR de cada pesquisa podem ser calculados por meio do método de efeito fixo conhecido como *Mantel-Haenszel*, e os métodos de efeito randômicos tal como o DerSimonian e Laird (SOUZA; RIBEIRO, 2009).

2.1.3 Modelos de efeito randômico

Os modelos de efeitos randômicos incorporam uma estimativa entre a variação do estudo (heterogeneidade) no cálculo do efeito comum. Um método simples é prontamente disponível (DerSimonian e Laird); outros métodos requerem cálculos estatísticos mais complexos (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

Segundo Rabiais (2011), quando aplicado o modelo de efeito randômico atribui-se que os tamanhos dos efeitos, possuem uma distribuição normal, em que a estimativa de μ é dada por:

$$\tau^2 = \begin{cases} \frac{Q-(k-1)}{\sum_i V_i - \left(\frac{\sum_i V_i^2}{\sum_i V_i}\right)} & \text{Se } Q > k - 1 \\ 0 & \text{Se } Q \leq k - 1 \end{cases} \quad (4)$$

Sendo que, para ser encontrado o valor de V_i é utilizado a fórmula $1/EP(\log DOR_i)^2$.

A estatística Q de Cochran é calculada pela soma dos quadrados dos desvios da estimativa de efeito de cada estudo em relação à estimativa do efeito global, ponderando-se a contribuição de cada estudo pelo seu respectivo inverso da variância (DERSIMONIAN, 1986, tradução nossa):

$$Q = \sum_{i=1}^k ((DOR_i - \overline{DOR})^2 \times (V_i)) \quad (5)$$

Representando os graus de liberdade pelo cálculo $k - 1$, é a quantidade de estudos válidos menos um.

Para calcular o peso (W_i) no modelo de efeito randômico, os pesos são estimados pela fórmula 6. Um método comum usado como estimador da variância entre os estudos, t^2 , é baseado em momento (EGGER; SMITH; ALTMAN, 2001, tradução nossa).

$$W_i = \frac{1}{t^2 + EP(DOR_i)^2}. \quad (6)$$

Conforme adaptação realizada a partir de Madeira (2015), apenas relacionada a simbologia utilizado pelo mesmo para calcular a estimativa do efeito médio no método de Dersimonian e Laird é a seguinte fórmula:

$$\overline{DOR}_i = \frac{\sum_{i=1}^k w_i DOR_i}{\sum_{i=1}^k w_i} \quad (7)$$

Assim, a estimativa do tamanho dos efeitos global é realizada da seguinte forma:

$$DOR = \frac{\sum_{i=1}^k w_i^* DOR_i}{\sum_{i=1}^k w_i^*} \quad (8)$$

E a variância por, $var(DOR_{DL}) = 1 / \sum_{i=1}^k w_i^*$

4 Test-Driven Development

Para o desenvolvimento aplicando TDD, foi seguido o ciclo de vida do TDD, sendo criado primeiro o teste unitário ocorrendo o erro, logo após foi apenas corrigido para que o teste passe e seguindo ao último passo que seria a refatoração do código fonte.

É necessário ter atenção no desenvolvimento de software para que não se tenha a possibilidades de erros. Na fase de compilação é identificado a maioria dos erros na programação tradicional. Depois da fase de compilação é encontrada os *bugs*, em alguns casos é identificado os erros apenas quando o cliente já está utilizando o software. O *Test-Driven Development* (TDD), que significa Desenvolvimento Guiado por Testes, surge com o objetivo de minimizar as chances de erros. O TDD é uma das práticas com a finalidade de desenvolvimento de software indicada por diversas metodologias ágeis, como exemplo XP. A intenção do TDD é que o desenvolvedor faça testes automatizados de modo constante,

sugerindo que estes testes sejam escritos pelo desenvolvedor antes da implementação do software (ANICHE, 2012).

Para aplicar o desenvolvimento do TDD é necessário realizar três fases, conhecida como ciclo vermelho-verde-refatora, significando cada passo como:

- vermelho: é escrito um pequeno teste que irá falhar ou talvez nem compile;
- verde: fazer com que o teste seja executado corretamente, mesmo que tenha alguma redundância em seu processo;
- refatora: tem como objetivo limpar o código reestruturando, removendo as redundâncias e melhorando a sua própria estrutura, assegurando que os testes unitários continuam todos a ter sucesso (BECK, 2010).

Segundo Aniche (2012), este ciclo é algo primordial no TDD, sabendo que sua ideia é algo simples e se resume em que o desenvolvedor deve começar a implementar os testes, sabendo que o código criado deve ser simples e com qualidade.

5 Fluxograma do cálculo do Módulo Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico

Uma representação do processo de funcionamento do modulo de DerSimonian e Laird, que utiliza símbolo gráfico para melhor esclarecimento da funcionalidade do nosso programa, o objetivo é demonstrado da forma mais clara.

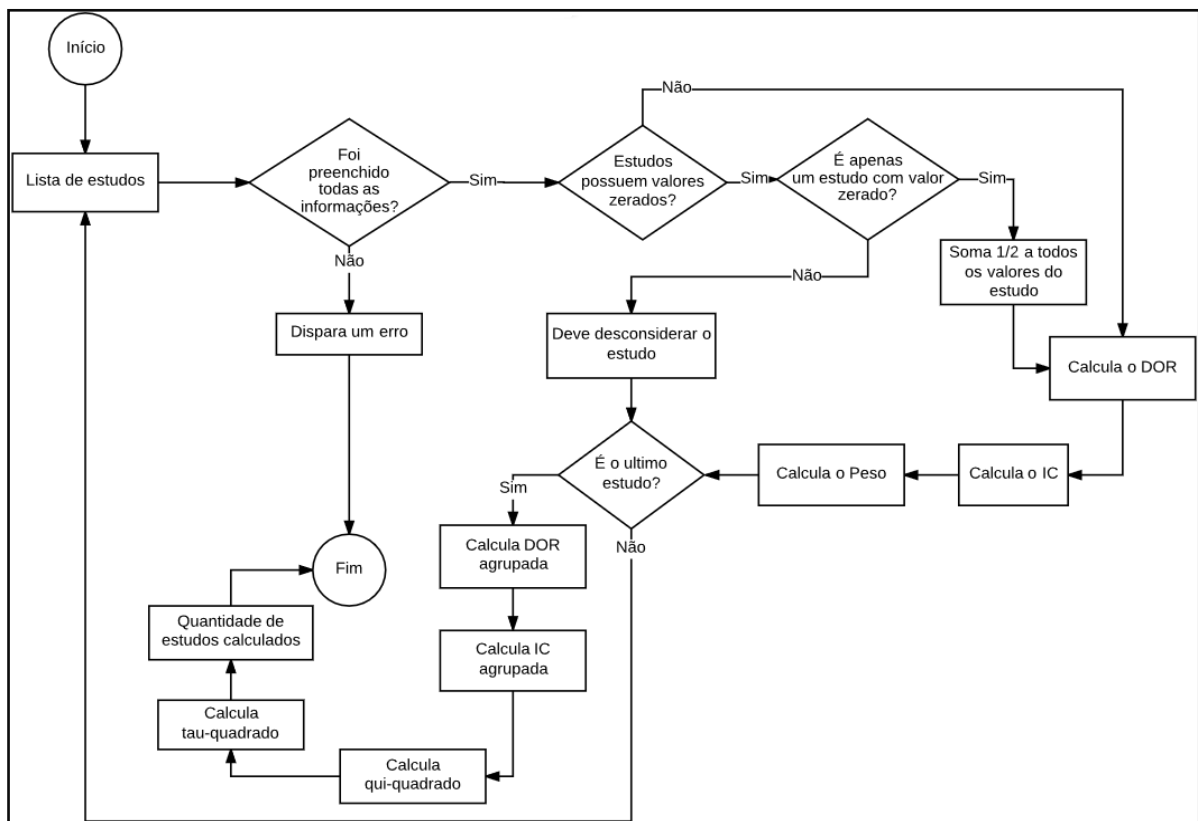


Figura 1. Descreve o processo de cálculo do módulo Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico (DerSimonian e Laird)

5.1 Interface

Foi desenvolvido um protótipo de uma interface para a realização para os cálculos do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico. Para ser desenvolvido, foi utilizado Java EE e JSF juntamente o *framework* PrimeFaces 5.2, que é uma suíte *open-source* direcionada para web com intuito de auxiliar a implementação por meio de sugestões de componentes.

Fonte: Dados da Pesquisa, 2017.

5.2 Resultados Obtidos

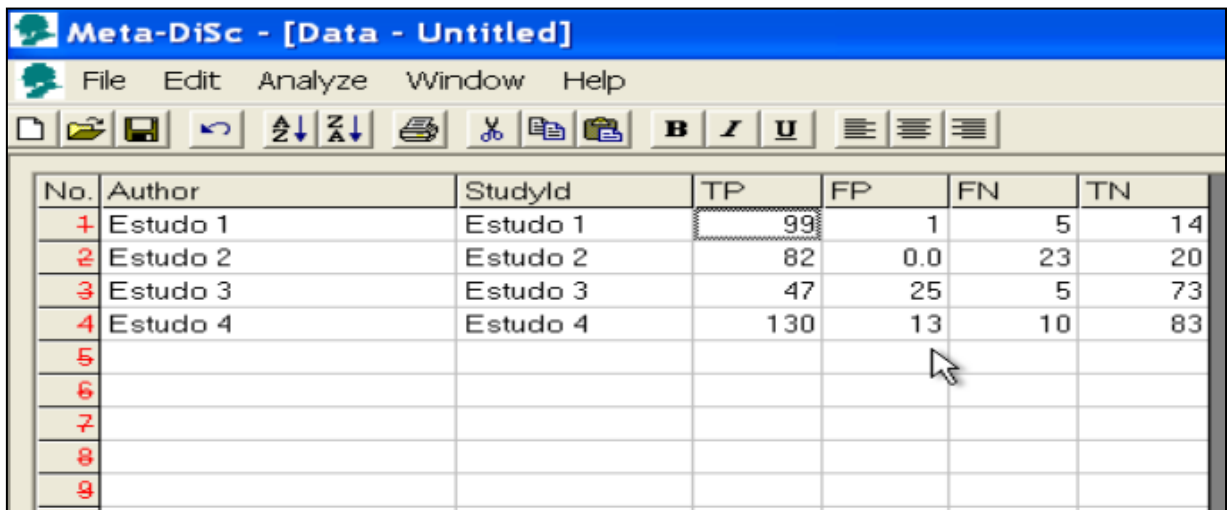
Após o desenvolvimento do projeto, foi então desenvolvida a biblioteca Java, para cálculos de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico pela fórmula de DerSimonian e Laird aplicando o conceito de TDD. O software permite que o pesquisador possa escolher a precisão do resultado a ser realizada, podendo ser de três até dez casas decimais, sendo também escolhido o tipo de arredondamento que são para baixo ou para cima, e o intervalo de confiança com os valores de 90%, 95% e 99%.

Figura 3. Inserção de dados na interface para o cálculo do módulo da DOR de efeito randômico.

Pesquisa	Verdadeiro positivo	Falso positivo	Falso negativo	Verdadeiro negativo	Ações
Estudo 1	99	1	5	14	X
Estudo 2	82	0.0	23	20	X
Estudo 3	47	25	5	73	X
Estudo 4	130	13	10	83	X

Fonte: Do autor.

Figura 4. Inserção de dados no MetaDiSc.



No.	Author	StudyId	TP	FP	FN	TN
1	Estudo 1	Estudo 1	99	1	5	14
2	Estudo 2	Estudo 2	82	0.0	23	20
3	Estudo 3	Estudo 3	47	25	5	73
4	Estudo 4	Estudo 4	130	13	10	83
5						
6						
7						
8						
9						

Fonte: Do autor.

As figuras 3 e 4 representam a interface principal, para o comparativo com as respectivas entradas dos dados. No Meta-DiSc versão 1.4 é apresentado uma entrada de dados no formato de linhas no estilo Microsoft Excel, conforme é descrito numericamente neste software, pode-se dizer que o limite máximo de inserção de estudos é de 500 registros. Já no módulo da DOR de efeito randômico, tem a mesma representatividade, sendo a entrada de dados também por meio de tabela contendo linhas e colunas, não mostrando a quantidade máxima de registros que o protótipo desenvolvido suporta. As linhas para inserção de novos estudos são criadas conforme a necessidade do pesquisador, não sendo limitado a quantidade de estudos.

O resultado do cálculo do módulo *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randômico é apontado numa tabela, conforme está sendo mostrado na figura 5.

Figura 5. Apresentação do resultado do módulo da DOR de efeito randômico.

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito randômico DerSimonian e Laird)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	277,2	30,143	2549,136	13,467
Estudo 2	143,936	8,388	2469,974	8,907
Estudo 3	27,448	9,821	76,712	36,098
Estudo 4	83,0	34,801	197,951	41,528
DOR agrupada	68,774	27,646	171,088	
Heterogeneidade qui-quadrado: 4,936				
I-quadrado(%): 39,22				
Tau-quadrado (tau ²): 0,324				
Nº de estudos: 4				

Fonte: Do autor.

Com isso, será utilizado os dados das figuras 5 e 6 para ser realizado os cálculos e fazer as devidas comparações com os resultados alcançados através do protótipo *Shell Meta-Analyse Pearson* e o software Meta-DiSc na sua última versão disponibilizada, sendo ela a versão 1.4. Analisando os resultados pode ser visto uma leve discordância entre os resultados módulo desenvolvido e do software comparado, que pode ser explicada, por exemplo, pelos tipos de

dados que foram utilizados na programação das ferramentas e do arredondamento aplicado, tendo um resultado mais preciso no módulo desenvolvido, pelo fato de ser truncado apenas o resultado a ser exibido, não influenciando no decorrer do cálculo. Para que se tenha um melhor entendimento, foram destacados nas figuras 7 e 8, de cor vermelho os resultados referentes a OR, IC estão em azul, peso em verde, a heterogeneidade está de cor roxa, de laranja está o i-quadrado e por fim de cor amarelo está o tau-quadrado.

Figura 7. Comparativo entre os resultados para os cálculos individuais.

Resultado <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Efeito randômico DerSimonian e Laird)				
Pesquisa	DOR	[Interval. Conf.]		Peso(%)
		Inferior	Superior	
Estudo 1	277,2	30,143	2549,136	13,467
Estudo 2	143,936	8,388	2469,974	8,907
Estudo 3	27,448	9,821	76,712	36,098
Estudo 4	83,0	34,801	197,951	41,528

Summary <i>Diagnostic Odds Ratio</i> (Random effects model)				
Study	DOR	[95% Conf. Interval.]		% Weight
Estudo 1	277,20	30,143	- 2549,2	13,47
Estudo 2	143,94	8,388	- 2470,0	8,91
Estudo 3	27,448	9,821	- 76,712	36,10
Estudo 4	83,000	34,801	- 197,95	41,53

Fonte: Do autor.

Figura 8. Comparativo entre os resultados para os cálculos de efeito combinado.

DOR agrupada	68,774	27,646	171,088
Heterogeneidade qui-quadrado:	4,936		
I-quadrado(%):	39,22		
Tau-quadrado (tau²):	0,324		
Nº de estudos:	4		

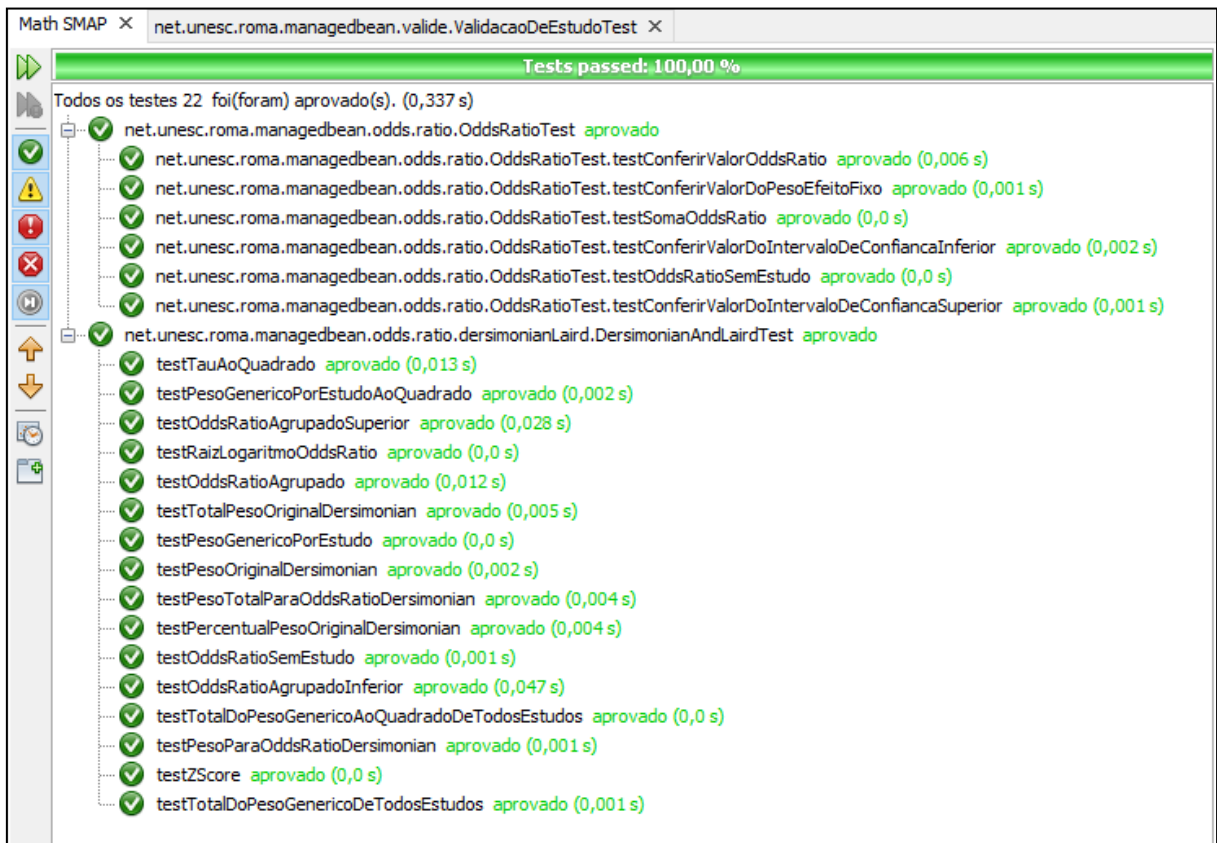
(REM) pooled DOR	68,774	27,646	- 171,09

Heterogeneity chi-squared = 4,94 (d.f. = 3) p = 0,177			
Inconsistency (I-square) = 39,2 %			
Estimate of between-study variance (Tau-squared) = 0,3240			
No. studies = 4.			
Filter OFF			
Add 1/2 to all cells of the studies with zero			

Fonte: Do autor.

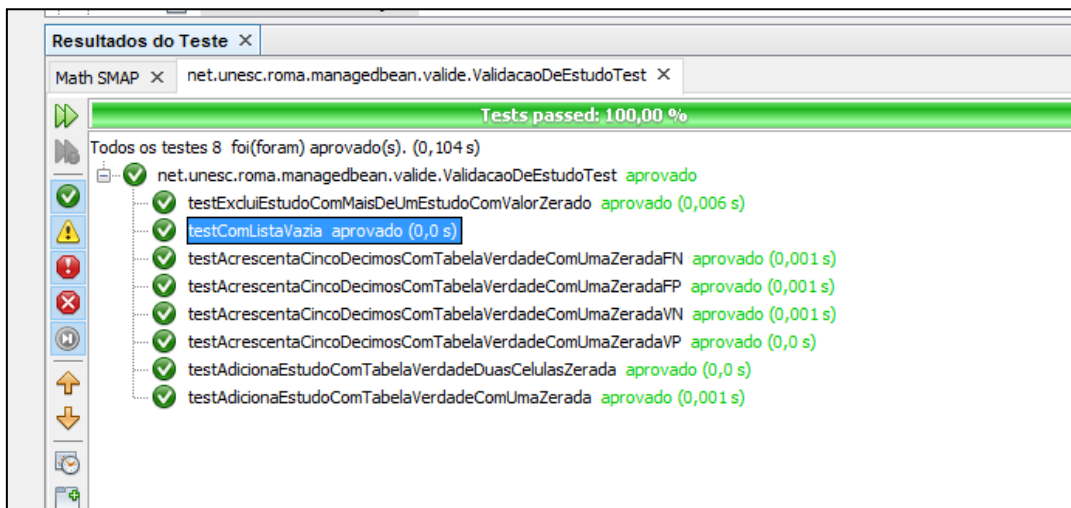
Para este módulo foi aplicado o TDD, para ter a segurança em questão aos valores e para trazer uma qualidade ao desenvolvimento do software foi utilizado em duas etapas, sendo a primeira etapa diretamente na biblioteca desenvolvida realizando vinte e dois testes unitários, e conforme figura 9 podemos ver que ao ser executado leva em torno de 3 milésimos de segundos para executar todos os testes. A segunda etapa foi realizar teste na interface, para também garantir os resultados, e conforme figura 10 os testes para serem realizados levaram em torno de 1 milésimo de segundo, sendo que foram criados mais oito testes unitários. Ou seja, para a criação deste módulo foram criados trinta testes unitário respeitando o ciclo de vida do TDD com o intuito de garantir o máximo de situações, para que futuras inserções de módulos não influenciem no resultado deste módulo.

Figura 9. Testes unitários sendo realizados na biblioteca criada.



Fonte: Do autor.

Figura 10. Testes unitários sendo executado na interface.



autor.

Fonte: Do

Levando em conta a elaboração deste projeto considera-se como satisfatório, já que foi alcançado o objetivo geral, sendo desenvolvido como produto uma biblioteca aplicando TDD e podendo ser utilizada por outros desenvolvedores caso tenham a necessidade de realizar o cálculo de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito randomico utilizando o método de DerSimonian e Laird, ou para pesquisadores da área da saúde que tenham a necessidade de calcular utilizando o módulo de efeito randomico para meta-análise diagnóstica.

O avanço desta ferramenta ocorre devido às que existem no mercado não ser web e esta proposta ser voltada para web, trabalhando com um nível de precisão conforme opção selecionada pelo pesquisador, por ter módulos que serão desenvolvidos encima desta biblioteca é garantido pelo TDD que as alterações e inserções de novos módulos não influencie no resultado do módulo desenvolvido.

Foi desenvolvida também uma interface para a utilização da mesma, com algumas possibilidades de configuração, e podendo calcular trabalhos já desenvolvidos, como o cálculo do módulo de *Diagnostic Odds Ratio* de efeito fixo e o módulo de *sensitivity/specificity*, tendo também a opção de nível de precisão, que pode ser muito útil ao pesquisador.

6 Conclusão

Ao finalizar o período de realização desse trabalho, obteve-se como principal produto o desenvolvimento do protótipo do módulo Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico utilizando o cálculo de DerSimonian e Laird na Shell Meta-analyse Pearson. Na implementação foi empregado o conceito de desenvolvimento guiado por testes (TDD).

Foram realizados testes comparativos entre os resultados obtidos pelo módulo desenvolvido e o software Meta-DiSc versão 1.4, havendo concordância satisfatória entre os resultados dos dois softwares, validando assim o protótipo implementado.

Foram encontrados alguns desafios durante o processo de desenvolvimento do módulo, em especial no que tange a pesquisa relacionada aos conceitos de meta-análises de testes diagnósticos de efeito randômico aplicando o método de DerSimonian e Laird. Esses desafios se fizeram presentes em razão da escassez de referências bibliográficas sobre o tema. Outro desafio encontrado foi no desenvolvimento de algumas das fórmulas estatísticas, que por ter um alto nível de complexidade, foi necessário um grande tempo, acima do previsto, para sua compreensão e implementação.

O desenvolvimento deste projeto resultou numa biblioteca utilizando como tecnologia a linguagem de programação Java e aplicando o conceito de TDD, realizando o cálculo de Diagnostic Odds Ratio com o método de DerSimonian e Laird. Foi desenvolvida também uma interface web aplicando os conceitos de Java EE, permitindo que os pesquisadores possam compartilhar os resultados encontrados em seus cálculos meta-analíticos.

Para trabalhos futuros, sugere-se a implementação de um módulo para geração de gráficos (como o gráfico de floresta e a curva ROC) para os módulos já existentes, como os métodos de Diagnostic Odds Ratio de efeito fixo, o módulo de Sensibility/Specificity, e por fim o módulo desenvolvido neste projeto, o método de Diagnostic Odds Ratio de efeito randômico. Além de gerar gráficos, sugere-se o desenvolvimento do módulo para razão de verossimilhança.

Referências

ANICHE, Mauricio. Test-Driven Developement: Teste e design no mundo real. São Paulo: Casa do Código, 2012. 153 p.

ANICHE, Mauricio. Test-Driven Developement: Teste e design no mundo real com .NET. São Paulo: Casa do Código, 2014. 161 p.

BECK, Kent. Desenvolvimento guiado por testes. Porto Alegre: Bookman, 2010. 240 p.

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.

CAMARGO, Ana Cláudia. Principais temas em epidemiologia para residência médica: com questões comentada. São Paulo: Medcel, 2006. v.2 (Principais temas para residência médica) ISBN 8599050443

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

DEITEL, Paul; DEITEL, Harvey. Java: Como programar. 8. ed. São Paulo: Pearson Education do Brasil, 2010. 1143 p.

DIB, Regina Paolucci El. Como praticar medicina baseada em evidências. *J Vasc Bras*, São Paulo, v. 4, n. 1, p.1-4, jun. 2007. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/jvb/v6n1/v6n1a01.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2016.

DINNES, Jacqueline et al. A methodological review of how heterogeneity has been examined in systematic reviews of diagnostic test accuracy. 9. ed. Downley: Health Technology Assessment, 2005. 132 p.

EGGER, Matthias; SMITH, George David; ALTMAN, Douglas G. Systematic reviews in health care: meta-analysis in context. 2. ed. Londres: BMJ Books, 2001. Cap 14, p 248-282.

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

FARIA, Thiago. Java EE 7 com JSF, PrimeFaces e CDI. São Paulo: AlgaWorks, 2015. 197 p.

GALVÃO, Taís Freire; PEREIRA, Mauricio Gomes. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, [s.l.], v. 23, n. 1, p.183-184, mar. 2014. Instituto Evandro Chagas. <http://dx.doi.org/10.5123/s1679-49742014000100018>. Disponível em: <<http://scielo.iec.pa.gov.br/pdf/ess/v23n1/v23n1a18.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2016.

GALVÃO CM, SAWADA NO, TREVIZAN MA. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem. *Rev Latino-am Enfermagem* 2004 maio-junho; 12(3):549-56.

GONÇALVES, Edson. Desenvolvendo aplicações web com JSP, servlets, javaserver faces, hibernate EJB 3 persistence e ajax. Rio de Janeiro: Ciência Moderna, 2007. 736p.

GONÇALVES, Vivian Siqueira Santos et al. Prevalence of hypertension among adolescents: systematic review and meta-analysis. *Revista de Saúde Pública*, [s.l.], v. 50, p.1-12, maio 2016. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/rsp/v50/pt_0034-8910-rsp-S1518-87872016050006236.pdf>. Acesso em: 29 out. 2016

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

GUYATT, Gordon et al. Evidence-Based Medicine: A New Approach to Teaching the Practice of Medicine. *Jama*, Hamilton, Ontario, Canada, v. 268, n. 17, p.2420-2425, nov. 1992. Disponível em: <<https://www.cebma.org/wp-content/uploads/EBM-A-New-Approach-to-Teaching-the-Practice-of-Medicine.pdf>>. Acesso em: 17 set. 2016.

LOPES, A.A. Medicina Baseada em Evidências: a arte de aplicar o conhecimento científico na prática clínica. *Rev. Assoc. Med. Bras.*, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 285-288, Sept. 2000. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302000000300015&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 17 set. 2016.

LUCKOW, Décio Heinzmann; MELO, Alexandre Altair de. Programação Java para a web: aprenda a desenvolver uma aplicação financeira pessoal com as ferramentas mais modernas da plataforma Java. São Paulo: Novatec, 2015. 677 p. ISBN 9788575224458 (broch.)

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

MANCINI, MC; SAMPAIO, RF. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. Rev. bras. fisioter., São Carlos , v. 11, n. 1, p. 83-89, Feb. 2007.

MARTIN, R.C. O codificador limpo: um código de conduta para programadores profissionais. Edição 1. Rio de Janeiro: Altabooks, 2012.

MEDRONHO, Roberto de Andrade. Epidemiologia. São Paulo: Atheneu, 2004. 493 p. ISBN 8573796006

MEDRONHO, Roberto de Andrade. Epidemiologia: caderno de exercícios. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 2009. 125 p. ISBN 9788573799996

NEYELOFF, Jeruza L; FUCHS, Sandra C; MOREIRA, Leila B. Meta-analyses and Forest plots using a microsoft excel spreadsheet: step-by-step guide focusing on descriptive data analysis. BMC Research Notes, [s.l.], v. 5, n. 1, p.52-58, ago. 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/1756-0500-5-52>. Disponível em: <<http://bmcresnotes.biomedcentral.com/articles/10.1186/1756-0500-5-52>>. Acesso em: 04 jun. 2017.

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

OLIVEIRA FILHO, Petronio Fagundes de. Epidemiologia e bioestatística: fundamentos para a leitura crítica. Rio de Janeiro: Rubio, 2015. 221 p. ISBN 9788584110308

POZZA, Roberta. Revisão sistemática e metanálise de testes diagnósticos: o uso da razão proteinúria/creatininúria em amostra para avaliação de proteinúria de 24 horas na pré-eclâmpsia. 2007. 45 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Nefrologia, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2007.

RABIAIS, Sara Duarte Ferreira. META-ANÁLISE: UMA APLICAÇÃO AO ESTUDO DO TRATAMENTO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA. 2011. 70 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Bioestatística, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2011.

SILVA, Gabriela Andrade da; OTTA, Emma. Revisão sistemática e meta-análise de estudos observacionais em Psicologia. Revista Costarricense de Psicología, San Jose, v. 33, n. 2, p.137-153, jul. 2014. Disponível em: <<http://oaji.net/articles/2016/3238-1464133077.pdf>>. Acesso em: 29 out. 2016.

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

SOUSA, Marcos R. de; RIBEIRO, Antonio Luiz P.. Revisão Sistemática e Meta-análise de Estudos de Diagnóstico e Prognóstico: um Tutorial. Sociedade Brasileira de Cardiologia, Belo Horizonte, v. 3, n. 92, p.241-251, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abc/v92n3/13.pdf>>. Acesso em: 30 out. 2016.'