

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FÁBIO GONÇALVES

**SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO
BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA
(HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**MESTRADO EM ENGENHARIA BIOMÉDICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO STRICTO SENSU**

São José dos Campos, Novembro/2022

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FÁBIO GONÇALVES

**SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO
BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA
(HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da
Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientador: Prof. Dr. José Ernesto de Araújo Filho

São José dos Campos, Novembro/2022

UNIVERSIDADE ANHEMBI MORUMBI

FÁBIO GONÇALVES

**SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO
BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA
(HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação
Stricto Sensu em Engenharia Biomédica – Mestrado, da
Universidade Anhembi Morumbi, como requisito parcial para
obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.
Avaliada pela seguinte Banca Qualificação:

Prof. Dr. José Ernesto De Araujo Filho

Orientador
Mestrado em Engenharia Biomédica
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. João Marcelo Caetano José Floridi Porcionato (Externo)
UNIFIPA – Centro Universitário Padre Albino

Prof. Dr. Landulfo Silveira Júnior (Interno)
Universidade Anhembi Morumbi

Prof. Dr. Renato Amaro Zângaro (Coordenação)
Universidade Anhembi Morumbi

Profa. Dra. Ana Paula Girol (Suplente Externo)
UNIFIPA – Centro Universitário Padre Albino

Prof. Dr. Leandro Procópio Alves (Suplente Interno)
Universidade Anhembi Morumbi

São José dos Campos, Novembro/2022

Todos os direitos reservados. É proibida a reprodução total ou parcial do trabalho sem autorização da Universidade, do autor e do orientador

Fábio Gonçalves

Graduado com Bacharelado em Matemática Aplicada e Computacional pelo IBILCE/UNESP de São José do Rio Preto. MBA em Atuarial pela PUC/SP. Tem experiência no desenvolvimento de ferramentas para tomada de decisões na área da Saúde. Linhas de Interesse: Engenharia Biomédica, Inteligência Artificial e Avaliação de Riscos.

Ficha Bibliográfica elaborada pela biblioteca UAM
Com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G624s Gonçalves, Fábio

Sistema Fuzzy para avaliação e monitoramento glicêmico baseada na glicemia em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) na análise de risco e gravidade de diabetes tipo 2 / Fábio Gonçalves - 2022.
153f.: 30 cm.

Orientador: José Ernesto de Araújo Filho.
Dissertação (Mestrado em Engenharia Biomédica) - Universidade Anhembi Morumbi, São José dos Campos, 2022.
Bibliografia: f. 134-144.

1. Engenharia Biomédica. 2. Diabetes. 3. Glicemia em jejum.
4. Hemoglobina glicada (HbA1c). 5. Lógica Fuzzy. 6. Sistema de Suporte a Decisão. 7. Sistema Inteligente. I. Título.

CDD 610.28

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Ao meu orientador Prof. Dr. Ernesto Araújo, a quem devo e quero agradecer com estas singelas palavras:

Agradeço pela orientação deste trabalho, pela confiança em mim depositada, por acreditar em mim e em minha capacidade, sempre me incentivando e mostrando os caminhos possíveis.

Agradeço pelos ensinamentos, pelas discussões filosóficas, por seus conselhos e por sua humanidade, sempre refletindo o que funcionou ou não.

Agradeço por transmitir todo o seu ser e buscar sempre o seu melhor para que eu encontrasse o meu melhor.

AGRADECIMENTOS

À Universidade Anhembi Morumbi, na pessoa do Prof. Dr. Renato Zângaro. Agradeço a bolsa de estudos, e todo o auxílio recebido.

Ao Laboratório Santa Rita de Cássia pela disponibilização dos dados de exames. Especialmente ao Henrique, por ter aberto as portas do laboratório. E à Mariana Serpa pelo apoio na extração e entendimento dos dados.

Aos professores da Universidade Anhembi Morumbi.

À Nídia, secretária do Programa de pós-graduação, por ser extremamente competente e gentil com todos.

Aos colegas e amigos que fiz durante o mestrado, especialmente ao Héctor, pelas trocas de experiências. Sem contar as “caronas”.

Aos meus pais, Airton e Maria Inês, que ajudaram de todas as formas possíveis.

À minha esposa Graciela, e aos meus filhos Murilo e Melissa que compreenderam as ausências, e abriram mão de muitos passeios. Sempre me apoiando, inclusive nos momentos mais difíceis.

“Bem-aventurada aquela que acreditou,
porque se cumprirá o que lhe foi dito da parte do Senhor.”

(Lc 1,45)

RESUMO

Introdução: O Diabetes é uma condição que afeta mais de 463 milhões de pessoas em todo o mundo e causa várias complicações ao longo da vida. O pâncreas do indivíduo com Diabetes não produz insulina em quantidade suficiente para que o organismo regule a glicemia; ou não tem mais a capacidade de utilizar a insulina de forma eficaz. Este desequilíbrio conduz a graves lesões em muitos dos sistemas do organismo. Esta condição exige monitoramento médico constante, sempre enfatizando a prevenção de lesões e complicações agudas e crônicas. **Objetivo:** A abordagem proposta apresenta um Sistema de Apoio à Decisão *Fuzzy* para avaliar o risco e gravidade do Diabetes Tipo 2 (DM2). **Metodologia:** Com base no conhecimento humano, um conjunto de regras é estabelecido para o desenvolvimento de um Sistema Especialista e um Sistema *Fuzzy* do tipo Mamdani. Estes sistemas vêm acrescentar ao que já se sabe na relação entre a Glicemia em Jejum (GJ) e a Hemoglobina Glicada (HbA1c). Ao se empregar medidas disponíveis em base de dados do Laboratório Santa Rita, os sistemas foram testados com resultados de 4.600 pacientes que realizaram os exames de Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada no mesmo dia, num período de 12 meses, num total de 5.507 amostras. **Resultado:** Os parâmetros Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada foram incorporados a um modelo estatístico preditivo e obtiveram um Coeficiente de Pearson de 0,7965. O Sistema *Fuzzy* apresentou em relação a HbA1c, 0,9846 de sensibilidade e 0,1398 especificidade, com acurácia de 88,4%. Com relação à Glicemia em Jejum a sensibilidade e a especificidade foram de 0,9969 e 0,1493 e uma acurácia de 87,7%. Os AUCs das Curvas ROC se aproximaram de 1 em ambos os casos (GJ e HbA1c). **Conclusão:** Os resultados permitiram elucidar a eficácia do Sistema *Fuzzy* na avaliação de pessoas com Diabetes, permitindo alertar com certa precisão para que o paciente procure tratamento. Logo, o médico assistente pode demonstrar o grau de risco e gravidade do Diabetes de seus pacientes, estabelecendo um monitoramento, amenizando as incertezas com base nos resultados de exames laboratoriais.

Palavras-chave:

Diabetes. Glicemia em Jejum. Hemoglobina Glicada (HbA1c). Lógica *Fuzzy*. Sistema de Suporte à Decisão. Engenharia Biomédica. Sistema Inteligente.

FUZZY SYSTEM BASED ON INTERTWINED FASTING PLASMA GLUCOSE AND HBA1C FOR TYPE 2 DIABETES RISK AND SEVERITY ASSESSMENT AND GLYCEMIC MONITORING

ABSTRACT

Introduction: Diabetes is a condition that affects more than 463 million people worldwide and causes various lifelong complications. The pancreas of the individual with Diabetes does not produce enough insulin for the body to regulate blood glucose; or no longer has the ability to use insulin effectively. This imbalance leads to serious injury in many of the body's systems. This condition requires constant medical monitoring, always emphasizing the prevention of acute and chronic injuries and complications. **Objective:** The proposed approach presents a *Fuzzy* Decision Support System to assess the risk and severity of type 2 Diabetes. **Methodology:** Based on human knowledge, a set of rules are established for the development of an Expert System and a Fuzzy Mamdani-type System. These systems add to what is already known in the relationship between Fasting Plasma Glucose (FPG) and Glycated Hemoglobin (HbA1c). When using measures available in the Santa Rita Laboratory database, the systems were tested with results from 4,600 patients who underwent fasting glucose and glycated hemoglobin tests on the same day, in a period of 12 months, in a total of 5,507 samples. **Result:** The parameters Fasting Glucose and Glycated Hemoglobin were incorporated into a predictive statistic model and obtained a Pearson Coefficient of 0.7965. The Fuzzy System presented in relation to HbA1c, 0.9846 sensitivity and 0.1398 specificity, with accuracy of 88.4%. Regarding Fasting Plasma Glucose, sensitivity and specificity were 0.9969 and 0.1493, and accuracy of 87.7%. The AUCs of roc curves approached 1 in both cases (GJ and HbA1c). **Conclusion:** The results allowed to elucidate the efficacy of the Fuzzy System in the evaluation of people with Diabetes. Allowing to alert with some precision for the patient to seek treatment. Soon, the attending physician can demonstrate the degree of risk and severity of Diabetes of his patients, establishing a monitoring, alleviating uncertainties based on the results of laboratory tests.

Keywords: Diabetes. Fasting Plasma Glucose (FPG). Glycated Hemoglobin (HbA1c). Fuzzy logic. Decision Support System. Biomedical Engineering. Intelligent system.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1. Justificativa	19
1.2. Abrangência	20
1.3. Estrutura do Trabalho	21
2. OBJETIVO	22
2.1. Objetivo Geral.....	22
2.2. Objetivos Específicos	22
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	23
3.1. Definição	23
3.2. Classificação	24
3.2.1. Diabetes Tipo 1	26
3.2.2. Diabetes Tipo 2	27
3.3. Fatores de Risco e o Pré-diabetes	28
3.4. Testes Diagnósticos para Diabetes	30
3.4.1. Glicemia de Jejum (GJ).....	30
3.4.2. Glicemia 2 horas após Teste Oral de Tolerância a Glicose G (2-h Plasma Glucose).....	31
3.4.3. Hemoglobina Glicada (HbA1c).....	32
3.4.4. Outros Tipos de Mensuração da Glicemia	33
3.5. Hipoglicemia	33
3.6. Controle Glicêmico	35
3.7. Técnicas para Análise e Controle do Diabetes e o que está sendo feito no Mundo	37
3.7.1. Agrupamento de Dados (<i>clustering</i>) em Diabetes.....	37
3.7.2. Redes Neurais Artificiais em Diabetes	40
3.7.3. Mineração de Dados (<i>Data mining</i>) em Diabetes.....	42
3.7.4. Aprendizado de Máquina (<i>Machine Learning / ML</i>) em Diabetes.....	43
3.7.5. Aprendizado Profundo (<i>Deep Learning</i>) em Diabetes.....	45
3.7.6. Sistemas Especialistas (<i>Expert Systems</i>) em Diabetes	47
3.7.7. Sistemas Fuzzy em Diabetes.....	48
3.8. Revisão de Sistemas <i>Fuzzy</i>	51
3.8.1. Conjuntos Difusos	53

3.8.2. Variáveis Linguísticas e Termos Linguísticos	55
4. MATERIAIS E MÉTODOS	56
4.1. Dados	56
4.1.1. População	56
4.1.2. Amostra	56
4.1.3. Critérios de Inclusão e Exclusão	56
4.2. Delineamento	57
4.3. Ética	57
4.3.1. Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	57
4.4. Coleta de Dados e Instrumento	57
4.5. Software	58
4.6. Protocolo	58
4.7. Análise de Dados	59
4.7.1. Análise Estatística Descritiva	59
4.8. Kappa	60
4.10. Sistema Especialista e Sistema Fuzzy para Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum E Hemoglobina Glicada (HbA1c) para análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2	63
4.10.1. Sistema Especialista	63
4.10.2. Sistema Fuzzy	64
5. RESULTADOS	66
5.1. Pesquisa na literatura	66
5.1.1. Avaliação do Controle Glicêmico com uso da Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada	66
5.2. Estatística Descritiva	70
5.3. Resultados da Aplicação do Sistema Especialista Heurístico	84
5.3.1. Hemoglobina Glicada (HbA1c)	85
5.3.1. Glicemia em Jejum (GJ)	86
5.3.2. Conjunto de regras SE-ENTÃO	87
5.3.3. Superfície do Sistema Especialista	88
5.4. Resultados da Aplicação do Sistema Fuzzy	90
5.4.1. Hemoglobina Glicada (HbA1c)	91
5.4.2. Glicemia em Jejum (GJ)	92
5.4.3. Variável de saída	92

5.4.4.	Conjunto de Regras SE-ENTÃO	94
5.4.5.	Superfície do Sistema <i>Fuzzy</i>	95
5.4.6.	Exemplos de Pontuação (<i>score</i>) e Classificação gerada pelo Sistema Especialista e pelo Sistema <i>Fuzzy</i>	97
5.5.	Kappa	100
5.5.1.	Validação do Sistema Especialista e HbA1c (Padrão Ouro)	100
5.5.2.	Validação do Sistema Especialista (Kappa) e Glicemia em Jejum.....	101
5.5.3.	Validação do Sistema <i>Fuzzy</i> e HbA1c (Padrão Ouro).....	102
5.5.4.	Validação do Sistema <i>Fuzzy</i> (Kappa) e Glicemia em Jejum	103
5.6.	Curva ROC – Validação do Sistema <i>Fuzzy</i>	104
5.6.1.	Curva ROC – Sistema <i>Fuzzy</i> x HbA1c.....	104
5.6.2.	Curva ROC – Sistema <i>Fuzzy</i> x Glicemia em Jejum	105
5.7.	Monitoramento Glicêmico do Paciente com Diabetes Tipo 2	106
5.8.	Exemplo de Monitoramento do paciente com Diabetes utilizando o Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada Na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) Empregando a Lógica <i>Fuzzy</i> para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2	110
5.9.	Implementação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica <i>Fuzzy</i> para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2	112
6.	Discussão	116
6.1.	Análise Estatística	116
6.2.	Análise do Sistema Especialista Heurístico.....	119
6.3.	Análise do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica <i>Fuzzy</i> para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2	120
6.4.	Análise da Validação do Sistema Especialista Heurístico utilizando o Método Kappa.....	122
6.5.	Análise da Validação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica <i>Fuzzy</i> para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2 utilizando o Método Kappa	123
6.6.	Análise da Validação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento	

Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2 utilizando a Curva ROC.....	124
6.7. Monitoramento Glicêmico do Paciente com Diabetes Tipo 2	124
6.8. Contribuições.....	125
7. CONCLUSÃO	127
Referências	
ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP	
ANEXO B - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO	
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	
ANEXO C – MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA	

Lista de abreviaturas

AMGC	Automonitoração da Glicemia Capilar
API	<i>Application Programming Interface</i>
AUC	<i>Area Under the Curve</i> / Área sob a curva
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CGM	<i>Continuous Glucose Monitoring</i> / Monitoramento Contínuo da Glicose
DM	Diabetes Mellitus
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
GT	Grupo de Trabalho
FPG/GJ	<i>Fast Plasmatic Glucose</i> / Glicemia em Jejum
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada ou Glicada
IFCC	Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i> / Características operacionais do receptor
SBD	Sociedade Brasileira de Diabetes
WHO	<i>World Health Organization</i>

Lista de Figuras

FIGURA 1- DIAGNÓSTICO E MONITORAMENTO DO DIABETES	34
FIGURA 2- EXEMPLOS DE CONJUNTOS DIFUSOS (ADAPTADA)	54
FIGURA 3 - PRISMA – FLOW DIAGRAM F	69
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DA GLICEMIA EM JEJUM (GJ) (MG/DL)	74
FIGURA 5 - PARETO / CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES - GLICEMIA JEJUM (GJ) (MG/DL)	75
FIGURA 6 - DISTRIBUIÇÃO DA HBA1C (%)	76
FIGURA 7 - PARETO / CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES - HBA1C (%)	76
FIGURA 8 - PROBABILIDADE DA GLICEMIA JEJUM (GJ) (MG/DL)	77
FIGURA 9 - PROBABILIDADE DA HBA1C (%)	77
FIGURA 10- DISTRIBUIÇÃO NORMAL EM RELAÇÃO A DISTRIBUIÇÃO DA GLICEMIA JEJUM (GJ) (MG/DL)	78
FIGURA 11 - DISTRIBUIÇÃO NORMAL EM RELAÇÃO A DISTRIBUIÇÃO DA HBA1C (%)	78
FIGURA 12 - BOX PLOT - GLICEMIA JEJUM (GJ) (MG/DL)	79
FIGURA 13 - BOX PLOT - HBA1C (%)	79
FIGURA 14 – REGRESSÃO LINEAR GLICEMIA EM JEJUM E HBA1C	80
FIGURA 15 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DA RELAÇÃO ENTRE GLICEMIA EM JEJUM E IDADE	81
FIGURA 16 - GRÁFICO DE DISPERSÃO DA RELAÇÃO ENTRE HBA1C E IDADE	81
FIGURA 17 - GRÁFICO DE DISPERSÃO EM TRÊS DIMENSÕES RELAÇÃO ENTRE GLICEMIA EM JEJUM, HBA1C E IDADE	82
FIGURA 18 - PERCENTUAL DE AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO DIABETES EM FUNÇÃO DA GLICEMIA EM JEJUM (GJ) (MG/DL) POR FAIXA ETÁRIA	82
FIGURA 19- PERCENTUAL DE AMOSTRAS CLASSIFICADAS COMO DIABETES EM FUNÇÃO DA HBA1C (%) POR FAIXA ETÁRIA	83
FIGURA 20 - DIVERGÊNCIA DE DIAGNÓSTICOS E AS CLASSIFICAÇÕES DOS PACIENTES COM EXAMES GJ E HBA1C POR FAIXA ETÁRIA	83
FIGURA 21 - COMPARATIVO ENTRE AS CLASSIFICAÇÕES DOS PACIENTES PARA OS EXAMES DE GJ E HBA1C	84
FIGURA 22 - SISTEMA ESPECIALISTA PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE	

<i>GLICÊMICO BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) PARA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DO DIABETES TIPO 2</i>	85
FIGURA 23 - HBA1C – HEMOGLOBINA GLICADA - VARIÁVEL LINGUÍSTICA DE ENTRADA DO SISTEMA FUZZY	86
FIGURA 24 - GJ – GLICEMIA EM JEJUM - VARIÁVEL LINGUÍSTICA DE ENTRADA DO SISTEMA FUZZY	87
FIGURA 25 - SUPERFÍCIE DO SISTEMA ESPECIALISTA	89
FIGURA 26 - SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE GLICÊMICO BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) PARA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2.	90
FIGURA 27 - HBA1C - VARIÁVEL LINGUÍSTICA DE ENTRADA DO SISTEMA FUZZY.	91
FIGURA 28 - GLICEMIA EM JEJUM - VARIÁVEL LINGUÍSTICA DE ENTRADA DO SISTEMA FUZZY	92
FIGURA 29 - NÍVEL-GLICÊMICO – VARIÁVEL LINGUÍSTICA DE SAÍDA	93
FIGURA 30 - SUPERFÍCIE DO SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO DO CONTROLE E MONITORAMENTO GLICÊMICO BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C).	95
FIGURA 31 – REPRESENTAÇÃO DO FATOR INDUTOR NO MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NO SANGUE PARA O DIABETES TIPO 2.	96
FIGURA 32 - REPRESENTAÇÃO DA APLICAÇÃO DO MODELO	96
FIGURA 33 – CURVA ROC (SISTEMA FUZZY X HBA1C)	105
FIGURA 34 – CURVA ROC (SISTEMA FUZZY X GJ)	106
FIGURA 35 - EVOLUÇÃO DA GLICEMIA EM JEJUM (MG/DL) DE PACIENTES COM CINCO COLETAS NO PERÍODO E CLASSIFICAÇÃO DO DIABETES	107
FIGURA 36 – MONITORAMENTO E CONTROLE DA GLICEMIA (GJ) (MG/DL) EM JEJUM EM 5 MEDIDAS	108
FIGURA 37 – MONITORAMENTO E CONTROLE DA HBA1C (%) EM JEJUM EM 5 MEDIDAS	109
FIGURA 38 – MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NO SANGUE PARA O DIABETES TIPO 2.	110
FIGURA 39 – REPRESENTAÇÃO DO FATOR INDUTOR NO MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NO SANGUE PARA O DIABETES TIPO 2 (I₁₀).	111
FIGURA 40 – MONITORAMENTO CONTÍNUO DA GLICOSE NO SANGUE PARA O	

DIABETES TIPO 2. REPRESENTAÇÃO DA SUPERFÍCIE DO SISTEMA FUZZY	
(I ₁₀).	112
FIGURA 41 – APRESENTAÇÃO WEB DO RESULTADO DO SISTEMA FUZZY	113
FIGURA 42 – APRESENTAÇÃO JSON DO RESULTADO DO SISTEMA FUZZY	113
FIGURA 43 – <i>INCLUSÃO DA BIBLIOTECA FUZZY</i>	113
FIGURA 44 – DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS DE ENTRADA E SAÍDA	114
FIGURA 45 – DEFINIÇÃO DO CONJUNTO REGRAS	114
FIGURA 46 – CRIAÇÃO DO FORMULÁRIO DE ENTRADA E SAÍDA DE DADOS	115

Lista de Tabelas

TABELA 1- CLASSIFICAÇÃO ETIOLÓGICA DO DIABETES MELLITUS	25
TABELA 2 - DISTÚRBIOS DA GLICEMIA: TIPOS E ESTÁGIOS ETIOLÓGICOS	26
TABELA 3 - CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS PARA DM	30
TABELA 4 - HIPOGLICEMIA	34
TABELA 5 - CRITÉRIOS PARA O CONTROLE GLICÊMICO	36
TABELA 6 - DESCRITORES	66
TABELA 7 - ESTRATÉGIA DE BUSCA USADA EM REVISÃO SISTEMÁTICA	67
TABELA 8 - CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	68
TABELA 9 - EXCLUSÃO DE INCLUSÃO	69
TABELA 10 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA 1	70
TABELA 11- DISTRIBUIÇÃO POR IDADE DA AMOSTRA	70
TABELA 12- FREQUÊNCIA DA GLICEMIA EM JEJUM (GJ) (MG/DL) PADRÃO DA POPULAÇÃO	71
TABELA 13- FREQUÊNCIA DA GLICEMIA EM JEJUM (GJ) (MG/DL) CONFORME PADRÃO DE REFERÊNCIA ADA E SBD	72
TABELA 14 - FREQUÊNCIA DA HEMOGLOBINA GLICADA (HBA1C) (%)	72
TABELA 15- FREQUÊNCIA DA HBA1C (%) CONFORME PADRÃO DE REFERÊNCIA ADA E SBD	73
TABELA 16 - ESTATÍSTICA DESCRITIVA 2	73
TABELA 17- PODER, R	80
TABELA 18 - HBA1C ->NORMAL E GJ -> DIABETES. COMPARATIVO ENTRE GJ, HBA1C, SISTEMA ESPECIALISTA E SISTEMA FUZZY	97
TABELA 19 - HBA1C ->PRÉ-DIABETES E GJ -> DIABETES. COMPARATIVO ENTRE GJ, HBA1C E SISTEMA ESPECIALISTA E SISTEMA FUZZY	97
TABELA 20 - HBA1C ->DIABETES E GJ -> NORMAL(HIPOGLICEMIA). COMPARATIVO ENTRE GJ, HBA1C E SISTEMA ESPECIALISTA E SISTEMA FUZZY	98
TABELA 21 - HBA1C ->DIABETES E GJ -> DIABETES(HIPERGLICEMIA). COMPARATIVO ENTRE GJ, HBA1C E SISTEMA ESPECIALISTA E SISTEMA FUZZY	98
TABELA 22 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA PARA HBA1C E SISTEMA ESPECIALISTA	100

TABELA 23 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA: RESUMO HBA1C X SISTEMA ESPECIALISTA	100
TABELA 24 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA PARA GJ E SISTEMA ESPECIALISTA	101
TABELA 25 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA: RESUMO GJ X SISTEMA ESPECIALISTA	101
TABELA 26 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA PARA HBA1C E SISTEMA FUZZY	102
TABELA 27 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA: RESUMO HBA1C X SISTEMA FUZZY	102
TABELA 28 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA PARA GJ E SISTEMA FUZZY	103
TABELA 29 – ANÁLISE COMPARATIVA KAPPA: RESUMO GJ X SISTEMA FUZZY	103
TABELA 30 – MATRIZ DE CONFUSÃO: HBA1C X SISTEMA FUZZY	104
TABELA 31 – MATRIZ DE CONFUSÃO: GJ X SISTEMA FUZZY	105

Lista de Expressões Matemáticas

EXPRESSÃO 1 – MODELAGEM LÓGICA ARISTOTÉLICA

EXPRESSÃO 2 – MODELAGEM LÓGICA FUZZY

EXPRESSÃO 3 – FÓRMULA DE KAPPA

EXPRESSÃO 4 – MODELAGEM SISTEMA ESPECIALISTA

EXPRESSÃO 5 – PARTIÇÕES DE RUSPINI

EXPRESSÃO 6 – REGRESSÃO LINEAR GJ E HBA1C

EXPRESSÃO 7 - CONJUNTO DE REGRAS SISTEMA ESPECIALISTA

EXPRESSÃO 8 - CONJUNTO DE REGRAS SISTEMA FUZZY

1. INTRODUÇÃO

O Diabetes é uma doença crônica que atinge mais de 463 milhões de pessoas no mundo todo. Há uma estimativa de mortes pela doença de 1,6 milhão e indiretamente a 2,2 milhões de mortes (WHO, 2020). Nos EUA, 10,5% da população é portadora de Diabetes (CDC, 2020).

O paciente com Diabetes tem o risco de adquirir uma doença cardíaca ou sofrer um acidente vascular cerebral aumentado, causas da morte de metade dos indivíduos. Estes pacientes têm o fluxo de sangue reduzido nos pés, o que pode provocar úlceras nos pés, infecções e até a amputação de membros. É um fator que leva à cegueira, resultado de malefícios provocados nos vasos sanguíneos da retina. Adicionalmente, pode ainda provocar a insuficiência renal.

É uma doença onde o pâncreas não gera o hormônio insulina em quantidade suficiente para que o organismo regule o açúcar no sangue, ou o corpo não tem mais a capacidade de utilizá-la de forma eficaz. O excesso de açúcar no sangue, conhecido como hiperglicemia, é uma consequência do Diabetes descontrolada. Este desequilíbrio conduz a graves lesões em muitos dos sistemas do organismo, bem como nos nervos e vasos sanguíneos (WHO, 2020).

O paciente com Diabetes exige monitoramento constante do médico e equipe multidisciplinar. Deve ter orientação permanente de autocuidado, sempre enfatizando a prevenção de lesões e complicações agudas e crônicas (UNIMED DO BRASIL, 2013).

Este trabalho apresenta um Sistema Especialista e um Sistema *Fuzzy* de avaliação do risco e gravidade do Diabetes tipo 2 de pessoas portadoras da patologia. A avaliação é realizada através da análise dos marcadores de Glicemia em Jejum e da Hemoglobina Glicada. Com o resultado da pesquisa apresentada é obtida uma classificação de fácil compreensão ao paciente portador de Diabetes Tipo 2.

O sistema utiliza-se do conhecimento humano para reproduzir uma nota para a gravidade e risco do paciente diabético. A escala vai de 0 a 10, de maneira a simplificar a interpretação do paciente e do profissional assistente não especialista.

Na gestão da saúde populacional o resultado obtido através da classificação e agrupamento dos indivíduos permite um aproveitamento mais adequado dos recursos disponíveis para tratamento das pessoas.

1.1. Justificativa

O desafio do controle do nível de glicose deve à idade e comorbidades dos pacientes relacionadas aos cuidados e dos objetivos do tratamento (NAZU, 2020). Simplificar a comunicação com o paciente sobre seu controle metabólico poderá auxiliar no tratamento, proporcionando a adesão das medicações, possibilitando assim a redução dos casos de mortes e de complicações. Comorbidades em pacientes com Diabetes tipo 2 são comuns e geralmente pioram a qualidade dos cuidados (NAZU, 2020). O paciente com Diabetes precisa de monitoramento constante, uma vez que o índice de glicemia pode se alterar devido a diversos fatores.

No caso de mulheres grávidas faz-se necessário o monitoramento do controle metabólico durante toda gravidez. Há relevante relação entre perda de gravidez e Diabetes tipo 2 adquirido (EGERUP, 2020).

A variação da glicemia é uma medida que avalia a amplitude das oscilações de glicose que acontecem num determinado período. Pacientes com o mesmo nível médio de glicose podem ter perfis distintos de tal forma que, enquanto um deles pode ser relativamente estável e consistente, o outro pode ter alterações frequentes na amplitude de glicose, embora apresentem o mesmo valor médio (UNIMED DO BRASIL, 2013). A medida de glicemia é utilizada para verificação do risco de complicação para o paciente com Diabetes. Por sua vez, o marcador hemoglobina glicosilada ou glicada (HbA1c) é utilizado para estabelecer as metas e verificar a eficácia dos tratamentos do Diabetes (FRONTONI, 2013). Um conjunto de avaliações é utilizado para verificar a variação da glicose. Estão entre estes a hemoglobina glicada, a glicemia em jejum, a glicemia pós-prandial e o teste glicêmico oral.

O monitoramento da hemoglobina glicada é fundamental no controle glicêmico em pacientes com Diabetes. Os laboratórios utilizam diferentes maneiras para medir a proporção de HbA1c no sangue do paciente. Em 1995, a IFCC estabeleceu um Grupo de Trabalho (GT-IFCC HbA1c) para alcançar padronização internacional de medição de HbA1c. A Federação Internacional de Química Clínica e Medicina Laboratorial (IFCC) recomenda o uso do nome de HbA1c e que a medida utilizada seja milimol de glicose por mol de sangue (mmol/mol) (MOSCA, 2007). Vale ressaltar que no Brasil, é comum representar a hemoglobina glicada como percentual de glicose no sangue, método certificado pelo Programa Nacional de Normalização da Hemoglobina Glicada (NGSP). Uma vez obtida a HbA1c em percentual para a

conversão é necessário realizar a conversão para mmol/mol para obter o valor no sistema proposto pelo IFCC, onde o termo i corresponde ao valor em milimol de glicose por mol de sangue e p , o percentual de glicose no sangue (MSP, 2012). O uso indiscriminado do teste exige uma gestão rigorosa da qualidade, sendo o índice de controle glicêmico em longo prazo um preditor do risco.

A concentração de HbA1c é uma parte indispensável da gestão de rotina do paciente com Diabetes. Ao longo do tempo houve uma melhora significativa na qualidade do teste que mede concentração de HbA1c, fruto dos esforços das entidades internacionais. As mulheres grávidas podem manifestar o Diabetes, assim um controle rigoroso deve ser feito nestes casos. A padronização das medidas de HbA1c leva ao estabelecimento de uma tabela de valores de referência universal e limites de decisão (WEYKAMP, 2013).

Ampliar os estudos na área, utilizando e compilando os estudos atuais e buscando constantemente a simplificação do modelo de análise, da linguagem utilizada com o paciente e disponibilizar ferramentas para os médicos e equipe que acompanham os pacientes poderão evitar lesões, amputações e prolongar a vida destes pacientes.

1.2. Abrangência

O foco deste trabalho se concentra na utilização da Lógica *Fuzzy* para tomada de decisão de profissionais frente ao monitoramento glicêmico e avaliação de risco e gravidade do paciente com Diabetes Tipo 2. O monitoramento glicêmico se dá através da avaliação dos níveis de glicemia em jejum e HbA1c. O conhecimento e perícia dos profissionais da saúde que trabalham com a assistência dos pacientes com Diabetes são utilizados fundamentalmente para quantificar os fatores de risco. Os testes e a validação do sistema difuso são realizados com dados de pacientes que realizaram os dois exames no mesmo dia, obtidos durante período pré-estabelecido, em todas as unidades do Laboratório Santa Rita de Cássia, cidade de Catanduva, Estado de São Paulo.

1.3. Estrutura do Trabalho

Este trabalho está dividido em sete capítulos sendo que no presente capítulo é realizada a introdução ao tema da pesquisa, a apresentação da questão-problema.

No capítulo dois é descrito o objetivo geral da pesquisa, bem como os objetivos específicos.

No capítulo três é apresentada a revisão bibliográfica das abordagens existentes para avaliação do Diabetes, técnicas de Inteligência Artificial em Diabetes, bem como, os principais conceitos e elementos utilizados para a fundamentação da pesquisa.

No capítulo quatro é descrita a metodologia utilizada na pesquisa, o tratamento dos dados coletados e sua forma de análise.

No capítulo cinco são demonstrados os resultados obtidos na análise estatística, os resultados do Sistema Especialista e do Sistema *Fuzzy* para avaliação e monitoramento glicêmico baseada na Glicemia em Jejum e na HbA1c.

No capítulo seis é realizada a análise e interpretação dos resultados obtidos.

No capítulo sete são retomadas as principais conclusões obtidas, sugestões e perspectivas para trabalhos futuros.

2. OBJETIVO

2.1. Objetivo Geral

Projetar um sistema de Avaliação do Controle Glicêmico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2.

2.2. Objetivos Específicos

Obter um sistema que apresente os resultados de maneira simplificada e alternativa aos modelos utilizados atualmente.

Propor um conjunto de regras (SE-ENTÃO) que permita a avaliação do controle glicêmico do paciente com Diabetes tipo 2.

Avaliar e definir a situação do controle metabólico e de saúde dos pacientes com Diabetes tipo 2 através da mensuração da glicemia e da hemoglobina glicada.

Estudar os modelos de avaliação existentes de controle do Diabetes tipo 2 e propor um modelo que apresente os resultados de forma simplificada.

Apresentar ferramentas que auxiliem os profissionais de saúde que acompanham pacientes diabéticos na avaliação da gravidade da condição clínica.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Estudos internacionais demonstram que o Diabetes mellitus está entre os maiores problemas de saúde a nível mundial, apresentando um aumento exponencial nas últimas décadas. Segundo as estimativas da Federação Internacional de Diabetes (INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION, IDF), em 2019, 463 milhões de pessoas, ou seja 8,5% da população adulta, apresentavam a doença. A projeção da IDF é de que em 2045 a doença atinja em torno de 700 milhões de pessoas. No último decênio houve um aumento dos fatores de risco, como alteração do padrão alimentar e consequentemente maior taxa de obesidade na população. Este quadro foi percentualmente maior nos países em desenvolvimento, entre eles o Brasil. O IDF (2019) estima que haja em torno de 16,8 milhões de brasileiros adultos (20 a 79 anos) com Diabetes.

Um outro aspecto preocupante destacado pela IDF (2019) é que mais de 50% dos adultos com Diabetes mellitus não possuem diagnóstico. A longo prazo o Diabetes sem controle médico adequado pode acarretar a piora de algumas patologias e/ou o desenvolvimento de complicações graves. Segundo a Associação Brasileira de Diabetes (2019) os indivíduos com Diabetes apresentam maiores taxas de hospitalização, comparados aos que não possuem a doença, e maior período de hospitalização para o mesmo problema de saúde. De modo que a doença pode afetar a vida social e ocupacional dos portadores em diferentes graus. Este quadro salienta a importância do diagnóstico precoce e da identificação do nível de gravidade da doença e dos tratamentos mais adequados.

3.1. Definição

O Diabetes mellitus é uma doença de condição crônica não transmissível. Ele caracteriza-se por um grupo de distúrbios metabólicos, resultante da hiperglicemia persistente causada por deficiência na produção de insulina, na sua ação ou em ambos. Vários processos patogênicos estão associados ao desenvolvimento do Diabetes. Ele pode ocorrer pela destruição autoimune das células β pancreáticas acarretando a deficiência de insulina ou outras anormalidades que causem a resistência à ação da insulina (AMERICAN DIABETES ASSOCIATION - ADA, 2014). A etiopatogenia também inclui distúrbios do metabolismo de carboidratos, gorduras e

proteínas (WHO, 2019). Esta anormalidade no metabolismo é consequência da ação da insulina nos tecidos. A ação deficiente da insulina resulta da secreção inadequada da insulina e/ou respostas diminuídas dos tecidos à insulina. Em muitos casos não é possível verificar qual destas anormalidades é a causa primária da hiperglicemia (ADA, 2014).

Estudos nas últimas décadas evidenciam que outros mecanismos, tais como genéticos, ambientais e imunológicos atuam igualmente nas causas da doença, no seu curso clínico e no aparecimento de complicações (SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2019). São inúmeras as complicações associadas ao Diabetes Mellitus. Elas normalmente são categorizadas como distúrbios microvasculares (retinopatia, nefropatia e neuropatia) e os macrovasculares (cardiopatia, isquêmica e acidente vascular cerebral) (IDF, 2019). Ademais, existem estudos que apontam que o Diabetes pode acentuar distúrbios no sistema musculoesquelético, no sistema digestório, na função cognitiva e na saúde mental e também aumenta a gravidade em doenças endêmicas, como tuberculose, melioidose e infecção pelo vírus da dengue (SBD, 2019).

3.2. Classificação

A classificação do Diabetes depende das circunstâncias do momento do diagnóstico. Em muitos indivíduos os sintomas são comuns a mais de um tipo. A maioria dos casos de Diabetes Mellitus (DM) se enquadram em duas grandes categorias etiopatogenéticas: a DM Tipo 1 e a DM Tipo 2. No entanto, existem outros tipos específicos da doença. Uma síntese das grandes categorias é apresentada pela Organização Mundial da Saúde, conforme a Tabela 1 (WHO, 2019).

Tabela 1- Classificação etiológica do Diabetes Mellitus

I	Tipo 1
II	Tipo 2
III	Formas híbridas de diabetes:
	Evolução lenta
	Diabetes imunomediada de adultos (anteriormente LADA)
IV	Outros tipos específicos:
	Diabetes monogênica:
	- Defeitos monogênicos da função das células β
	- Defeitos monogênicos na ação da insulina
	Doenças do pâncreas exócrino
	Endocrinopatias
	Diabetes induzido por medicamentos ou agentes químicos
	Relacionadas a infecções
	Formas incomuns de DM autoimune
	Outras síndromes genéticas por vezes associadas ao DM
V	Diabetes não classificáveis
VI	Hiperglicemia detectada pela primeira vez durante a gravidez

Adaptado de WHO, 2021.

Esta classificação é fruto de uma revisão realizada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) na sua classificação anterior (1999). A atualização pela OMS acompanha a evolução dos estudos para a compreensão da doença, do desenvolvimento de novos testes diagnósticos e da identificação de um número crescente de subtipos do Diabetes, os quais implicam em mudanças na escolha dos tratamentos. No entanto, a OMS também reconhece que os testes diagnósticos não padronizados não são acessíveis a todos os países, por isso ela forneceu orientações para um diagnóstico clínico dos subtipos. A revisão da classificação se faz importante também pelas alterações no padrão da doença. A análise dos casos evidencia que os fenótipos do DM1 e do DM2 estão menos distintos (WHO, 2019). O padrão anterior que apresentava DM2 apenas em adultos e DM1 apenas em crianças não são mais acertados, os dois tipos já são identificados em ambos os grupos etários (ADA, 2021).

Existe uma consonância entre os pesquisadores sobre a sobreposição dos subtipos do Diabetes, principalmente entre o DM1, DM2 e Diabetes Imunomediada de adultos (WHO, 2019). O Diabetes Tipo 1 e o Diabetes Tipo 2 podem apresentar variações consideráveis nas características clínicas e na progressão da doença, principalmente quando o diagnóstico é realizado no início da maturidade (Tabela 2). O diagnóstico inicial incorreto ocorre com frequência, contudo durante o acompanhamento

fica mais evidente o tipo, principalmente em indivíduos com deficiência de células β pancreáticas (ADA, 2021).

A partir do momento que ocorre a hiperglicemia, os pacientes com qualquer um dos tipos pode desenvolver as complicações crônicas, o que pode alterar as formas de progressão da doença. A hiperglicemia pode apresentar variação com o tempo e como parte do processo de doenças subjacentes, de modo que a gravidade da alteração metabólica pode progredir, regredir ou permanecer a mesma (ADA, 2021).

Tabela 2 - Distúrbios da Glicemia: Tipos e Estágios Etiológicos

Estágio	Nível de Glicemia elevado			
	Tolerância à glicose diminuída / Glicemia de jejum alterada / Prédiabetes	Diabetes Mellitus		
		Não requer aplicações de insulina	Necessário aplicações de insulina para controle	Necessário aplicações de insulina para sobreviver
Tipo 1	●	●	●	●
Tipo 2	●	●	□	
Outros Tipos Específicos	●	●	□	
Diabetes Gestacional	●	●	□	

Fonte: Adaptada ADA, 2014.

Esta característica ratifica a importância de um diagnóstico correto e da identificação de terapias individualizadas

3.2.1. Diabetes Tipo 1

O Diabetes mellitus tipo 1 representa de 5 a 10% dos casos de diabetes. Ela é uma doença autoimune, poligênica, causada pela destruição das células betas das ilhotas de Langerhans pancreáticas. A DM1 causa a deficiência progressiva da produção da insulina. O diagnóstico é mais frequente em crianças e adolescentes, isso porque a taxa de destruição das células β geralmente ocorre de forma mais rápida em crianças. As crianças e adolescentes, na maioria dos casos, apresentam cetoacidose diabética (CAD) como primeiro sintoma. Outro sintoma inicial é a hiperglicemia em jejum que pode evoluir para uma forma grave ou para a CAD com

infecção (ADA, 2019; WHO, 2019).

A maioria dos indivíduos diagnosticados com DM1 não apresentam obesidade. No entanto, a presença de sobrepeso e obesidade não exclui a possibilidade da doença (ABD, 2019). As pessoas com DM1 também estão suscetíveis a doenças autoimunes, tais como: tireoidite de Hashimoto, doença graves, doença celíaca, doença de Addison, vitiligo, hepatite autoimune, miastenia gravis e anemia perniciosa (ADA, 2021).

Existe a possibilidade do uso de marcadores de autoimunidade como forma de prevenir a hiperglicemia e identificar indivíduos mais suscetíveis de desenvolver a doença. No caso de dúvidas entre o diagnóstico entre o DM1 e o DM2 os marcadores podem ser utilizados para definir o uso da insulina. No entanto, a Organização Mundial da Saúde salienta a relevância de uma análise clínica, para além da realização de testes diagnósticos e/ou testes de marcadores de ilhotas (WHO, 2019).

3.2.2. Diabetes Tipo 2

O Diabetes Mellitus Tipo 2 é a forma mais comum da doença representando em torno de 90% a 95% dos casos. Esta porcentagem é maior em países de baixa e média renda (WHO, 2019). Anteriormente ele era diagnosticado em adultos, principalmente com mais de 40 anos, contudo, conforme apontado inicialmente é crescente o número de crianças e adolescentes afetados. Os indivíduos com DM2 podem conviver anos com a doença sem que ela seja diagnosticada porque a hiperglicemia se desenvolve gradualmente e os sintomas iniciais muitas vezes não são graves para serem reconhecidos (ADA, 2021).

A etiologia do DM2 é complexa e envolve diferentes fatores, inclusive componentes genéticos. Os indivíduos com DM2 apresentam deficiência relativa de insulina e resistência dos tecidos periféricos à ação da insulina, aumento da produção hepática da glicose, disfunção incretínica, aumento de lipólise e aumento da reabsorção renal de glicose. Diferentemente do DM1, na DM2 não ocorre a destruição autoimune das células β , mas uma deficiência na síntese e na secreção de insulina pela célula β pancreática (SBD, 2019). A maioria dos indivíduos com DM2 não irão precisar de tratamento com insulina. No entanto, ela pode ser necessária para reduzir a glicose no sangue e evitar avanços em doenças crônicas (WHO, 2019).

As mudanças culturais, econômicas e o estilo de vida, tais como a urbanização,

o envelhecimento da população e principalmente a alteração da dieta, o aumento do consumo de alimentos ultra processados e a redução da atividade física contribuíram amplamente para o crescimento no número de Diabetes tipo 2 (WHO, 2019). O sobrepeso e a obesidade são características comuns aos indivíduos acometidos com o DM2. Inclusive o excesso de peso pode causar um grau de resistência à insulina (ADA, 2021).

Em estudo realizado na Inglaterra com adultos com DM2 não dependentes de insulina evidenciou uma remissão para um estado não diabético, definida através de hemoglobina glicada (HbA1c) de menos de 6,5%, apenas com um programa de redução de peso. O estudo compreendeu a retirada de medicamentos antidiabéticos, alteração da dieta e suporte estruturado para manutenção da perda de peso em longo prazo (LEAN et al., 2018). Pesquisas desenvolvidas com outras populações também demonstram a regressão da doença. A Associação Americana de Diabetes (2021) aponta que a redução do peso pode melhorar a resistência à insulina, mas dificilmente o estado do paciente será restabelecido ao normal.

As complicações do DM2 são maiores quando a doença tem início na juventude, com possibilidade maior de desenvolver doenças cardiovasculares e menor resposta aos medicamentos orais para glicose (WHO, 2019). Não é frequente o desenvolvimento de cetoacidose e sintomas clássicos de hiperglicemia (poliúria, polidipsia, polifagia e emagrecimento inexplicado) em indivíduos com DM2 (ABD, 2019).

3.3. Fatores de Risco e o Pré-diabetes

Devido aos vários subtipos do Diabetes existem diversos fatores de risco. A etiologia da DM1 não está completamente esclarecida pela medicina, mas sabe-se que além de predisposição genética ele também envolve fatores ambientais que provocam a resposta autoimune. Algumas das principais exposições ambientais que podem acarretar a DM1 são infecções virais, componentes dietéticos e certas composições da microbiota intestinal (ABD, 2019). Existem estudos que apontam que o risco de desenvolver a DM1 é maior em crianças que não tiveram aleitamento materno e aquelas com mães idosas ou com Diabetes (IDF, 2019).

Uma estratégia para averiguar indivíduos com pré-disposição à doença e assim prevenir a hiperglicemia, é identificar marcadores de autoimunidade. Os marcadores

conhecidos de autoimunidade são: anticorpo anti-ilhota (islet cell antibody, ICA), autoanticorpo anti-insulina (insulin autoantibody, IAA), anticorpo antidescarboxilase do ácido glutâmico (anti-GAD65), anticorpo antitirosina-fosfatase IA-2 e IA-2B e anticorpo antitransportador de zinco (Znt8). Quanto mais marcadores maior é a chance do indivíduo desenvolver a doença (ABD, 2019). Este rastreamento do Diabetes pode ser oferecido a pessoas com histórico familiar de Diabetes Tipo 1, mas o teste clínico para indivíduos assintomáticos de baixo risco não é indicado uma vez que não existem intervenções terapêuticas definidas para estes casos (ADA, 2021). Segundo a Associação Brasileira de Diabetes (2019), na prática clínica, não se recomenda a investigação de autoimunidade. O recomendado é que pessoas com histórico familiar devem ser aconselhadas sobre os métodos de prevenção e cuidado com a saúde.

O pré-diabetes é o nome designado para indivíduos que apresentam um nível de glicose que não atendem os critérios para diabetes, mas estão com a glicose acima dos valores de referência (IFG e/ou IGT e/ou A1C 5,7 a 6,4% (39 a 47 mmol/mol). Os indivíduos pré-diabéticos possuem maior risco de desenvolverem o Diabetes e doenças cardiovasculares (ADA, 2021). Esta condição geralmente ocorre em indivíduos obesos (principalmente obesidade abdominal), com dislipidemia e triglicerídeos altos e/ou colesterol HDL baixo e hipertensão (ADA, 2021).

Os fatores de risco e a evolução do pré-diabetes estão associados ao Diabetes tipo 2. Muitas condições aumentam o risco de desenvolver o DM2, incluindo idade, obesidade, estilo de vida pouco saudável ou predisposição genética (WHO, 2021). As alterações no estilo de vida da população, em diferentes países, fizeram reduzir o número de pessoas que praticam alguma atividade física com regularidade. A atividade física é essencial para o controle do peso, a prevenção da obesidade e outras doenças não diretamente correlacionadas com o diabetes. Segundo a Organização Mundial da Saúde (2019), em 2010, apenas um quarto da população mundial seguia a recomendação mínima de exercícios físicos semanais e, um dado mais alarmante, 84% das meninas adolescentes e 78% dos meninos não cumpriam o mínimo de atividade física para a idade. Estes dados ratificam a exposição da população ao Diabetes e a importância de testes diagnósticos.

Na maioria dos casos há um longo período assintomático antes do diagnóstico do DM2, por isso o uso de avaliações clínicas dos fatores de risco e realização de testes diagnósticos precoces são recomendados para identificar o pré-diabetes e o Diabetes Tipo 2 (ADA, 2021). A Associação Americana de Diabetes (2021) listou

critérios para testar o pré-diabetes e o DM2 em adultos assintomáticos, conforme segue.

3.4. Testes Diagnósticos para Diabetes

O diagnóstico laboratorial do Diabetes pode ser realizado através do teste de glicemia de jejum, da glicemia de 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose (TOTG) e da hemoglobina glicada (HbA1c) (Tabela 3) (ABD, 2019). Os três testes são igualmente adequados a triagem de pré-diabetes e diabetes, conforme apresenta a Tabela 2. No entanto, alguns estudos, tal como as diretrizes da Sociedade Europeia de Cardiologia recomendam o uso da glicemia de jejum e da hemoglobina glicada para o diagnóstico de DM, ao passo que a TOTG é mais indicada para o diagnóstico da pré-diabetes.

Outras pesquisas com recortes específicos demonstraram que cada teste resulta em um desempenho diferencial a depender da etnia e das comorbidades pré-existent na população (SHAHIM, et al., 2017; LIM, et al., 2018; RATHOD, et al., 2018; GUJRAL, et al, 2019). Em alguns estudos se recomenda pontos de cortes, principalmente para HbA1c, diferenciados de acordo com as étnicas, idade e outras características específicas da população (LIM, et. al, 2018). Entretanto, existe uma padronização internacional, a qual busca garantir uma homogeneidade metodológica para os testes.

Tabela 3 - Critérios Diagnósticos para DM

Exame	Normal	Pré-diabetes	Diabetes
Glicemia de jejum (mg/dL)	< 100	100 a 125	≥ 126
Glicemia 2 horas após TOTG* com 75g de glicose (mg/dL)	< 140	140 a 199	≥ 200
Hemoglobina glicada (%)	< 5,7	5,7 a 6,4	≥ 6,5

*TOTG – Teste oral de tolerância a glicose / Fonte: ABD, 2019; ADA, 2021

3.4.1. Glicemia de Jejum (GJ)

A Glicemia de Jejum é a principal forma de diagnóstico de Diabetes e é amplamente utilizada no cotidiano dos pacientes internados.

Os testes de glicemia são utilizados há décadas como critério para diagnóstico

de DM. No teste de glicemia de jejum é coletado em sangue periférico após jejum calórico de pelo menos 8 horas (ABD, 2019).

Um estudo sobre prognóstico do Diabetes na atenção primária australiana evidenciou que o teste de glicemia em jejum pode levar a um diagnóstico mais precoce de DM2 que a hemoglobina glicada (SALEH, 2019). Esta pesquisa propõe que os médicos da atenção básica, em casos de pacientes com um algum fator de risco de Diabetes, utilizem da glicemia em jejum para o diagnóstico devido à boa relação custo-benefício e por ser um teste de fácil realização.

A Sociedade Brasileira de Diabetes (2019), acompanhando recomendações internacionais, indica o uso do teste de glicemia de jejum na triagem de jovens e crianças com obesidade e/ou outros fatores de risco, para a DM2 e a obrigatoriedade da solicitação deste teste para gestantes na primeira consulta do pré-natal, para detectar o Diabetes preexistente. Um estudo nacional sobre glicemia de jejum e sua correlação com hemoglobina glicada, realizado com pacientes da rede pública de saúde na região sul de São Paulo (FRANCO, et al., 2019), confirmou as recomendações da OMS (2016) de que para o diagnóstico de pré-diabetes os testes de glicemia de jejum e teste oral de tolerância a glicose são mais indicados.

3.4.2. Glicemia 2 horas após Teste Oral de Tolerância a Glicose G (2-h Plasma Glucose)

No teste de glicemia de 2 horas é realizado uma coleta de sangue em jejum e após à ingestão de 75 g de glicose dissolvida em água espera-se duas horas e realiza outra coleta. A glicemia de 2 horas permite a avaliação da glicemia após sobrecarga, que alguns casos é a única alteração detectável no início do Diabetes mellitus, a saber, a perda da primeira fase da secreção de insulina (ABD, 2019).

Em pesquisas sobre a eficiência dos testes para diagnósticos de Diabetes em pacientes com comorbidades, o TOTG apresentou ser mais eficiente em casos específicos, tal como um estudo sobre o prognóstico em pessoas com doença arterial coronária (DAC) em 24 países europeus (SHAHIM, et. al, 2017).

O TOTG também é recomendado para alguns casos específicos, como para o diagnóstico de pré-diabetes (OMS, 2016), conforme apontado em tópico anterior, e para a investigação do Diabetes Gestacional em grávidas sem Diabetes pré-

gestacional. O exame deve ser realizado a partir da 24^a semana de gestação (ABD, 2019). A Associação Brasileira de Diabetes também indica a solicitação do teste de tolerância a glicose para o diagnóstico precoce de DM em idosos. Esta recomendação ocorre porque a primeira alteração fisiopatológica a ocorrer após a alimentação é a diminuição de captação da glicose pelos músculos e tecido adiposo, “aspecto da resistência à insulina relacionado à perda de massa magra associada à senescência ou mesmo sarcopenia, situações frequentes no idoso” (ABD, 2019, p. 427). O uso apenas da glicemia em jejum pode ocasionar um tratamento mais leve do que o indicado.

3.4.3. Hemoglobina Glicada (HbA1c)

O teste de hemoglobina glicada possui algumas vantagens em relação ao GJ e a glicemia de 2h. Para a HbA1c não é necessário o jejum de 8 horas e a amostra pode ser coletada a qualquer horário do dia, além disso ela possui maior estabilidade pré-analítica (ADA, 2021). Este teste também apresenta baixa variabilidade biológica individual e não é afetado por estresse agudo (SBD, 2019). No entanto, ele apresenta menor sensibilidade no ponto de corte, um custo maior e uma disponibilidade limitada de testes em determinadas regiões do mundo.

Alguns estudos evidenciaram ser o HbA1c mais vantajoso para detecção do Diabetes Tipo 2. Uma pesquisa no Malawi apontou que o HbA1c pode ser menos oneroso e uma opção para expandir o acesso ao tratamento do Diabetes na África Subsariana (RATHOD, et al., 2018). Em países asiáticos, como Cingapura e Tailândia não se utilizam com frequência o HbA1c para diagnóstico do Diabetes, em razão de possíveis impactos de raça/etnia, da presença de variantes de hemoglobina e outras condições que afetam a renovação dos glóbulos vermelhos. Apesar disso, estudos já apontam que o HbA1c pode ser uma alternativa apropriada para GJ como um teste de triagem de primeira etapa nestas populações (LIM, et. al, 2018).

Existem diferentes métodos disponíveis para dosagem do HbA1c. A Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) aponta que cada método possui características particulares de desempenho e custos, mas todos apresentam resultados satisfatórios. A SBD destaca os seguintes métodos: cromatografia de troca iônica, cromatografia por afinidade e imunoensaio de inibição turbidimétrica. Na escolha do método o importante é verificar se ele possui a certificação do NGSP

(*National Glycohemoglobin Standardization Program*) (SBD, 2019).

O exame por HbA1c é uma medida indireta, ou seja, ele realiza uma estimativa da glicemia média no sangue dos últimos 3 a 4 meses (SBD, 2019). Neste sentido é importante atentar para outros fatores que podem impactar na glicemia, tais como: hemodiálise, gravidez, tratamento de HIV, idade, etnia, histórico genético e anemia (ADA, 2021).

3.4.4. Outros Tipos de Mensuração da Glicemia

Existem outros exames que podem verificar o nível de glicemia e permitem ser utilizados para o acompanhamento do diabetes, contudo, nenhum deles é recomendado para o diagnóstico de DM. Os exames como glicemia pós-prandial, frutossamina, 1,5-anidroglicitol e albumina glicada possibilitam uma estimativa da glicemia média e/ou verificação da variabilidade glicêmica, contudo, eles não apresentam valores de referência por isso não têm aplicação no diagnóstico de DM (ABD, 2019).

A curva glicêmica, também designada como teste oral de tolerância à glicose (TOTG) também pode ser utilizada para auxiliar no acompanhamento da glicose, resistência à insulina ou outras alterações das células pancreáticas.

Alguns estudos criticaram o uso do teste de glicemia em jejum como orientação para determinar a dieta e o tratamento de hipoglicemia, por ser o Diabetes uma queda gradual da secreção da insulina em consequência da ingestão de nutrientes. Nestes casos o recomendado seria utilizar o teste de glicose pós-prandial (LEITER, et.al, 2005).

3.5. Hipoglicemia

A hipoglicemia é a baixa na glicemia do sangue do indivíduo. Episódios de hipoglicemia podem ocorrer várias vezes ao dia e estão associadas, normalmente, à idade e a alterações de dieta em pacientes com Diabetes Tipo 1 ou Tipo 2 (ADA, 2020).

Os sintomas podem variar de leves e moderados (tremor, palpitação e fome) a graves (mudanças de comportamento, confusão mental, convulsões e coma).

A identificação da hipoglicemia pode ser feita por meio de exames laboratoriais, conforme apresenta na Tabela 4 e ilustrado na Figura 1.

Tabela 4 - Hipoglicemia

Nível	CrITÉRIOS glicêmicos	Situação
Valor de alerta de hipoglicemia (nível 1)	≤ 70 mg / dl (3,9 mmol / L)	Suficientemente baixo para tratamento com carboidratos de ação rápida e ajuste de dose da terapia de redução da glicose
Hipoglicemia clinicamente significativa (nível 2)	< 54 mg / dl (3,0 mmol / L)	Suficientemente baixo para indicar hipoglicemia grave e clinicamente importante
Hipoglicemia grave (nível 3)	Nenhum limite específico de glicose	Hipoglicemia associada a deficiência cognitiva grave que requer assistência externa para recuperação

Fonte: ADA, 2018 e IHSG, 2017

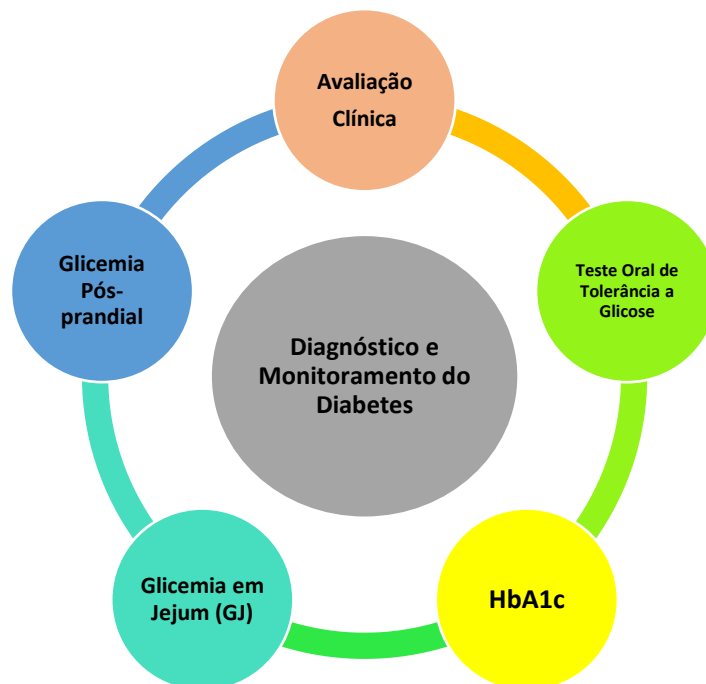


Figura 1- Diagnóstico e Monitoramento do Diabetes

3.6. Controle Glicêmico

O monitoramento glicêmico pode ser realizado através de exames laboratoriais ou ainda através do Automonitoração da Glicemia Capilar (AMGC), através do Glicosímetro (aparelho que a pessoa fura o dedo e deposita uma gota de sangue em uma fita inserida no aparelho), e da Monitoração Contínua da Glicose (CGM), aquela realizada com aparelhos de uso contínuo (SBD, 2019).

O descontrole glicêmico (disglicemia) causa complicações graves, como as doenças macrovasculares e microvasculares, que contribuem para a redução da qualidade de vida, custos adicionais ao tratamento e pode levar a óbito. O avanço das pesquisas e das tecnologias tem proporcionado um melhor acompanhamento dos parâmetros associados ao controle glicêmico e, por consequência, um tratamento mais preciso e individualizado dos pacientes (ABD, 2019).

Para o início do controle glicêmico de um indivíduo devem-se observar critérios apontados na Tabela 5. Para os pacientes com Diabetes a medição de glicose é um componente fundamental do controle metabólico. Como apontado anteriormente vários são os testes utilizados para o acompanhamento do diabetes, no entanto, a hemoglobina glicada (HbA1c) é o método “padrão-ouro” para avaliar o controle glicêmico (ABD, 2019).

Apesar da hemoglobina glicada ser o marcador de referência, inclusive para prever o risco de desenvolvimento de complicações em longo prazo, ele apresenta algumas limitações. Os principais pontos fracos da HbA1c são: 1) fornece apenas uma média dos níveis de glicose nos últimos 2-3 meses; 2) não identifica a hipoglicemia ou hiperglicemia diária; 3) possui limitações para pacientes com distúrbios de turnover dos glóbulos vermelhos (hemoglobinopatias, anemias, gestação e uremia) e insuficiência renal; 4) não reflete alterações rápidas da glicose e 5) não contribui para ajustar o tratamento quando os níveis de HbA1c estão elevados (DANNE, et. Al, 2017). Para a Associação Brasileira de Diabetes (2019) os maiores problemas são a falta de avaliação das flutuações glicêmicas e os registros de hipoglicemia.

Estudos demonstram que pode existir uma variação glicêmica, com possibilidade de hipoglicemia e hiperglicemia, com a mesma média glicêmica no HbA1c (ABD, 2019). Por isso, é indicado que o controle glicêmico seja determinado com metas individuais que levem em consideração a idade do indivíduo, o tempo do

Diabetes e comorbidades (DANNE, et. Al, 2017). Além disso o uso de outras métricas pode contribuir para o monitoramento da variabilidade glicêmica, principalmente em indivíduos que apresentam maiores riscos de hipoglicemia grave, como entre pacientes com mais de 65 anos tratados com insulina não intensiva ou medicamentos antidiabéticos orais (GALINDO, 2021).

A AMGC é eficaz no controle glicêmico para a melhora da qualidade de vida dos pacientes com Diabetes, tanto para os tratados com insulina quanto para os não dependentes de insulina (ABD, 2019). No entanto, ela não é eficaz para prever alterações nos níveis de glicose ou alerta para hipoglicemia. Além disso, a coleta dos dados da AMGC depende do paciente, de modo que podem existir falhas ao captar hipoglicemia noturna e assintomática (DANNE, et. Al, 2017).

Já a CGM realizada em líquido intersticial por meio de dispositivos, pouco invasivos, que registram os dados da glicose intersticial (ABD, 2019) possui vantagens em relação ao HbA1c e ao AMGC. Ela pode apresentar medidas de glicemia em tempo real, informando as tendências da glicemia no paciente e fornecer uma visão da glicemia na madrugada. Alguns estudos demonstram que a CGM em comparação com a AMGC diminui a variabilidade glicêmica, o número de eventos e do tempo dispendido em hipoglicemia entre adultos com DM2 sob terapia intensiva de insulina. Ademais o uso do CGM contribuiu para a redução do medo da hipoglicemia e aumento da confiança do paciente em tratar a hipoglicemia (GALINDO, 2021). O CGM é indicado para pacientes com DM1 e pacientes com DM2 que utilizam insulinas e nos que possuem baixo risco de hipoglicemia (ABD, 2021). Contudo, ele apresenta um alto custo não sendo acessível a todos os pacientes. Os dados da CGM devem ser analisados em conjunto com a HbA1c para um acompanhamento do estado glicêmico e adequação da terapia de pacientes (DANNE, et. Al, 2017).

Tabela 5 - Critérios para o Controle Glicêmico

1. O controle glicêmico deve ser considerado em adultos com sobrepeso ou obesidade ($\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ou $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ em asiáticos e americanos) que têm um ou mais dos seguintes fatores de risco:
• Parente de primeiro grau com diabetes;
• Raça / etnia de alto risco (por exemplo, afro-americano, latino, nativo americano, asiático-americano, ilhas do Pacífico);
• História de doença cardiovascular;
• Hipertensão ($\geq 140 / 90 \text{ mmHg}$ ou em tratamento de hipertensão)
• Nível de colesterol HDL $< 35 \text{ mg / dL}$ ($0,90 \text{ mmol / L}$) e / ou nível de

triglicerídeos > 250 mg / dL (2,82 mmol / L)
• Mulheres com síndrome dos ovários policísticos
• Sedentarismo
• Outras condições clínicas associadas à resistência à insulina (por exemplo, obesidade grave, Acantose Nigricans)
2. Pacientes com pré-diabetes (HbA1c $\geq$ 5,7% (39 mmol/mol), tolerância à glicose diminuída ou glicose de jejum diminuída) devem ser testados anualmente.
3. As mulheres que foram diagnosticadas com Diabetes mellitus gestacional devem fazer o teste ao longo da vida pelo menos a cada 3 anos.
4. Para todos os outros pacientes, o teste deve começar aos 45 anos.
5. Se os resultados forem normais, o teste deve ser repetido em intervalos mínimos de 3 anos, considerando testes mais frequentes dependendo dos resultados iniciais e do status de risco.
6. HIV

Fonte: ADA, 2021

3.7. Técnicas para Análise e Controle do Diabetes e o que está sendo feito no Mundo

3.7.1. Agrupamento de Dados (*clustering*) em Diabetes

O Agrupamento de Dados (*clustering*) pode ser considerado o mais importante problema de aprendizagem não supervisionada. Da mesma maneira que os outros problemas desse tipo, trata-se de encontrar uma estrutura em uma coleta de dados não rotulados. Um cluster é uma coleção de objetos semelhantes entre si e são diferentes dos objetos pertencentes a outros aglomerados. O *clustering* ou agrupamento pode ser referenciado como análise de cluster, classificação automática, taxonomia numérica, botrologia e análise tipológica (MADHULATHA, 2012).

Um estudo analisado teve o objetivo de examinar a associação entre agrupamento de fatores de risco cardiometabólico (CMRFs) e o pré-diabetes entre adolescentes norte-americanos. Os dados estavam disponíveis para 5.633 adolescentes norte-americanos com idades entre 12 e 19 anos do *National Health and Nutrition Examination Surveys* 1999-2014. O Pré-diabetes foi definido como glicose de jejum (IFG) (glicose plasmática em jejum de 100 a 125 mg/dL), tolerância à glicose (IGT) (glicose plasmática de 2h, 140 a 199 mg/dL) ou HbA1c elevada (HbA1c, 5,7% a 6,4%). Os CMRFs individuais considerados neste estudo foram: relação cintura/estatura, pressão arterial, triglicerídeos e colesterol de lipoproteína de alta densidade. Os CMRFs foram definidos com base nos critérios modificados do *National*

Cholesterol Education Program (NCEP) ou nos critérios modificados da *International Diabetes Federation* (IDF). A análise de regressão logística foi usada para examinar a associação entre agrupamento de CMRFs e pré-diabetes com ajuste para covariáveis potenciais. Entre 5.633 adolescentes, 11,4% tinham IFG, 4,7% tinham IGT, 4,5% tinham HbA1c elevada e 20,6% tinham pré-diabetes. Em comparação com adolescentes sem CMRFs, os *odds ratios* (ORs) com intervalos de confiança de 95% (ICs) para pré-diabetes em todo o agrupamento de CMRFs (ou seja, 1, 2, 3 e 4) foram 1,32 (1,03 a 1,68), 2,07 (1,55 a 2,76), 2,52 (1,69 a 3,76) e 5,41 (3,14 a 9,32), respectivamente, com base nos critérios modificados do NCEP. Os ORs correspondentes com ICs de 95% foram de 1,16 (0,89 a 1,51), 1,78 (1,35 a 2,36), 3,07 (1,89 a 4,98) e 12,20 (3,93 a 37,89), respectivamente, com base nos critérios IDF modificados. Foi sugerido que o agrupamento de CMRFs está associado ao aumento do pré-diabetes entre adolescentes norte-americanos. Desta forma concluiu-se ser necessário definir estratégias e medidas eficazes visando adolescentes com agrupamento de CMRFs, incluindo aqueles com menos de 3 fatores de risco (LIU, et. Al, 2021).

Em estudo realizado com pacientes diabéticos chineses recém-diagnosticados, aplicou-se a nova classificação sueca, baseada em dados, e validou sua adotabilidade. Este teve como objetivo validar a praticidade do esquema de reagrupamento do Diabetes sueco em adultos chineses com Diabetes recém-diagnosticado. Os pacientes foram classificados em 5 subgrupos pelos métodos K-means e Two-Step de acordo com 6 parâmetros clínicos, e em atendimento ambulatorial. Tratou-se de pesquisa transversal com 15.772 pacientes com Diabetes recém-diagnosticados com início na idade adulta realizada na China de abril de 2015 a outubro de 2017. Foram trabalhados com seis parâmetros, incluindo anticorpos glutamato descarboxilase (GADA), idade de início, índice de massa corporal (IMC) hemoglobina glicada A1c (HbA1c), avaliação do modelo homeostático 2 estimativas da função das células (HOMA2-B) e resistência à insulina (HOMA2-IR) foram medidos para calcular os subgrupos de pacientes. Os pacientes agrupados em 5 subgrupos: 6,2% estavam no subgrupo de Diabetes autoimune grave (SAID); 24,8% estavam no subgrupo de Diabetes deficiente em insulina grave (SIDD); 16,6% estavam no subgrupo de Diabetes grave com resistência à insulina (SIRD); 21,6% estavam no subgrupo de Diabetes relacionado à obesidade leve (MOD); e 30,9% estavam no subgrupo de Diabetes relacionado à obesidade leve (MARD). Quando comparada

com a população sueca, a proporção do subgrupo SIDD foi maior. Em geral, os pacientes chineses eram mais jovens, com menor IMC, maior HbA1c, menor HOMA2-B e HOMA2-IR e maior uso de insulina, mas menor uso de metformina do que os pacientes suecos. O esquema sueco de reagrupamento de Diabetes é aplicável ao Diabetes de início na China, com uma alta proporção de pacientes com Diabetes grave com deficiência de insulina (LI, et. Al, 2020)).

Em uma outra aplicação a percepção da doença do Diabetes delineados pelo modelo de senso comum de *Leventhal* podem estar fracamente associados à hemoglobina A1c (HbA1c) e adesão a comportamentos de autocuidado com diabetes. Os esquemas de doença dos pacientes com Diabetes tipo 2 identificados pelo agrupamento dos domínios de percepção da doença ainda precisam ser explicados. Desta maneira, é necessário descrever os esquemas de doença de pacientes com Diabetes tipo 2 e examinar sua associação com comportamentos de autocuidado e controle glicêmico. Um estudo transversal foi conduzido com 200 pacientes (idade média de $59,5 \pm 10,3$; 70% mulheres) que frequentavam aulas de autogestão na Sociedade Iraniana de Diabetes em Teerã. As percepções da doença e os comportamentos de autocuidado foram avaliados por meio da versão persa do Questionário de Percepção da Doença revisado e do Resumo da Atividade de Autocuidado para o Diabetes. Três grupos de crenças sobre a doença do Diabetes foram identificados: "com poder", "autocondenado" e "sem poder". Participantes "capacitados" aderiram mais rigorosamente à dieta geral, ingestão de frutas e vegetais e exercícios, e tiveram o melhor controle glicêmico (HbA1c = 7,2%, DP = 0,2), seguidos por participantes "autocondenados" e "impotentes", que tiveram a menor adesão e o pior controle glicêmico ($p < 0,0001$). O método de agrupamento para identificar esquemas de doença de pacientes com Diabetes tipo 2 é útil para selecionar pacientes que precisam de mais cuidados e assistência para aderir a comportamentos de autocuidado e controle glicêmico (SHIBAYAMA, et. Al, 2019).

O Agrupamento de Dados é uma técnica que tem sido muito utilizado e de acordo com a pesquisa inicial foi possível obter mais de 900 artigos científicos relacionados ao Diabetes, o que leva a refletir a grande importância desta técnica para as aplicações do tema.

3.7.2. Redes Neurais Artificiais em Diabetes

O desenvolvimento de Redes Neurais Artificiais iniciou com duplo objetivo: entender melhor o sistema nervoso e, tentar construir sistemas de processamento de informações inspirados em funções naturais, funções biológicas. Com isso, obter as vantagens destes sistemas. Atualmente os computadores são capazes de realizar algumas tarefas mais eficientes do que o cérebro humano, mas os computadores são incapazes de igualar a capacidade cognitiva do cérebro, sua flexibilidade e habilidade, robustez e eficiência energética (PRIETO, et. Al, 2016).

Em trabalho realizado com objetivo de desenvolver métodos novos e precisos baseados no aprendizado de máquina para estimativa da resistência à insulina em crianças com Diabetes tipo 1 foi realizado estudo de *clamphiper* glicêmico hiperinsulinêmico para avaliar a taxa de descarte de glicose (GDR) em um grupo de estudo composto por 315 pacientes com idades entre 7,6 e 19,74 anos. O grupo foi dividido aleatoriamente em um conjunto de treinamento e teste independente para avaliação de desempenho do modelo. O GDR foi estimado com base em variáveis clínicas simples usando 2 métodos não lineares: redes neurais artificiais (RNA) e splines de regressão adaptativa multivariada (MARSplines). Os resultados foram comparados com o modelo preditivo usado com mais frequência, com base na circunferência da cintura, triglicerídeos (TG) e níveis de HbA1c. O modelo de referência apresentou desempenho moderado ($r^2 = 0,26$) com erro percentual absoluto mediano de 49,1% e com pior ajuste observado em crianças jovens (7 a 12 anos) ($r^2 = 0,17$). As previsões do modelo MARSplines foram significativamente mais precisas do que as do modelo de referência (erro médio de 3,6%, $r^2 = 0,44$ $p < 0,0001$). As previsões da RNA, no entanto, mostraram erro significativamente menor do que as do modelo de referência ($p < 0,0001$) e MARSplines ($p < 0,0001$) e melhor ajuste independentemente da idade do paciente. Os GDRs estimados por ANN estavam dentro de uma faixa de erro de $\pm 20\%$ em 75% dos casos com um erro médio de 0,6% e um $r^2 = 0,66$. O modelo de estimativa de GDR desenvolvido baseado em RNA permite uma previsão otimizada de GDR para fins clínicos e de pesquisa (STAWISKI, et. Al., 2017).

Outro trabalho de aplicação de redes neurais artificiais (RNA) foi a associação do Diabetes com inflamação, risco cardiovascular e concentrações de vitamina D (25 (OH) D). O estudo observacional retrospectivo foi realizado por meio de uma

inovadora análise de data mining - conhecida como mapa de auto contração (AutoCM) - e mapeamento semântico seguido pelo Sistema de Ativação e Competição em dados de trabalhadores referentes a um ambulatório de saúde ocupacional. Os parâmetros analisados incluíram peso, altura, circunferência da cintura, índice de massa corporal (IMC), porcentagem de massa gorda, glicose, insulina, hemoglobina glicada (HbA1c), creatinina, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa e alta densidade, triglicerídeos, ácido úrico, fibrinogênio, homocisteína, proteína C reativa (PCR), pressão arterial diastólica e sistólica e 25 (OH) D. O estudo incluiu 309 trabalhadores. Destes, 23,6% apresentavam sobrepeso, 40,5% estavam classificados na primeira classe de obesidade, 23,3% estavam na segunda classe e 12,6% na terceira classe (IMC > 40 kg/m). Todos os valores bioquímicos médios estavam dentro da faixa normal, exceto para colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa e alta densidade, PCR e 25 (OH) D. A HbA1c estava entre 39 e 46 mmol / mol em 51,78%. Os níveis de 25 (OH) D foram suficientes em apenas 12,6% dos trabalhadores. A correlação inversa mais alta para o início da hiperglicemia foi com o IMC e a circunferência da cintura, sugerindo um papel protetor da 25 (OH) D contra seu aumento. O processamento de AutoCM e o mapa semântico evidenciaram associação direta de 25 (OH) D com alta força de ligação (0,99) para baixos níveis de PCR e baixos níveis de colesterol de lipoproteína de alta densidade. Baixo 25 (OH) D levou a mudanças na glicose. O uso de RNA sugere um papel fundamental da 25 (OH) D em relação a todos os parâmetros metabólicos considerados no desenvolvimento de Diabetes e evidencia uma causalidade entre a baixa 25 (OH) D e as altas concentrações de glicose (VIGNA, et. Al., 2019).

Os modelos de redes neurais artificiais possibilitam apresentar princípios fundamentais de computação neural para neurocientistas. O interesse por redes neurais artificiais está crescendo e seus modelos e algoritmos estão se tornando ferramentas padrão em ciência da computação e engenharia da informação e na medicina e vem com o objetivo de obter sistemas com capacidades cognitivas semelhantes, flexibilidade, força e eficiência energética similares ao cérebro humano (PRIETO, et. Al, 2016).

3.7.3. Mineração de Dados (*Data mining*) em Diabetes

A Mineração de dados (*Data mining*) é um método de extrair informações de big data para produzir um padrão de informação ou apresentar as distorções de dados (NIKITA, et. Al, 2013). Técnica que vem sendo muito utilizada com dados da saúde.

O teste de HbA1c tem sido amplamente utilizado para avaliar o controle glicêmico em pacientes com diabetes. No entanto, existem resultados controversos em relação ao valor da HbA1c no diagnóstico de Diabetes mellitus (DM). Este estudo investigou a eficácia diagnóstica da HbA1c em um grande grupo de pacientes através de técnica de Data Mining. O teste oral de tolerância à glicose e os resultados de HbA1c de 6.551 pacientes (4.704 saudáveis, 1.345 pré-diabetes, 502 DM) em 12 centros médicos diferentes na Turquia entre 2010 e 2016 foram examinados para compreender a eficácia da HbA1c no diagnóstico de DM. Diferentes sistemas Roche foram usados para medir HbA1c por meio do método imuno-turbidimétrico. As curvas DM ROC (*Receiver Operating Characteristic*) revelaram a sensibilidade diagnóstica, especificidade e AUC (*Area Under the Curve*) de 74,5%, 87,1% e 0,866 (IC 95%, 0,858 a 0,875), respectivamente, para HbA1c (no ponto de corte 41 mmol/mol, 5,9%). Para HbA1c no valor de decisão diagnóstico universal de 48 mmol/mol (6,5%), a sensibilidade e a especificidade foram determinadas como 32,4% e 99,9%, respectivamente. As curvas ROC para a glicose plasmática em jejum (GJ) revelaram a sensibilidade diagnóstica, especificidade e AUC de 71,3%, 85,3% e 0,853 (IC 95%, 0,844-0,861), respectivamente. No entanto, os resultados da curva ROC para pré-diabetes (HbA1c no valor de corte de 39 mmol/mol, 5,7%) revelaram a sensibilidade diagnóstica, especificidade e AUC de 45,7%, 76,4% e 0,641, respectivamente. Além disso, foi demonstrado que as alterações nos valores de HbA1c em função do sexo e da idade não tiveram efeito clínico no diagnóstico. De acordo com os resultados deste estudo, continua sendo um desafio sugerir que as medições de HbA1c podem ter uma contribuição significativa para as medições de glicemia plasmática em jejum. Verificou-se que a sensibilidade é especificamente baixa na avaliação dos dados pré-diabetes. Além disso, considerando os problemas associados às medições de Hb1Ac (SERDAR, et. Al., 2019).

Os ensaios clínicos aleatórios no campo do Diabetes têm limitações inerentes ao fato de que o desenho, o ambiente e as características do paciente podem ser pouco transferíveis para a prática clínica. Assim, as evidências de estudos usando

dados clínicos acumulados rotineiramente são cada vez mais valorizadas. Um estudo descreveu a lógica e o desenho do DARWIN-DM2 (*Dapagliflozin Real World evidence in Type 2 Diabetes*), através de técnica de Data mining realizou análise multicêntrico retrospectivo conduzido em 50 ambulatórios especializados na Itália e promovido pela Sociedade Italiana de Diabetes. O objetivo principal foi descrever as características clínicas basais (particularmente HbA1c) de pacientes iniciados com o medicamento dapagliflozina desde a aprovação da autorização de comercialização até o final de 2016. Os objetivos secundários e exploratórios avaliaram as mudanças nos parâmetros de eficácia glicêmica e extraglicêmica após início desta droga ou após o início de medicamentos comparadores para redução da glicose (inibidores da DPP-4, gliclazida de liberação prolongada e agonistas do receptor de GLP-1 de ação prolongada). Um software (*Data mining*) automatizado extraiu dados relevantes do mesmo sistema de gráfico eletrônico em todos os centros, minimizando assim o tratamento de dados e a intervenção humana. Esperava-se que o estudo coletasse um enorme conjunto de dados de informações sobre pacientes que usaram dapagliflozina e comparador. Após a conclusão do estudo, a Sociedade Italiana de Diabetes lançou uma chamada aberta de *crowdsourcing* no banco de dados DARWIN-DM2, desafiando os pesquisadores de Diabetes a aplicarem suas ideias e abordagens para abordar novas necessidades não atendidas e lacunas de conhecimento em Diabetes (FADINI, et. Al., 2017).

O *Data Mining* tem sido amplamente explorado na área da saúde e com o aumento de sistemas, aplicativos e dispositivos de coleta de dados o volume de informações é enorme. Desta maneira o *Data Mining* tem grande importância no processamento e análise destas informações.

3.7.4. Aprendizado de Máquina (*Machine Learning / ML*) em Diabetes

O Aprendizado de Máquina (*Machine Learning / ML*) é o estudo de algoritmos computacionais para automação por meio da experiência. Trata-se de um subconjunto da inteligência artificial (IA) que desenvolve sistemas computacionais capazes de realizar tarefas que geralmente precisariam da inteligência humana. O ML é comprovadamente aplicável na área de saúde e tem a capacidade de gerenciamento de diálogo complexo e flexibilidade de conversação (SIDDIQUE, et. Al., 2021).

Um estudo de ML foi projetado para melhorar a previsibilidade do nível de

glicose no sangue e gerar alertas de eventos futuros de hipoglicemia e hiperglicemia por meio de uma nova análise de aprendizado de máquina supervisionada (SML) específica do paciente do nível de glicose com base em um sistema de monitoramento contínuo de glicose (CGM) que não precisa intervenção humana e minimiza alertas falso-positivos. Os dados CGM durante 7 a 50 dias não consecutivos de 11 pacientes diabéticos tipo 1 com idades entre 18 e 39 anos comum à média de HbA1c de 7,5% (MARCUS, et. Al., 2020).

Outro estudo de ML apresentou resultados no Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) que podem ser otimizados pela identificação de quais tratamentos têm maior probabilidade de produzir as maiores melhorias no controle glicêmico de cada paciente. Este estudo identificou as características do paciente associadas com a obtenção e manutenção de uma meta de Hemoglobina Glicada (HbA1c) de 7% (DEL PARIGI, et. Al., 2019).

Em estudo de ML foram investigados os fatores (clínicos, organizacionais ou médicos) envolvidos na obtenção oportuna e eficaz do controle metabólico, sem ganho de peso, no Diabetes tipo 2. Aproximadamente 5,5 milhões de HbA1c e o peso correspondente foram estudados no banco de dados dos Anais da *Associazione Medici Diabetologi* (dados de 2005 a 2017 de 1,5 milhão de pacientes da rede italiana de clínicas de diabetes). A lógica do ML, um tipo específico de técnica de aprendizagem de máquina, foi usada para extrair e classificar as variáveis mais relevantes e para criar o melhor modelo subjacente à obtenção de HbA1c < 7% e nenhum ganho de peso. Valores elevados de HbA1c e glicose em jejum e queda lenta de HbA1c têm a maior relevância e surgem como os primeiros e principais obstáculos que o médico deve superar. No entanto, como uma segunda linha de fatores negativos, marcadores de resistência à insulina, complicações microvasculares, anos de observação e proxy da duração da doença parecem ser determinantes importantes. A qualidade da assistência prestada pela clínica desempenha um papel positivo. Quase todos os agentes orais disponíveis são eficazes, enquanto o uso de insulina mostra impacto positivo no glicometabolismo, mas negativo na contenção de peso. Também foi analisada a contribuição de cada componente do *endpoint* combinado; descobrimos que o ganho de peso foi o motivo menos frequente para não atingir o ponto final e que a HbA1c e o peso têm determinantes diferentes. O uso de agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon (GLP1-RA) e glifozinas melhora o controle de peso. Tratar o Diabetes o mais cedo possível com a melhor qualidade de

atendimento, antes da deterioração das células beta e da ocorrência de complicações microvasculares, torna mais fácil compensar os pacientes. Todos os medicamentos desempenham um papel na realização das metas, mas o uso de GLP1-RAs e glifozinas contribui para a prevenção do excesso de peso (GIORDA, et. Al., 2020).

Os algoritmos de ML fornecem uma metodologia livre de hipóteses e imparcial, que pode aprimorar muito a busca por preditores de sucesso terapêutico em DM2. O ML pode ser aplicado a um conjunto de dados clínicos e usado para desenvolver previsões que podem facilitar a tomada de decisão clínica.

3.7.5. Aprendizado Profundo (*Deep Learning*) em Diabetes

O Aprendizado Profundo (*Deep Learning*) é uma área de pesquisa em ML. É composta de várias camadas ocultas de redes neurais artificiais e aplica transformações não lineares e abstrações de modelo de alto nível em grandes bancos de dados. Os avanços recentes nas arquiteturas de *Deep Learning* em vários campos já forneceram contribuições significativas para a inteligência artificial (VARGAS, et. Al., 2017).

Um estudo desenvolveu um modelo de risco preditivo dirigido por *Deep Learning* para todas as causas de mortalidade entre pacientes com Diabetes mellitus tipo 2 usando abordagem multiparamétrica com dados de diferentes domínios. Utilizou dados de todo o território de pacientes com Diabetes tipo 2 atendidos em hospitais públicos ou seus ambulatorios / ambulatorios associados em Hong Kong entre 1º de janeiro de 2009 e 31 de dezembro de 2009. O desfecho primário foi a mortalidade por todas as causas. A associação de variáveis de risco e mortalidade por todas as causas foi avaliada usando modelos de riscos proporcionais de Cox. As abordagens de aprendizado profundo e de máquina foram usadas para melhorar a previsão de sobrevida geral e foram avaliadas com o método de validação cruzada quintupla. Um total de 273.678 pacientes (idade média: $65,4 \pm 12,7$ anos, masculino: 48,2%, acompanhamento médio: 142 (IQR = 106 a 142 meses) foram incluídos, com 91.155 mortes ocorrendo no acompanhamento (33,3%; taxa de mortalidade anualizada: 3,4% /ano; 2,7 milhões de pacientes-ano). A regressão multivariada de Cox encontrou os seguintes preditores significativos de mortalidade por todas as causas: idade, sexo masculino, comorbidades basais, anemia, valores médios da razão neutrófilos / linfócitos, lipoproteína-colesterol de alta densidade, colesterol total,

triglicerídeo, HbA1c e glicemia plasmática em jejum (GJ), medidas de variabilidade de HbA1c e GJ. Os parâmetros foram incorporados a um modelo de risco preditivo baseado em pontuação que teve uma estatística de 0,73 (IC de 95%, 0,66 a 0,77), que foi melhorada para 0,86 (0,81 a 0,90) e 0,87 (0,84 a 0,93). Um modelo multiparamétrico incorporando variáveis de diferentes domínios previu com precisão a mortalidade por todas as causas no Diabetes mellitus tipo 2. Os recursos preditivos e de modelagem da análise de sobrevivência de aprendizagem profunda / máquina alcançaram previsões mais precisas (LEE, et. Al., 2021).

A intervenção precoce no Diabetes tipo 2 pode prevenir a exacerbação da resistência à insulina. Intervenções mais eficazes podem ser implementadas pela previsão precoce e precisa da alteração na Hemoglobina Glicada A1c (HbA1c). A inteligência artificial (IA), que foi introduzida em vários campos médicos, pode ser útil na previsão de alterações na HbA1c. No entanto, a incapacidade de explicar os fatores preditivos tem sido um problema no uso do *Deep Learning*, a tecnologia líder em IA. Portanto, foi aplicado um método de IA altamente interpretável, floresta aleatória (RF), a dados de check-up de saúde em grande escala e examinado se havia uma vantagem sobre um modelo de previsão convencional. Segundo estudo que incluiu um total cumulativo de 42.908 indivíduos que não receberam tratamento para Diabetes com uma HbA1c <6,5%. A variável objetiva foi a mudança de HbA1c no próximo ano. Cada modelo de previsão foi criado com 51 itens de verificação de integridade e parte de seus valores de alteração do ano anterior. Dois métodos analíticos foram utilizados para comparar os poderes preditivos: RF como um novo modelo e regressão logística multivariada (MLR) como um modelo convencional. Também foram criados modelos excluindo os valores de mudança para determinar se isso afetou positivamente as previsões. Além disso, a importância da variável foi calculada na análise de RF e os coeficientes de regressão padrão foram calculados na análise de MLR para identificar os preditores. O modelo de RF apresentou maior poder preditivo para a mudança na HbA1c do que o MLR em todos os modelos. O modelo de RF, incluindo valores de alteração, apresentou o maior poder preditivo. No modelo de predição de RF, HbA1c, glicemia de jejum, peso corporal, fosfatase alcalina e contagem de plaquetas foram fatores com alto poder preditivo. Desta forma, conclui que o uso correto do método de RF pode permitir uma previsão de risco altamente precisa para a mudança na HbA1c e pode permitir a identificação de novos preditores de risco de Diabetes (OOKA, et. al., 2021).

A técnica de *Deep Learning* tem fator fundamental ao se destacar no reconhecimento facial e reconhecimento de fala (VARGAS, et. Al., 2017).

Na área da saúde tem forte aplicações no processamento de imagens. Desta maneira tem grande potencial se destacando entre as técnicas de otimização/inteligência artificial.

3.7.6. Sistemas Especialistas (*Expert Systems*) em Diabetes

Um Sistema Especialista (*Expert System*) é capaz de apoiar e às vezes substituir especialistas, pode ser um aliado precioso para diagnósticos médicos. Fornecem aos médicos e pacientes um acesso imediato ao conhecimento e aconselhamento, enraizando sua flexibilidade em suas bases de conhecimento, conjuntos de regras e interfaces gráficas. Os *health expert systems* (sistemas especialistas de saúde) devem seguir critérios, desde a Lógica *Fuzzy* até soluções vestíveis para cuidados fora do ambiente clínico. Tem como vantagens abordar diagnósticos e sistemas de alerta por meio de uma contraparte de inteligência artificial (SAIBENE, et. Al., 2021).

Em estudo com uso de um *expert system* onde foi investigado variantes exônicas específicas da etnia do Diabetes tipo 2 (DM2) e seus fenótipos clínicos relacionados em uma população do Leste Asiático. Foi realizado um sequenciamento de todo o exoma em 917 casos com DM2 e em um grupo controle, e os resultados foram validados por genotipagem da matriz de exoma em 3.026 participantes. A replicação *in silico* foi conduzida para sete variantes não sinônimas em um adicional de 13.122 participantes. Testes de associação de variante única e baseados em genes para DM2 foram analisados. Um total de 728.838 variantes foi identificado por sequenciamento de todo o exoma. Entre as variantes não sinônimas, PAX4 Arg192His aumentou o risco de DM2 e GLP1R Arg131Gln diminuiu o risco de DM2 em significância em todo o genoma. Outra variante no códon Arg192Ser do PAX4 192 foi nominalmente associada com DM2. Em pacientes com DM2, PAX4 Arg192His foi associado a idade precoce no momento do diagnóstico, e GLP1R Arg131Gln foi associado à diminuição do risco de doença cardiovascular. Em indivíduos controle sem diabetes, o PAX4Arg192His foi associado a glicemia de jejum mais elevada e GLP1R Arg131Gln foi associado a glicemia de jejum e nível de HbA1c mais baixos. A análise baseada em genes revelou que SLC30A8 foi mais significativamente

associado à diminuição do risco de DM2. Foram identificadas variantes não sinônimas associadas ao risco de DM2 e fenótipos relacionados em coreanos (KWAK, et. Al., 2018).

Os *experts systems* tem grande potencial tecnológico e são embargados em diversos equipamentos como relógios e celulares. Devem ter sua validação efetiva para evitar consequências errôneas, como diagnósticos incorretos.

3.7.7. Sistemas Fuzzy em Diabetes

A Lógica *Fuzzy* é entendida como uma forma de reproduzir o conhecimento e o senso comum. É uma interface entre números e símbolos, a qual gera funções numéricas quando se está lidando com dados. É um mecanismo de inferência, e apresentada como uma forma de representação do raciocínio aproximado humano, onde estabelece um mapeamento, além de ser um aproximador universal. Aplicações através do uso de regras de produção do tipo SE-ENTÃO, podendo ser aplicada em muitas áreas como a engenharia, a economia, a física e na medicina (ARAUJO, 2009).

Em estudo do manejo do Diabetes tipo 1 foram comparados os resultados usando um sistema híbrido de circuito fechado disponível comercialmente com um novo sistema experimental com recursos potencialmente úteis para adolescentes e adultos jovens com Diabetes tipo 1. Neste estudo multinacional, aleatório e cruzado (*Fuzzy Logic Automated Insulin Regulation*), indivíduos de 14 a 29 anos de idade, com diagnóstico clínico de Diabetes tipo 1 com duração de pelo menos 1 ano, usando insulina bomba ou múltiplas injeções diárias de insulina e níveis de hemoglobina glicada (HbA1c) de 7,0 a 11,0% (53 a 97 mmol/mol) foram recrutados em sete práticas de endocrinologia de base acadêmica, quatro nos EUA e uma em cada na Alemanha, Israel e Eslovênia. Após um período de execução para ensinar os participantes a usar a bomba de estudo e o monitor de glicose contínuo, os participantes foram designados aleatoriamente (1:1) usando uma sequência gerada por computador, com um design de bloco permutado (tamanhos de bloco de dois e quatro), estratificado por HbA1c o uso de um sistema pessoal MiniMed 670G (*Medtronic*) no momento da inscrição, tanto para o uso de um sistema de circuito fechado híbrido MiniMed 670G ou do sistema de circuito fechado híbrido avançado investigacional (*Medtronic*) para o primeiro período de 12 semanas, e em seguida, os participantes foram cruzados, sem período de *washout*, para o outro grupo para uso por mais 12 semanas.

O mascaramento não foi possível devido à natureza dos sistemas usados. Os resultados primários, medidos com monitoramento contínuo de glicose, foram a proporção de tempo em que os níveis de glicose estavam acima de 180 mg/dL ($> 10,0$ mmol/L) durante 600h a 2.359h (ou seja, durante o dia), testados para superioridade e proporção de tempo que os níveis de glicose estavam abaixo de 54 mg/dL ($< 3,0$ mmol/L) calculado ao longo de um período completo de 24h, testado para não inferioridade (margem de não inferioridade 2%). A análise foi por intenção de tratar. A segurança foi avaliada em todos os participantes designados aleatoriamente para o tratamento. Entre 3 de junho e 22 de agosto de 2019, os 113 indivíduos foram inscritos no ensaio. A idade média foi de 19 anos (DP 4) e 70 (62%) dos 113 participantes eram do sexo feminino. A proporção média de tempo com níveis de glicose diurna acima de 180 mg/dL ($> 10,0$ mmol/L) foi de 42% (SD 13) no início do estudo, 37% (9) durante o uso do sistema 670G e 34% (9) durante o uso do sistema de circuito fechado híbrido avançado (diferença média [sistema de circuito fechado híbrido avançado menos sistema 670G] -3,00% [IC de 95%, -3,97 a -2,04]; $p < 0,0001$). A proporção média de 24 horas de tempo com níveis de glicose abaixo de 54 mg/dL ($< 3,0$ mmol/L) foi de 0,46% (SD 0,42) na linha de base, 0,50% (0,35) durante o uso do sistema 670G, e 0,46% (0,33) durante o uso do sistema de circuito fechado híbrido avançado (diferença média [sistema de circuito fechado híbrido avançado menos sistema 670G] -0,06% [IC de 95%, -0,11 a -0,02]; $p < 0,0001$ para não inferioridade). Um evento hipoglicêmico grave ocorreu no grupo do sistema de circuito fechado híbrido avançado, determinado como não relacionado ao tratamento do estudo, e nenhum ocorreu no grupo 670G. A hiperglicemia foi reduzida sem aumentar a hipoglicemia em adolescentes e adultos jovens com Diabetes tipo 1 usando o sistema de circuito fechado híbrido avançado experimental em comparação com o sistema MiniMed 670G disponível comercialmente. O teste de um sistema híbrido de circuito fechado avançado em populações carentes devido a fatores socioeconômicos e testes durante a gravidez e em indivíduos com consciência prejudicada de hipoglicemia promoveria o uso eficaz desta tecnologia (BERGENSTAL, et. Al, 2021).

Em outro estudo foram avaliadas a segurança e a eficácia da terapia com insulina de ciclo totalmente fechado diurno e noturno usando mais rápido (*Faster-CL*) em comparação com a insulina *aspart* padrão (*Standard-CL*) em adultos jovens com Diabetes tipo 1. Para isto foi utilizado um estudo duplo-cego, aleatório e cruzado 20 participantes com Diabetes tipo 1 em terapia com bomba de insulina (11 mulheres,

com idade de $21,3 \pm 2,3$ anos, HbA1c $7,5 \pm 0,5\%$ [$58,5 \pm 5,5$ mmol / mol]) passou por dois períodos de internação de 27 horas com exercícios moderados-vigorosos não anunciados à tarde e refeições não anunciadas / descobertas. Foram comparados os *Faster-CL* e o *Standard-CL* em ordem aleatória. Durante ambas as intervenções, foi utilizado o algoritmo de controle de Lógica *Fuzzy DreaMed GlucoSitter*. Os dados do sensor de glicose foram analisados pelo princípio de intenção de tratar com a diferença (entre *Faster-CL* e *Standard-CL*) na proporção do tempo na faixa de 70 a 180 mg/dL (TIR) ao longo de 27 h como o ponto final primário. Como resultado foi obtida a proporção de TIR semelhante para ambos os braços: 53,3% (83% durante a noite) no *Faster-CL* e 57,9% (88% durante a noite) no *Standard-CL* ($p = 0,170$). A proporção de tempo em hipoglicemia < 70 mg/dL foi de 0,0% para ambos os grupos. Foi incluída a glicose prandial intersticial ajustados na linha de base 1 h após as refeições foram maiores no *Faster-CL* em comparação como *Standard-CL* ($p = 0,017$). As lacunas entre a insulina plasmática medida e os níveis estimados de insulina a bordo no início, no final e 2h após o exercício foram menores no grupo CL-padrão ($p = 0,029$, $p = 0,003$ e $p = 0,004$, respectivamente). Nenhum evento adverso grave ocorreu. Desta maneira a entrega de insulina de ciclo totalmente fechado usando insulina *aspart* mais rápida ou padrão foi segura e eficiente em atingir concentrações de glicose quase normais fora dos períodos pós-prandiais. O algoritmo de malha fechada foi melhor ajustado para a insulina *aspart* padrão (DOVC, et. Al., 2019).

Um estudo com objetivo avaliar o sistema *MD-Logic* com marcação CE (*DreaMed GlucoSitter*) para uso diurno e noturno por 60 horas durante o fim de semana em casa em comparação com a terapia com bomba aumentada por sensor (SAP) em participantes com Diabetes tipo 1. Este sistema aplica a teoria da Lógica *Fuzzy* para imitar linhas de raciocínio de cuidadores de diabetes. Trata-se de um estudo prospectivo, multicêntrico, cruzado e controlado. Todos os participantes foram conectados em ordem aleatória por um fim de semana à terapia *SAP* ou ao *MD-Logic System*. Apenas no braço de intervenção, a quantidade de carboidrato foi inserida na calculadora de bolus; o restante da entrega de insulina foi automatizado e sem fio por meio de um computador tablet. O desfecho primário foi a porcentagem de valores de glicose entre 70 e 180 mg/dL. Como resultado a população em intenção de tratamento compreendeu 48 (19 homens, 29 mulheres) adolescentes e adultos com experiência no uso de sensores: (mediana, [IQR]): idade, 16,1 anos [13,2-18,5]; duração do diabetes, 9,4 anos [5,0-12,7]; uso da bomba, 5,4 anos [3,1-9,4]; HbA1c, 7,6% [7,0 a

8,1]. Um aumento significativo na porcentagem de tempo dentro da faixa alvo (70 a 180 mg/dL) (66,6% vs 59,9%, $p = 0,002$) foi observado com o sistema de circuito fechado verso os fins de semana de controle com porcentagem inalterada de tempo abaixo de 70 mg/dL (2,3% vs 1,5%, $p = 0,369$). O nível médio de glicose no fim de semana por participante foi significativamente menor (153 [142-175] versus 164 [150-186] mg/dL, $p = 0,003$). Logo, o sistema *MD-Logic* foi seguro e associado a um melhor controle glicêmico do que a terapia SAP para uso diurno e noturno. A ausência de monitoramento remoto não levou a sinais de segurança na adaptação das taxas basais nem na administração de correções de bolus automatizadas (BIESTER, et. Al., 2018).

Os sistemas que utilizam a Lógica *Fuzzy* por terem habilidades de lidar com informações imprecisas, incertas e vagas ao mesmo tempo em que se empregam técnicas de otimização, aprendizado, ou identificação, faz com que estes sistemas tenham grande potencial (ARAUJO, 2009) no apoio ao controle glicêmico do paciente com diabetes.

Detalhes sobre a modelagem de sistemas nebulosos ou *Fuzzy* abordamos no próximo tópico.

3.8. Revisão de Sistemas *Fuzzy*

A Lógica *Fuzzy* tem como fundamento a teoria dos conjuntos difusos (GUDWIN, 1994; PELLEITER, 2000). É uma maneira de representar o pensamento humano através de estruturas formais de inferência e de argumentos de linguagem natural. Além disso é utilizada por especialistas em diversas áreas da medicina como ferramenta de auxílio a diagnósticos (VISVANATHAN, 2011, MENA, 2013). Várias destas situações apresentadas nas sessões anteriores.

As decisões em medicina, em grande parte, necessitam se basear e tratar informações imprecisas e incertas. Neste contexto a Logica *Fuzzy* evolui e se dissemina no processo de diagnóstico, tomada de decisões, elucidação de ação de drogas e na evolução de doenças, pois se utiliza de métodos formais e de estruturas matemática. É possível através da Lógica *Fuzzy* lidar com situações complexas e dinâmicas utilizando a descrição qualitativa (SHAW, 1999).

Os Sistemas *Fuzzy* habilitam no ser humano a capacidade de raciocínio aproximado permitindo a aplicação e a resolução de problemas baseados no

conhecimento.

Na resolução de um problema complexo é empregado o raciocínio humano clássico através dos recursos da Lógica Aristotélica. Para isso a conclusão necessita ser certa e possível, Q , demonstrada através da dedução de premissas precisas e certas, P , tal que:

$$\text{SE } P_1 \text{ E } P_2 \text{ E } \dots \text{ E } P_n \text{ ENTÃO } Q \quad (1)$$

onde $P_1, P_2, \dots, P_n$ é uma sequência finita de proposições. Estas proposições em conjunto antecedem a regra SE-ENTÃO, e Q é a proposição final, ou seja, premissas e conclusão respectivamente. A lógica aristotélica tem como princípio clássico o terceiro excluído, as proposições sempre são assumidas somente como verdadeiras ou falsas (0 ou 1). A Lógica Aristotélica usa pontos de corte com distinções bem definidas para separar conjuntos. O que leva construção de linhas que diferenciem elementos membros de um conjunto (estratificação, classificação, estadiamento), daqueles não membros. Com isso, muitas vezes, o processo não retrata o problema a ser modelado. Já a Lógica *Fuzzy* possui papel importante para as atividades de modelagem e projeto de sistemas inteligentes, pois o uso de categorias (classes) com limites mal definidos, de eventos intermediários entre o todo e o nada, da comunicação progressiva de uma propriedade a uma outra, e a aplicação de valores aproximados (ZADEH, 1965).

A Lógica *Fuzzy* permite demonstrar a maneira como as pessoas pensam, tentando modelar o sentido de palavras, tomada de decisão ou senso comum, e tem como principal objetivo a modelagem computacional do raciocínio humano aproximado, imperfeito, ambíguo e vago (ARAUJO, 2005).

A modelagem *Fuzzy* tem como característica um conjunto de regras <SE-ENTÃO>, onde o antecedente <SE proposição> define a parte premissa enquanto o consequente <ENTÃO proposição> define a parte conclusão, ambas caracterizadas como termos linguísticos na forma proposicional, < $P_i = x_i$ e M_i >. A i -ésima regra, para $i = 1, 2, \dots, m$, tal que m representa o número total de regras e dada por:

$$R_i: \text{SE } \langle x_j \text{ é } M_{ij} \rangle. \text{ E } \dots \text{ E } \langle x_n \text{ é } M_{in} \rangle. \text{ ENTÃO } \langle y \text{ é } N_i \rangle \quad (2)$$

Os elementos x_j e y referem, respectivamente, a j -ésima entrada, para $j = 1, 2, \dots, n$, e a saída, sendo objetos inseridos em coleções distintas denominadas *universo de discurso*. As variáveis linguísticas relacionam-se a $x_j \in X_i$ e $y \in Y$. A quantidade de proposições, P_n , está relacionada a n -ésima dimensionalidade do argumento

e, assim, ao raciocínio ou pensamento humano. O vetor de entrada $x = [x_1, x_2, \dots, x_n]^T \in \mathbb{R}^n$, onde T representa o operador para matriz transposta, e denominado como premissa (antecedente da regra) enquanto a saída, y , está associada a conclusão (consequente da regra) (ZADEH, 1992).

A expressão linguística de conjunção E corresponde a operação conjunto, interseção, $\cap$ e a operação lógica, conjunção, $\wedge$, e a operação norma Triangular (T -norm), $t(x,y)$. Os conjuntos difusos M_{ij} e N_i , são associados a termos linguísticos inseridos nos respectivos universos de discurso e construídos como funções de pertinência, $\mu_{ij} = R \rightarrow [0, 1]$ (ARAUJO, 2012).

3.8.1. Conjuntos Difusos

No conceito de conjuntos difusos, Zadeh se utiliza de categorias com limites parcialmente definidos, entre o todo e o nada e da passagem de um extremo para outro, usando valores aproximados. Desta forma, um conjunto difuso permite uma pertinência gradual e não absoluta de um elemento a uma classe. Isto é exatamente o contrário da notação do conjunto clássico que parte do princípio do terceiro excluído, mais precisamente um elemento pertence ou não a uma classe (ARAUJO, 2009; NOVÁK, 1999; ZADEH, 1965; SANDRI, 1999).

Definição de conjunto: Considere pontos (objetos) genericamente denominados por $\{\mu\}$ distribuídos em um espaço de pontos denominados universo de discurso, U , que podem ser discretos ou contínuos. A coleção destes objetos, $\{\mu\}$, que representam elementos quaisquer, é denominada *subconjunto*, A , em U . A todo *subconjunto*, A , de um universo de discurso, U , é doravante designado como conjunto, sem perda de generalidade.

Definição de conjunto clássico: Um conjunto clássico, A , de um universo de discurso, $X = \{x\}$, é definido por uma função característica (mapeamento), $\mu_A(x)$, que assume um valor nulo para os elementos de X que não pertencem ao conjunto A , $\mu_A(x) = 0$ se $x \notin A$, e valor unitário para aqueles que pertencem, $\mu_A(x) = 1$ se $x \in A$, ou seja, $\mu_A(x) : X \rightarrow \{0,1\}$. Na teoria clássica dos conjuntos, um elemento pode pertencer ou não a um determinado conjunto.

Definição de conjunto difuso (Fuzzy): Um conjunto difuso, A , de um universo de discurso, $X = \{x\}$, é definido por uma função de pertinência $\mu_A(x): X \rightarrow [0,1]$ mapeando cada elemento, valor ou ponto x do domínio, X , a um número (grau) no intervalo entre os reais $[0,1]$ (ZADEH, 1965)). Como exposto (SANDRI E CORREA, 1999), a função de pertinência $\mu_A(x)$ pode ser entendida como sendo o grau de compatibilidade entre o elemento x e o conceito expresso por A :

- $\mu_A(x) = 1$, x é completamente compatível com A ;
- $\mu_A(x) = 0$, x é completamente incompatível com A ;
- $0 < \mu_A(x) < 1$, x é parcialmente compatível com A , com grau $\mu_A(x)$.

Uma caracterização mais ampla foi proposta por Zadeh. Este sugere que alguns elementos pertencem mais a um conjunto do que outros. Assim, o valor de pertinência assume qualquer valor entre 0 e 1, sendo que o valor 0 indica uma completa exclusão e o valor 1 representa completa pertinência (Fig.2) (RIGNE, et Al., 2011)

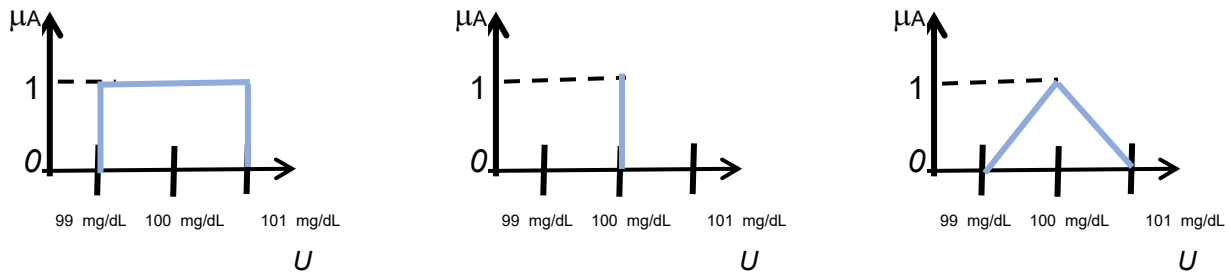


Figura 2- Exemplos de conjuntos difusos (adaptada)

Modelo Difuso Mamdani

O modelo difuso Mamdani é um caso particular do sistema relacional difuso e emprega a T-norma min, para construir uma relação difusa para cada regra, e a T-conorma max, para agregar as relações encontradas anteriormente. A estrutura do sistema difuso Mamdani fornece as seguintes regras:

$$Rs_j: SE \langle x_{1(t)} \text{ is } M_{i1}(x_{1(t)}) \rangle E \dots \\ E \langle x_{n1} \text{ is } M_{in}(x_n) \rangle \text{ ENTÃO } \langle y_{i(t)} = C_j(x(t)) \rangle$$

A i -ésima regra (implicação) é representada por Rs_i , tal que $i = 1, 2, \dots, N_r$, sendo N_r o número máximo de regras (implicações) difusas; $y_i(t)$, a saída da i -ésima regra (implicação); $x_1(t), \dots, x_n(t)$, variáveis de estado; M_{ip} , $p = 1, 2, \dots, n$, a p -ésima

função de pertinência da i -ésima regra que particiona o universo de discurso de entrada; e $C_i(x(t))$, função de pertinência da i -ésima regra que particiona o universo de discurso de saída. O grau de ativação da i -ésima regra é $w_i(x(t)) \geq 0$, sendo definido pelo operador de conjunção. O sistema difuso Mamdani emprega a operação de mínimo, $\omega_i(x(t)) = \min_{p=1}^n [M_{ip}(x(t))]$ (ZADEH, 1965, MAMDANI, 1975).

3.8.2. Variáveis Linguísticas e Termos Linguísticos

O uso de conjuntos difusos fornece uma maneira de manipular informações vagas e imprecisas e, como tal, pode estar associado a variáveis linguísticas. Assim, uma variável linguística é uma variável difusa ao se considerar a faixa dos possíveis valores que pode assumir associada a um universo de discurso.

Uma variável linguística pode ser entendida como uma variável que assume um valor que é um número difuso, tanto quanto uma variável que pode ser atribuída um termo linguístico. Assim, cada conjunto difuso distribuído sobre a variável linguística representa um valor linguístico ou termo linguístico.

Definição de variável linguística: é aquela cujos valores possíveis são conjuntos difusos. Formalmente, ela pode ser definida como uma quintupla $(x, T(x), U, G, M)$, sendo x o nome de uma variável, U é o universo de discurso de x , $T(X)$ é um conjunto de conjuntos difusos em x chamados de termos linguísticos, G é a regra semântica sintática para geração dos nomes dos valores de x , e M é a regra semântica para se associar com cada valor seu significado (Yen e Langari; 1998; Negnevitsky; 2002).

Um exemplo de variável linguística é a temperatura. Seu conjunto de termos, T (temperatura), assumem os termos linguísticos {baixa, média, alta} que são caracterizados por conjuntos difusos no universo de discurso, U . O grau com que um valor x em U satisfaz o termo linguístico A é a pertinência de x em A dada por $\mu_A(x)$.

4. MATERIAIS E MÉTODOS

4.1. Dados

4.1.1. População

A população alvo são pacientes que realizam o controle glicêmico através de exames de laboratório. São considerados elegíveis todos os pacientes que preenchem os critérios de inclusão e que não apresentem nenhum dos critérios de exclusão especificados, sendo esta população oriunda das unidades do Laboratório Santa Rita de Cássia, localizadas no Município de Catanduva - SP.

4.1.2. Amostra

A amostragem será não probabilística consecutiva, com avaliação dos resultados de todas os pacientes como exames de HbA1c e glicemia em Jejum em tempo especificado para a coleta dos dados.

Foram realizados cortes por faixa etária e sexo para verificação da aderência do sistema em estudo.

4.1.3. Critérios de Inclusão e Exclusão

São critérios de inclusão: a) Todos os pacientes que realizaram os exames de Glicemia em Jejum e HbA1c no mesmo dia;

b) Pacientes com exames realizados no período de janeiro de 2020 a fevereiro de 2021;

c) Indivíduos de ambos os sexos;

São critérios de exclusão: a) Pacientes que realizaram apenas Glicemia em Jejum; b) Pacientes que realizaram apenas HbA1c; c) indivíduos acamados, ou com deficiência física que afete membros ou amputação dos mesmos, decorrentes a causas externas e não estejam ligadas a Diabetes tipo 2.

4.2. Delineamento

Trata-se de um estudo observacional, sem intervenção, não randomizado, no período de análise de um estudo transversal, baseado em aprimoramento de novas formas de avaliação sistêmica.

4.3. Ética

A pesquisa tem aprovação pelo Comitê de Ética sob o número 5.068.859 e assegura a preservação da identidade das pessoas participantes e segue em conformidade com declarações de política internacionalmente aceitas, em particular, com a Declaração de Helsinki do Código de Ética da Associação Médica Mundial (WMA), e a Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde, Brasil. (Anexo A)

4.3.1. Dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi dispensado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos uma vez que o estudo intitulado Avaliação do Controle Glicêmico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2 não fará abordagem a pacientes ou coletará qualquer material (ANEXO B).

4.4. Coleta de Dados e Instrumento

Os dados foram coletados da Base de Dados fornecida pelo laboratório parceiro e firmado acordo de colaboração com a pesquisa através de MEMORANDO DE ENTENDIMENTOS QUE ENTRE SI CELEBRAM O CENTRO DE INOVAÇÃO, TECNOLOGIA E EDUCAÇÃO - CITÉ E O LABORATÓRIO SANTA RITA DE CÁSSIA, PARA FINS DE COLABORAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA, 01/2021 (ANEXO C).

O Laboratório Santa Rita de Cassia possui cinco unidades de coleta de exames, sendo quatro na cidade de Catanduva, SP e uma em Novo Horizonte, SP. Atende

pacientes particulares e dos principais convênios da região. Além da coleta nas suas unidades, realiza coleta domiciliar.

Foram coletados dados de prontuários referentes a resultados de exames de Glicemia em Jejum (GJ) e Hemoglobina Glicada (HbA1c). Os dados foram coletados no período de dezembro/2019 a fevereiro/2021.

De posse dos dados foi possível a validação do Sistema Difuso com alimentação da interface do Sistema obtido. Para avaliação da eficiência do sistema obtido e discussão dos resultados, foram colocados os dados colhidos nas classificações já existentes na literatura e comparadas com resultados do sistema obtido.

4.5. Software

O sistema para avaliação do controle glicêmico baseada na glicemia em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para análise de risco e gravidade de Diabetes tipo 2 foi desenvolvido com o software MATLAB licenciado na versão *student*.

No *Matlab* está disponível o *Fuzzy Logical Toolbox*, onde se têm arquivos e funções destinados ao uso da teoria de conjuntos difusos (*Fuzzy sets*), os quais são utilizados para o desenvolvimento da pesquisa.

O sistema foi desenvolvido também em PHP e disponibilizado para uso, necessitando de autorização do autor e orientador. São duas as maneiras de acesso via sitio web ou API JSON.

4.6. Protocolo

O protocolo da pesquisa consiste das seguintes etapas:

As etapas metodológicas para a realização deste projeto foram organizadas da seguinte forma:

- a) Revisar bibliograficamente os tipos de marcadores do Diabetes tipo 2;
- b) Listar e analisar os métodos de avaliação das condições clínicas dos pacientes com Diabetes tipo 2;
- c) Aprofundar a revisão das principais técnicas de análise, classificações atuais e Lógica *Fuzzy*: utilizadas referências diversas, com base em pesquisas com

descritores relacionados, sendo realizadas nas principais plataformas, como SCIELO, BIREME, SCOPUS, além de Periódicos Nacionais, Internacionais e Órgãos Específicos como OPAS (Organização Panamericana de Saúde), OMS (Organização Mundial de Saúde), Sociedade Brasileira de Endocrinologia, Ministério da Saúde Brasileiro e demais entidades ligadas ao tratamento de pacientes com diabetes;

- d) Coleta de dados e análise dos dados;
- e) Estudo do modelo desenvolvido e comparativo com os existentes.

O sistema é desenvolvido com a utilização da Lógica *Fuzzy*, com variáveis linguísticas de entrada, com seus respectivos termos linguísticos e uma variável linguística de saída denominada risco e gravidade do diabetes. Estas relacionam-se por meio de regras baseadas no método de inferência que utiliza regras do tipo SE-ENTÃO.

Para validar e testar o Sistema Difuso são coletados dados dos exames de Glicemia em Jejum e HbA1c. Com estes dados é feita uma comparação dos resultados com as classificações atuais do ADA e SBD para o DM2 e o resultado do sistema *Fuzzy*.

4.7. Análise de Dados

4.7.1. Análise Estatística Descritiva

Os dados foram classificados em tabelas e segmentados por faixa etária e sexo e classificados de acordo com os modelos atuais obtidos na literatura para pacientes com Diabetes tipo 2.

Foram aplicados os métodos da estatística descritiva no sentido de caracterizar os aspectos de distribuição de frequência, dados discretos e médias, desvios-padrão, variâncias e demais estatísticas pertinentes.

O estudo da correlação entre as variáveis de entrada será realizado com o uso do MATLAB, e demonstrado analítica e graficamente.

4.8. Kappa

O indicador Kappa é uma medida de concordância entre dois métodos ou dois instrumentos que classificam uma sequência de unidades observacionais conforme as classes de uma variável qualitativa. E é realizado no momento da calibração dos dados e utiliza-se 20% dos dados.

Para encontrar o Kappa, é preciso que os dois métodos classifiquem as unidades amostrais segundo os mesmos critérios.

$$K = \frac{K_1 - K_2}{1 - K_2} \quad (3)$$

usado para análise concordante entre métodos.

Os métodos classificam as unidades da amostra, de acordo com os mesmos termos linguísticos Normal (Glicemia Normal), Pré-diabetes (Glicemia alterada), Diabetes (Hiperglicemia).

O termo $K_1 = \sum_{i=1}^r \frac{n_{ii}}{n}$ é o coeficiente de concordância, que representa a proporção (ou probabilidade) de pares de observação que são concordantes. O coeficiente de Kappa diz respeito aos pares diagonais, $n_{ii} \forall i = 1, 2, \dots, n$ elementos de comparação e $K_2 = \sum_{i=1}^r \frac{n_{i+} n_{+i}}{n^2}$ é o coeficiente de concordância esperado. Corresponde à porcentagem hipotética esperada (ou probabilidade) de observações concordantes, sob um conjunto de restrições, como a independência total das classificações dos observadores. O componente r refere-se às categorias de avaliação, n_{ij} representa o número de elementos da amostra avaliados pela primeira análise na categoria i e pela segunda análise na categoria j , isto é, $n_i +$ que representa o número de elementos da amostra avaliados pela primeira análise na categoria i . O denominador funciona como uma "padronização", de modo que o coeficiente Kappa varia com o intervalo $(K_2 / (1 - K_2)) K \leq + 1$, atingindo o valor máximo unitário referente à concordância total enquanto o valor $(K_2 / (1 - K_2))$ refere-se ao grau de não concordância.

O índice Kappa é o método adotado por este estudo para a validação do sistema de avaliação do controle glicêmico baseada na glicemia em jejum e hemoglobina glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para análise de risco e gravidade de Diabetes tipo 2. A validação foi realizada por meio do método Kappa,

para tal foram colhidas as classificações do GJ e a HbA1c, e o sistema fuzzy para obter o coeficiente e classificação Kappa.

Índice Kappa	Classe de Concordância
Menor que zero	Pobre
0 a 0,2	Desprezível
0,21 a 0,4	Suave
0,41 a 0,6	Moderada
0,61 a 0,8	Substancial, grande
0,81 a 1,0	Quase perfeita

4.9. Curva ROC e AUC

A Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a Área sob a Curva - Área AUC (*Area Under Curve*) estão entre as métricas mais utilizadas para a avaliação dos modelos de Inteligência Artificial e Aprendizado de Máquina (*Machine Learning*). Onde AUC é a integral da Curva ROC.

A curva ROC mostra se o modelo criado pode distinguir entre duas coisas (já que é utilizado para classificação). Essas duas coisas podem ser 0 ou 1, ou positivo (0) e negativo (1). Os melhores modelos conseguem distinguir com precisão o binômio.

Há dois parâmetros na Curva ROC: 1) a Taxa de Verdadeiro Positivo (TVP), é conhecida como sensibilidade, e é dada por *Verdadeiros Positivos (VP) / [Verdadeiros Positivos (VP) + Falsos Negativos (FN)]*; 2) a Taxa de Falso Positivo (TFP), conhecida como especificidade, e é dada por *Falsos Positivos (FP) / [Falsos Positivos (FP) + Verdadeiros Negativos (VN)]*.

Na área da saúde a sensibilidade corresponde ao percentual de resultados positivos dentre as pessoas que tem uma determinada doença ou condição clínica. Neste estudo, o Diabetes.

Já a especificidade é a capacidade do mesmo teste ser negativo nos indivíduos que não apresentam a doença que está sendo analisada, ou seja, não ter o Diabetes.

Uma curva ROC traça a relação entre as Taxas de Verdadeiro Positivo e Falso

Positivo em diferentes níveis de classificação.

Assim, na tentativa de simplificar a análise da ROC, a AUC (“*area under the ROC curve*”) nada mais é que uma maneira de resumir a curva ROC em um único valor, agregando todos os limiares da ROC, calculando a “área sob a curva”.

Desta maneira, podemos comparar os métodos tradicionais da HbA1c e Glicemia em Jejum com o Sistema *Fuzzy*. Uma vez que para comparar dois modelos diferentes é muitas vezes mais conveniente ter uma única métrica em vez de várias. Como o apoio da matriz de confusão, são calculadas duas métricas e combinadas em uma única posteriormente.

		Sistema de Inteligência Artificial	
		Classe 0	Classe 1
Classificação Atual/Padrão Ouro	Classe 0	Número de Verdadeiros Positivos (VP)	Número de Falsos Negativos (FN)
	Classe 1	Número de Falsos Positivos (FP)	Número de Verdadeiros Negativos (VN)

Para combinar o TVP e o TFP em uma única métrica, primeiro calculamos as duas métricas anteriores com muitos limiares diferentes (por exemplo 0,00; 0,01; 0,02; ... ;1,00) para a regressão logística, depois o gráfico é plotado, com os valores da TFP sobre a abscissa e os valores TVP na ordenada.

A curva resultante é chamada curva ROC, e a métrica que consideramos é o AUC desta curva, chamada de AUROC.

Com uma linha tracejada na diagonal apresentamos a curva ROC de um preditor aleatório: tem um AUROC de 0,5. O preditor aleatório é comumente usado como uma linha de base para ver se o modelo é útil.

4.10. Sistema Especialista e Sistema Fuzzy para Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum E Hemoglobina Glicada (HbA1c) para análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

4.10.1. Sistema Especialista

Os Sistemas Especialistas são mecanismos para representar o conhecimento e o raciocínio humano no apoio ao processo de tomada de decisão, classificação e diagnóstico (SAIBENE, 2021).

Caracterizada como um conjunto de regras SE-ENTÃO, tal técnica de inteligência artificial é amplamente utilizada na saúde e medicina (ZARIKA, 2018), em geral, e no diagnóstico de diabetes, em especial (MEZA-PLACIOS, 2017).

A variação da GJ é uma medida que avalia a amplitude das oscilações de glicose que ocorrem em um determinado período. Pacientes com o mesmo nível médio de glicose podem ter perfis distintos. Um pode ser relativamente estável e consistente, o outro pode ter alterações frequentes na amplitude da glicose, embora tenham a mesma média (SIEGELAAR, 2010). A classificação do Diabetes de acordo com a Glicemia de Plasma de Jejum é mostrada na Tabela 3. Nesse sentido, a ADA e a SBD entendem que a Hemoglobina Glicada e Glicemia em Jejum podem ser utilizadas rotineiramente no diagnóstico e controle do diabetes.

As variáveis compõem o produto cartesiano tridimensional $Y_{GJ} \times X_{HbA1c}$ do Sistema Especialista de Avaliação e Monitoramento Glicêmico de Análise de Risco e Gravidade do Diabetes com base na Glicemia em Jejum e a HbA1c e $Z_{Nível-Glicêmico}$ é a saída do sistema especializado. O universo de saída, $Y_{Nível-Glicêmico}$, é mapeado de acordo com o mecanismo de inferência da Lógica Aristotélica.

O modelo proposto para o sistema de especialista para análise de Diabetes tipo 2 proposto, representando a razão humana, é desenhado pelas regras de produção do SE-ENTÃO:

$$\begin{aligned} R_j : & \text{Se } \langle x_1 \text{ é } M_{j1}(x_1) \rangle \text{ E } \dots & (4) \\ & \text{E } \langle x_n \text{ é } M_{jn}(x_n) \rangle \text{ ENTÃO } \langle y \text{ é } N \rangle , \end{aligned}$$

Quando a parte antecedente, SE $\langle \text{proposição} \rangle$, define a premissa enquanto a parte consequente, ENTÃO $\langle \text{proposição} \rangle$, refere-se à conclusão.

Os elementos x_i e y referem-se, respectivamente, à variável de análise entrada e à saída inferida, $x_i \in X_i$ e $y \in Y$, enquanto $M_i \subset X_i$ e $N \subset Y$ são classes de intervalo.

4.10.2. Sistema Fuzzy

O Sistema *Fuzzy* corresponde a um mapeamento estático não-linear dos conjuntos difusos, onde as variáveis X_1 e X_2 compõem os universos de discursos de entrada – representados em um espaço cartesiano bidimensional de entrada, $X_1 \times X_2$ – e o universo de discurso de saída, Y .

O sistema utilizado neste trabalho é um Sistema de Suporte Difuso do tipo Mamdani (MAMDANI, 1975), capaz de representar a experiência e o raciocínio aproximado humano e lidar com informações imperfeitas, isto é, impreciso, incerto e vago (ZADEH, 1992).

A teoria de conjuntos difusos, por sua vez, não possuem limites *crisp*, como no sistema especialista, de forma que há uma transição gradual de um estado de pertinência para não-pertinência de um elemento em um conjunto, ou não (ZADEH, 1965).

A modelagem do Sistema *Fuzzy* é dada pela interface de Fuzzificação, base de conhecimento, conjunto de regras (SE-ENTÃO) e interface de defuzzificação.

Foram utilizadas as mesmas variáveis do sistema anterior e as suas classes *Fuzzy* definidas através do Método de Partição de Ruspini.

As funções de pertinências utilizadas no sistema *Fuzzy* são do tipo trapezoidal dada pela expressão:

Partições de Ruspini

$$\mu_A(x) = \begin{cases} 0 & \text{se } x \leq x_1 \\ \frac{x-x_1}{x_2-x_1} & \text{se } x_1 < x \leq x_2 \\ 1 & \text{se } x_2 \leq x \leq x_3 \\ \frac{x_4-x}{x_4-x_3} & \text{se } x_3 < x \leq x_4 \\ 0 & \text{se } x > x_4 \end{cases} \quad (5)$$

caracterizadas por um conjunto de valores $X = \{x_1, x_2, x_3, x_4\}$. Os elementos do conjunto X determinam o intervalo na função de pertinência que assume valores no intervalo $[0, 1]$. Estas funções são expressas por gráficos aqui aplicadas, o trapezoidal.

Foi utilizado o conjunto de regra do tipo SE-ENTÃO e estabelecido como base na literatura avaliada para calibragem do Sistema *Fuzzy*.

O algoritmo de controle do Sistema *Fuzzy* é composto pelos conceitos de implicação difusa e pela regra composicional de inferência. As regras fornecem operadores lógicos que manipulam os termos linguísticos de maneira a emular o raciocínio humano.

5. RESULTADOS

Os resultados são apresentados conforme as etapas do protocolo da pesquisa descrito no item 4.6.

5.1. Pesquisa na literatura

5.1.1. Avaliação do Controle Glicêmico com uso da Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada

A princípio foram avaliadas as bases DecS e MeSH e identificados os descritores disponíveis relacionados aos temas trabalhados. Estes descritores foram apresentados na Tabela 6.

Tabela 6 - Descritores

Base	Descritores
DecS	Diabetes Diabetes Mellitus Tipo 2/ Diabetes Tipo 2 Hemoglobina A Glicada/ HbA1c Controle Glicêmico Sistemas Especialistas Lógica <i>Fuzzy</i> Grau de risco Gravidade do Paciente
MeSH	<i>Diabetes Mellitus</i> <i>Diabetes Mellitus, Type 2</i> <i>Hemoglobin A, Glycated</i> <i>HbA1c</i> <i>Glycemic Control</i> <i>Fuzzy Logic</i> <i>Expert Systems</i> <i>Patient Acuity</i>

Foram previamente identificados os artigos potencialmente relevantes relacionados aos descritores selecionados e publicados nos últimos 5 anos e nas principais fontes (Pubmed = 1.586, Springer = 403, Scopus = 1.232, Science Direct = 700, Web of Science = 2.306, Lilacs = 733, Scielo = 11), conforme estratégia apresentada na Tabela 7.

Tabela 7 - Estratégia de busca usada em revisão sistemática

Base de dados	Estratégia de Busca	Filtros	Resultado
Pubmed	<i>(((((Diabetes Mellitus) OR (Diabetes Mellitus, Type 2)) AND (Hemoglobin A, Glycated)) OR (HbA1c)) OR (Glycemic Control)) AND (Expert Systems)) OR (Fuzzy Logic)</i>	5 anos	1.586
Springer	<i>Diabetes Mellitus" AND "Diabetes Mellitus, Type 2" AND "Hemoglobin A, Glycated" OR "HbA1c" AND "Glycemic Control" AND "Expert Systems" OR "Fuzzy Logic" OR "Patient Acuity</i>	English Medicine & Public Health Article 5 anos	403
Scopus	<i>"Diabetes Mellitus" AND "Diabetes Mellitus Type 2" AND "Glycated Hemoglobin A" OR "HbA1c" AND "Glycemic Control" OR "Expert Systems" OR "Patient Acuity"</i>	Artigos 5 anos Inglês e espanhol	1.232
Science Direct	<i>"Diabetes Mellitus" AND "Diabetes Mellitus Type 2" AND "Glycated Hemoglobin A" OR "HbA1c" AND "Glycemic Control" AND "Expert Systems" OR "Patient Acuity"</i>	Artigos 5 anos	700
Web of Science	<i>Diabetes Mellitus AND Diabetes Mellitus Type 2 AND Glycated Hemoglobin A OR HbA1c AND Glycemic Control AND Expert Systems AND Fuzzy Logic</i>	Artigos 5 anos	2.306
Lilacs	<i>(diabetes) AND (Diabetes Mellitus Tipo 2) OR (Diabetes Tipo 2) AND (Hemoglobina A Glicada) OR (Hb A1c) OR (Sistemas Especialistas) OR (Lógica Fuzzy)</i>	5 anos Texto completo Assunto principal: Diabetes Mellitus Tipo 2 Diabetes Mellitus Fatores de Risco Hemoglobina A Glicada Neuropatias Diabéticas	733
Scielo	<i>(diabetes) AND (Diabetes Mellitus Tipo 2) OR (Diabetes Tipo 2) AND (Hemoglobina A Glicada) OR (HbA1c)</i>	5 anos Ciências da Saúde	11

Após seleção prévia dos artigos foram aplicados os critérios de inclusão e exclusão listados nas Tabelas 8 e 9, obtendo como resultado 4.629 artigos para a leitura dos resumos.

O fluxo de triagem dos artigos (inclusão e exclusão) foi representado no Prisma - *Flow Diagram F* (Figura 3).

Tabela 8 - Critérios de Inclusão

Critério	Quantidade de artigos
HbA1c	1.357
glycemic control	889
Fasting	745
randomized	661
trial	635
compared with	575
complications	552
cardiovascular	454
Diagnosis	381
A1c	304
Fasting Plasma	285
controlled trial	226
placebo	225
hypoglycemia	216
randomly	165
FPG	160
double blind	146
randomized controlled trial	144
placebo controlled	130
Dietary	129
Fasting glucose	120
randomised	97
assigned to	76

Continuous Glucose Monitoring	67
randomly assigned	64
Prediction	63
pharmacological	59
parallel group	52
technology	52
controlled study	42
Algorithm	40
randomised controlled trial	37
control groups	34
crossover	24
randomly allocated	18
diabetes tipo 2	15
RCT	14
double blinded	13
fuzzy	13

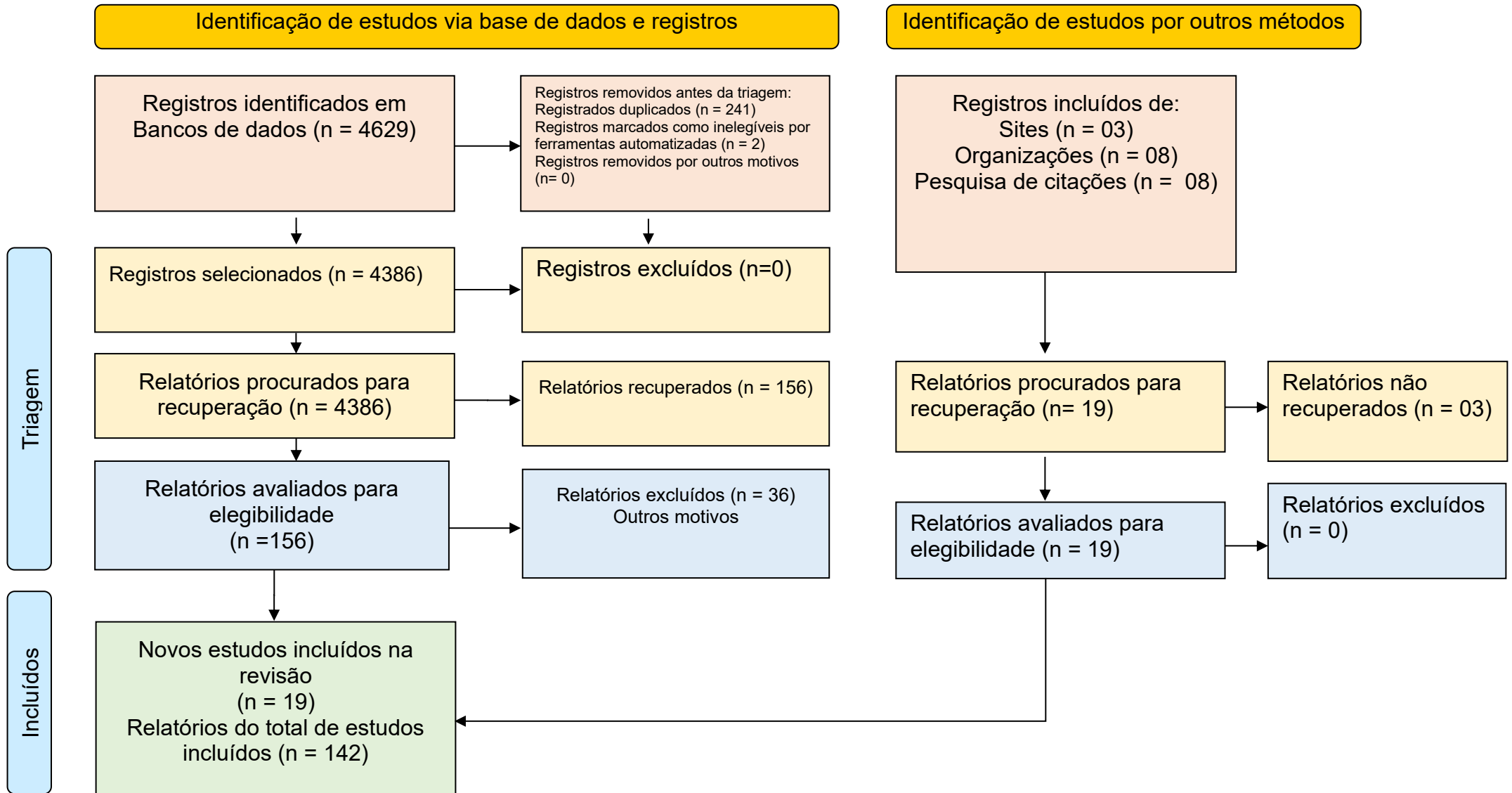
Tabela 9 - Exclusão de Inclusão

Critério	Quantidade de artigos
treatment	1.125
insulin	1.087
cross-sectional	613
cardiovascular	454
prevalence	447
cohort	440
education	321
observational	300
obesity	281
type 1 diabetes	270
survey	233
Emergency	225
renal	217

regression analysis	209
trials	208
diet	208
gender	190
inhibitor	169
Social	167
children	163
Quality of Life	159
Hospitals	151
Surgical	149
postprandial	144
monotherapy	135
Exercise	130
retinopathy	127
self care	125
longitudinal	116
intensive care	113
cardiac	108
retrospective cohort	103
meta-analysis	101
retrospective study	92
depression	92
Vitamin	86
cells	83
therapies	79
foot	77
case control	73
periodontal	73
healthy controls	72
regression analyses	65
nutritional	63
psychological	62

sleep	62
retrospectively	61
bypass	61
randomized controlled trials	56
systematic review	56
rats	53
bariatric surgery	52
cancer	51
depressive	48
gestational	44
COVID	43
mice	37
culture	36
this review	32
metformina	30
Transport	28
reviews	28
in vitro	26
Transplantation	25
transplant	24
healthy control	23
single arm	23
animal	23
literature review	22
case report	21
sensitivity and specificity	20
animals	18
rat	17
age-matched	11

Figura 3 - Prisma – Flow Diagram F



5.2. Estatística Descritiva

A amostra analisada é formada por 4.485 pessoas, e um total de 5.507 amostras pareadas de HbA1c e GJ. Destes, 1.674 homens e 2.811 mulheres, de todas faixas etárias.

Tabela 10 - Estatística Descritiva 1

Estatística	GJ (mg/dL)	HbA1c(%)	Idade
Mínimo (mín)	35	3,5	1
Máximo (máx)	603	15,9	98
Alcance (A)	568	12,4	97
Faixa (R)	568	12,4	97
Número de intervalos (K)	15	10	10
Intervalo de classe (I)	39	1,3	10
Largura de classe (W)	39	1,3	10
Ponto Central (x_i)	97	5,5	53

A faixa de idade da população foi de 1 a 98 anos e dados foram segmentados em 10 intervalos de idade, de 10 em 10 anos. A amostra possui um valor médio para idade de aproximadamente 52 anos, e um desvio padrão de 18 anos, isto é, (51,92, 18,08). A faixa de GJ foi de 35 a 603 mg/dL, já a da HbA1c de 3,5 a 15,9% (Tabela 10).

Tabela 11- Distribuição por idade da amostra

Idade (anos)			F_i	H_i	F_k	h_i
0	└	10	77	77	1,40%	1,40%
10	└	20	168	245	3,05%	4,45%
20	└	30	353	598	6,41%	10,86%
30	└	40	851	1.449	15,45%	26,31%
40	└	50	921	2.370	16,72%	43,04%
50	└	60	1.122	3.492	20,37%	63,41%
60	└	70	1.063	4.555	19,30%	82,71%
70	└	80	636	5.191	11,55%	94,26%
80	└	90	280	5.471	5,08%	99,35%
90	└	100	36	5.507	0,65%	100,00%

A faixa etária com o menor número de pessoas na amostra foi a faixa de 0 a 10 anos, com 1,40% de amostras, já a faixa com o maior número foi a faixa de 50 a 60 anos com 20,37% das amostras, seguida pela faixa de 60 a 70 anos, com 19,30%. Do montante total de amostras, 82,71% são de pessoas com até 70 anos (Tabela 11).

Tabela 12- Frequência da Glicemia em Jejum (GJ) (mg/dL) padrão da população

Classe	GJ (mg/dL)		F_i	H_i	F_k	h_i
1	30	└ 69	15	15	0,27%	0,27%
2	69	└ 108	3815	3830	69,28%	69,55%
3	108	└ 147	1084	4914	19,68%	89,23%
4	147	└ 186	316	5230	5,74%	94,97%
5	186	└ 225	116	5346	2,11%	97,08%
6	225	└ 264	81	5427	1,47%	98,55%
7	264	└ 303	36	5463	0,65%	99,20%
8	303	└ 342	23	5486	0,42%	99,62%
9	342	└ 381	7	5493	0,13%	99,75%
10	381	└ 420	9	5502	0,16%	99,91%
11	420	└ 459	3	5505	0,05%	99,96%
12	459	└ 498	0	5505	0,00%	99,96%
13	498	└ 537	1	5506	0,02%	99,98%
14	537	└ 576	0	5506	0,00%	99,98%
15	576	└ 615	1	5507	0,02%	100,00%

O menor valor obtido para a GJ foi de 30 mg/dL e o maior de 603 mg/dL, desta maneira a distribuição por intervalos foi realizada em 15 classes de 39 de largura.

A maior concentração ficou na faixa de 69 a 108 md/dL, com 69,28% das amostras. Seguida pela classe de 108 a 147 mg/dL, com 19,68% das amostras.

As amostras com GJ maior 108 md/dL corresponderam a 30,45% do total analisado (Tabela 12).

Tabela 13- Frequência da Glicemia em Jejum (GJ) (mg/dL) Conforme Padrão de Referência ADA e SBD

Classe	Classificação	GJ (mg/dL)	F_i	H_i	F_k	h_i
1	Normal	0 100	3.154	3.154	57,27%	57,27%
2	Pré-Diabetes	100 126	1.380	4.534	25,06%	82,33%
3	Diabetes	126 9999	973	5507	17,67%	100,00%

De acordo com o padrão de referência para Glicemia em Jejum. 17,67% das amostras foram classificadas como Diabetes (973 amostras), 25,06% como Pré-diabetes (1.380 amostras) e 57,27% como Normal (3.154 amostras) conforme apresentado na Tabela 13.

Tabela 14 - Frequência da Hemoglobina Glicada (HbA1c) (%)

Classe	HbA1c (%)	F_i	H_i	F_k	h_i
1	3 4,3	20	20	0,36%	0,36%
2	4,3 5,6	2.906	2.926	52,77%	53,13%
3	5,6 6,9	1.749	4.675	31,76%	84,89%
4	6,9 8,2	430	5.105	7,81%	92,70%
5	8,2 9,5	192	5.297	3,49%	96,19%
6	9,5 10,8	110	5.407	2,00%	98,18%
7	10,8 12,1	63	5.470	1,14%	99,33%
8	12,1 13,4	24	5.494	0,44%	99,76%
9	13,4 14,7	11	5.505	0,20%	99,96%
10	14,7 16	2	5.507	0,04%	100,00%

A distribuição das amostras de HbA1c foi realizada em 10 classes de 1,3% de largura. A classe com maior número de amostras foi a de 4,3 a 5,6% com 52,77% das amostras, seguida pela classe de 5,6 a 6,9%, com 31,76%. Do montante total de amostras da HbA1c, 7,3% das amostras obtiveram valores maiores ou iguais a 6,9% (Tabela 14).

Tabela 15- Frequência da HbA1c (%) Conforme Padrão de Referência ADA e SBD

Classe	Classificação	GJ (mg/dL)	F _i	H _i	F _k	h _i
1	Normal	0 5,6	3.244	3.244	58,91%	58,91%
2	Pré-Diabetes	5,6 6,5	1.225	4.469	22,24%	81,15%
3	Diabetes	6,5 100	1.038	5.507	18,85%	100,00%

Em análise da frequência de incidência do Diabetes para o padrão ouro (HbA1c), 18,85% das amostras foram classificadas como Diabetes (1.038 amostras), 22,24% como Pré-diabetes (1.225 amostras) e 58,91% como Normal (3.244 amostras) conforme apresentado na Tabela 15.

Tabela 16 - Estatística Descritiva 2

Estatística	GJ (mg/dL)	HbA1c(%)	Idade
média aritmética	109,21	5,93	51,93
média geométrica	104,25	5,8	47,7
média harmônica	100,82	5,71	40,23
Mediana	97	5,5	53
Moda	99	5,2	56
desvio padrão	41,34	1,38	18,08
percentil 25	88	5,2	39
percentil 75	113	6,1	65
quartil 1 (25%)	88	5,2	39
quartil 2 (50%)	97	5,5	53
quartil 3 (75%)	113	6,1	65
número de outliers	545	589	0
Coef. Correlação (r)	0,7965	0,7965	

A média aritmética da distribuição de amostras de GJ esteve em 109,21 mg/dL, a mediana em 97 mg/dL e moda em 99 mg/dL. O primeiro quartil da distribuição, ficou em amostras até 88 mg/dL, o segundo até 97 mg/dL e o terceiro até 113 mg/dL (Tabela 16). Podendo observar que há uma assimetria a esquerda na distribuição (Figura 8). O desvio padrão foi de 41,34 mg/dL.

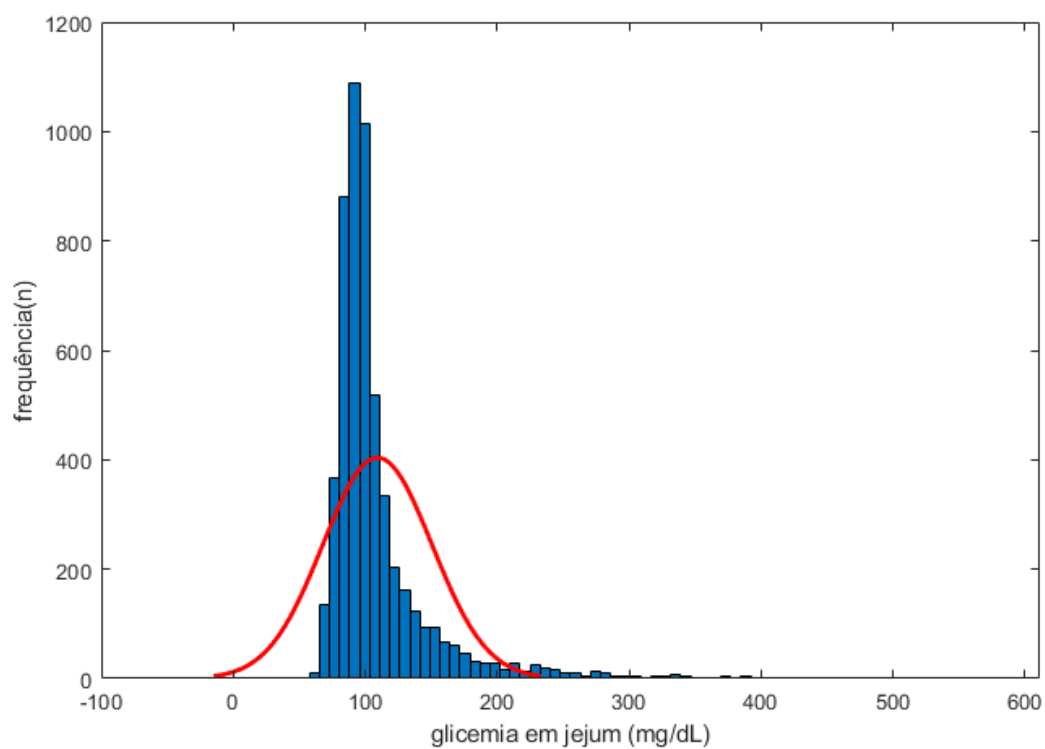


Figura 4 - Distribuição da Glicemia em Jejum (GJ) (mg/dL)

As classes da distribuição da GJ apresentadas na tabela 12 foram demonstradas através do diagrama de Pareto (Figura 8).

As classes 2 (maior e igual 4,3 e menor 5,6 mg/dL) e 3 (maior e igual a 5,6 e menor 6,9) representaram 88,96% das amostras de Glicemia em Jejum.

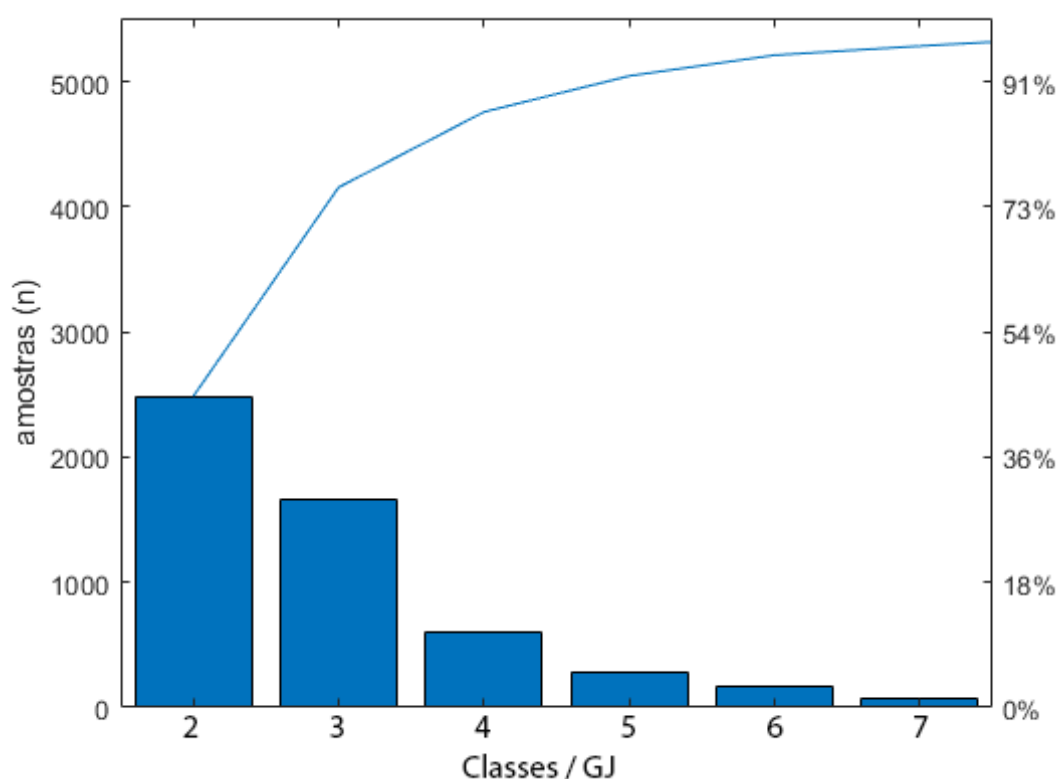


Figura 5 - Pareto / Classificação do Diabetes - Glicemia Jejum (GJ) (mg/dL)

A distribuição de amostras de HbA1c apresentou uma média aritmética de 5,93% mg/dL, a mediana de 5,5% e uma moda em 5,2%. O primeiro quartil da distribuição, ficou em amostras até 5,2% mg/dL, o segundo até 5,5% e o terceiro até 6,1% (Tabela 14). Como na distribuição da GJ a distribuição da HbA1c também apresentou assimetria a esquerda na distribuição (Figura 9). O desvio padrão foi de 1,38%.

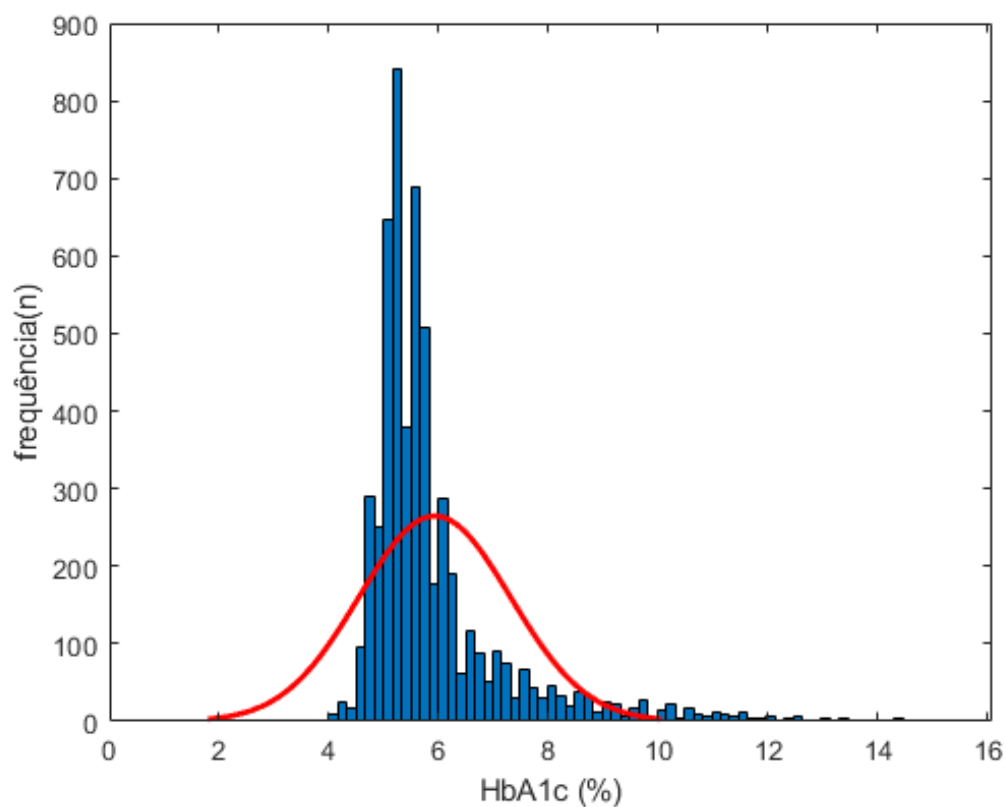


Figura 6 - Distribuição da HbA1c (%)

As classes da distribuição da HbA1c apresentadas na tabela 13 foram demonstradas através do diagrama de Pareto (Figura 11).

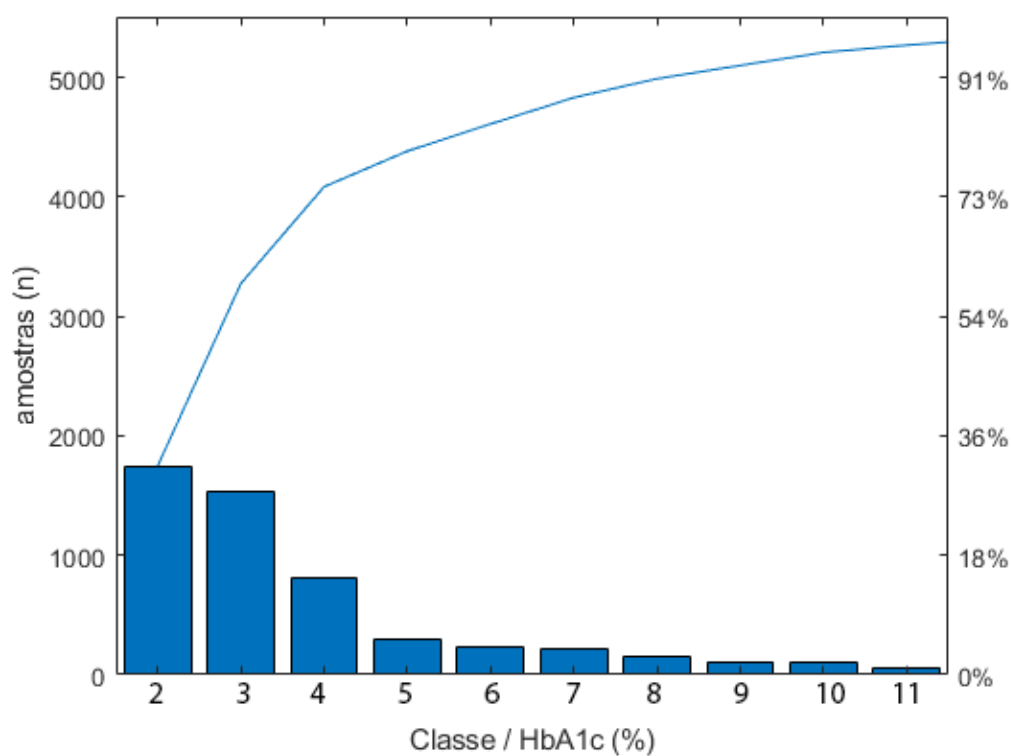


Figura 7 - Pareto / Classificação do Diabetes - HbA1c (%)

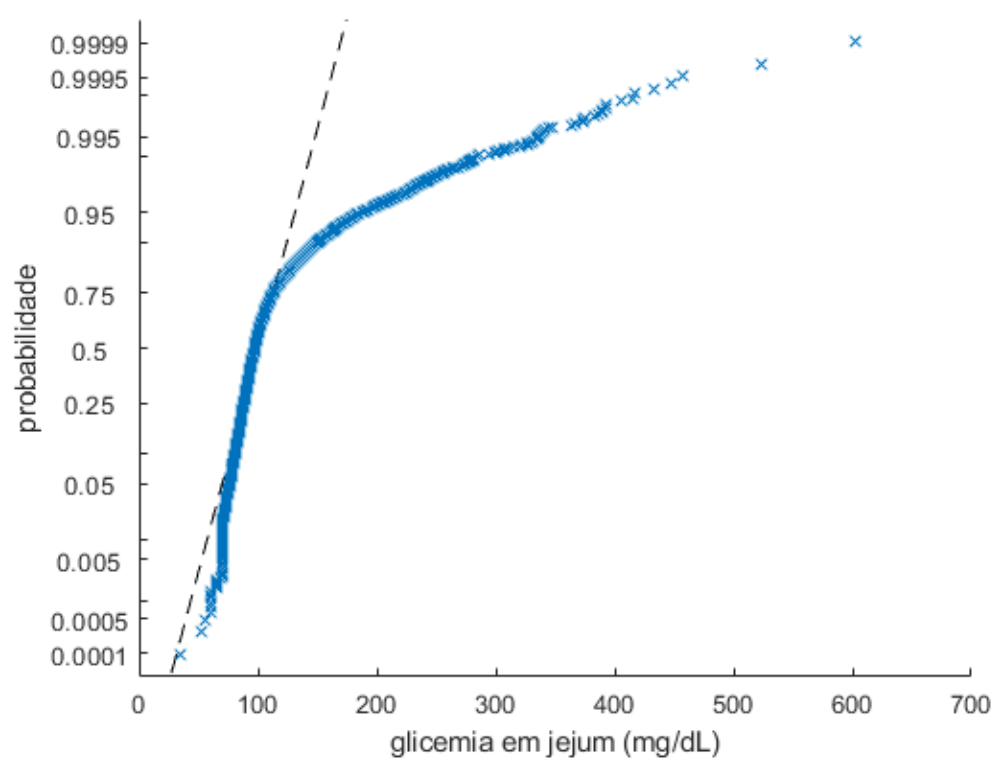


Figura 8 - Probabilidade da Glicemia Jejum (GJ) (mg/dL)

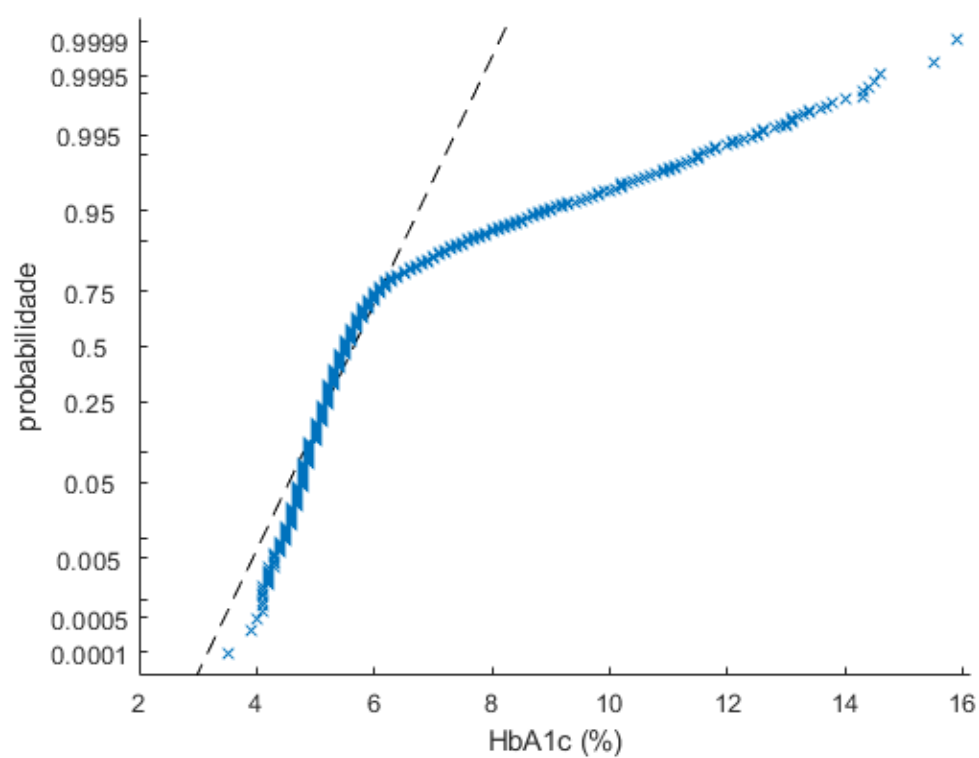


Figura 9 - Probabilidade da HbA1c (%)

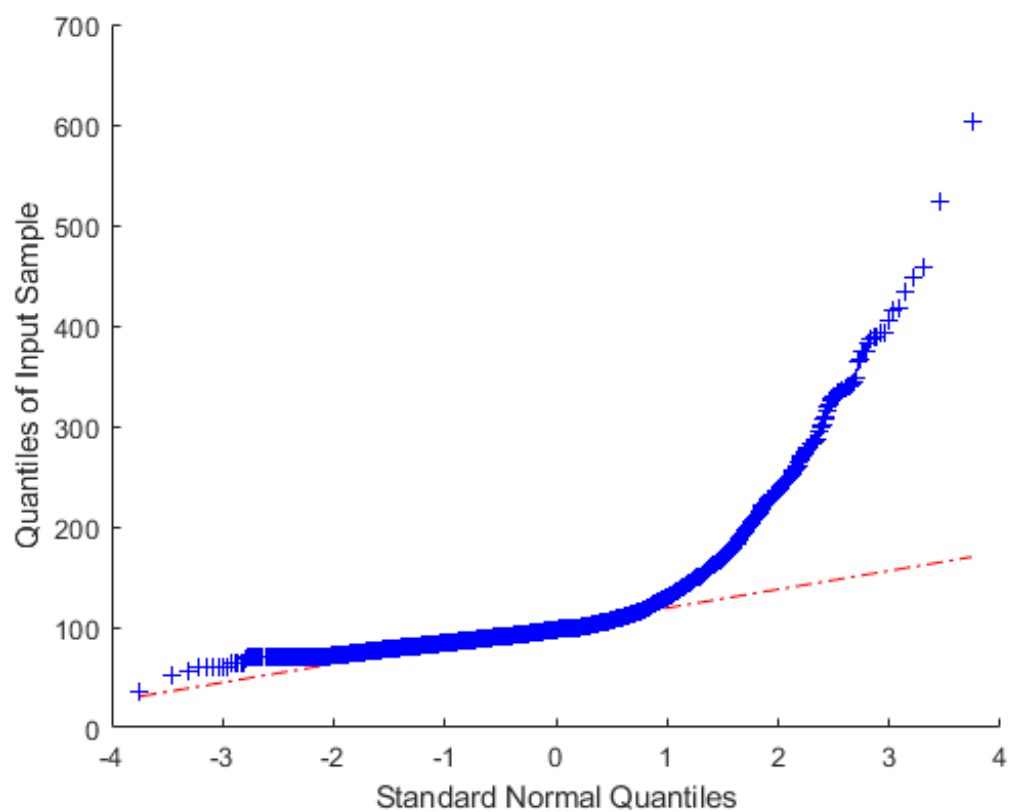


Figura 10- Distribuição Normal em Relação a Distribuição da Glicemia Jejum (GJ) (mg/dL)

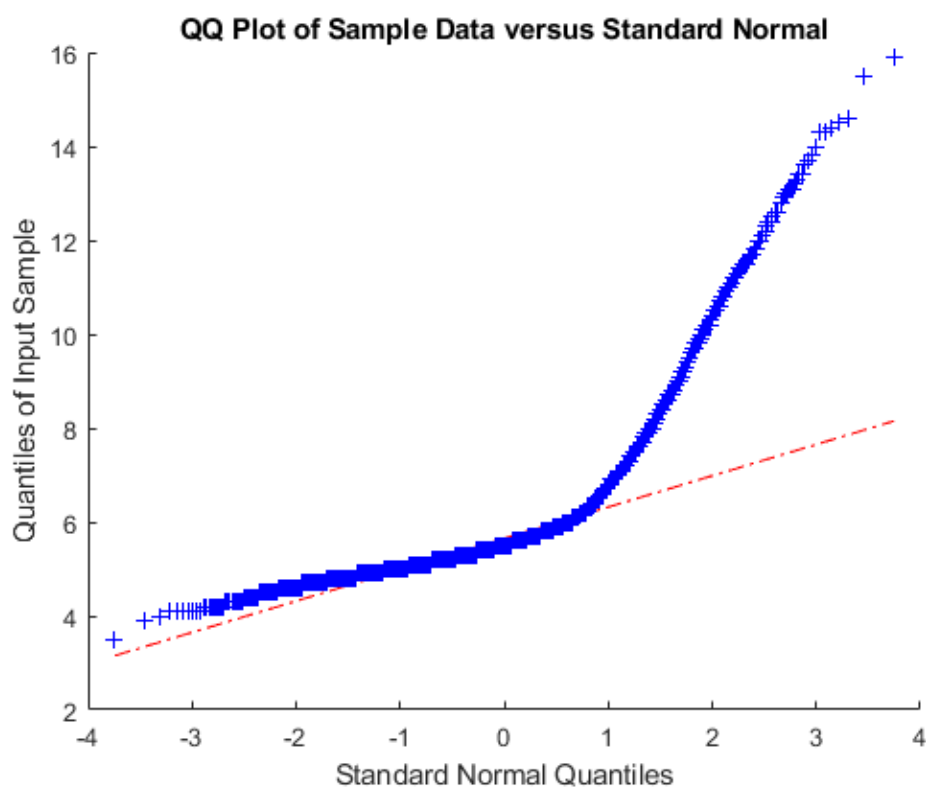


Figura 11 - Distribuição Normal em Relação a Distribuição da HbA1c (%)

Foram classificados como outliers 545 amostras para GJ e 589 para a variável HbA1c.

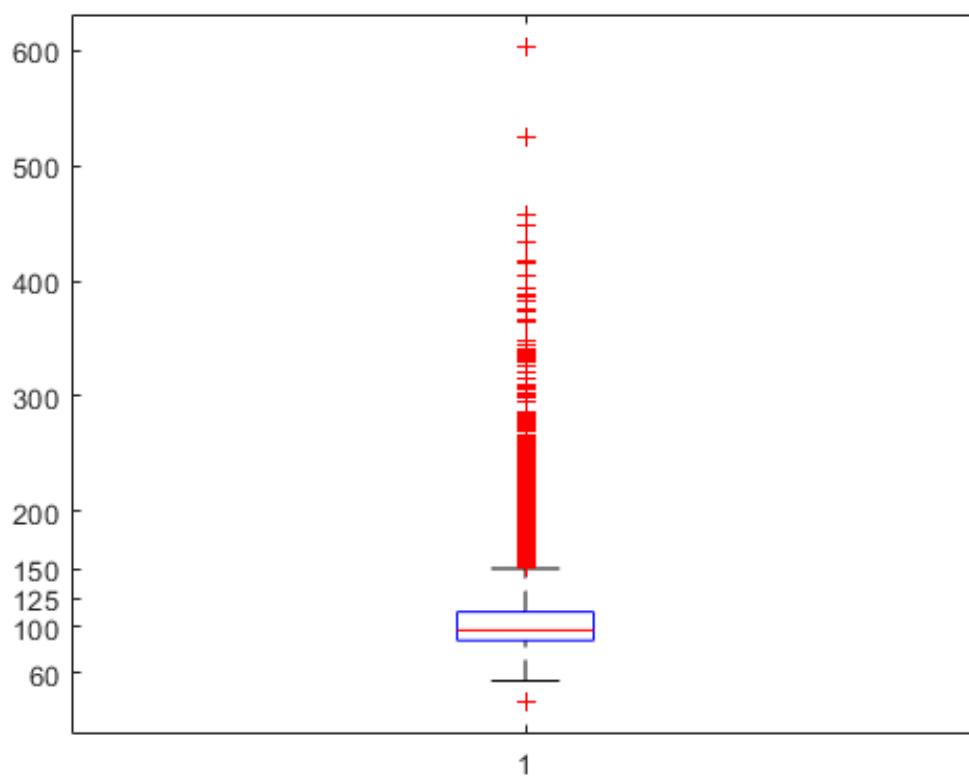


Figura 12 - Box Plot - Glicemia Jejum (GJ) (mg/dL)

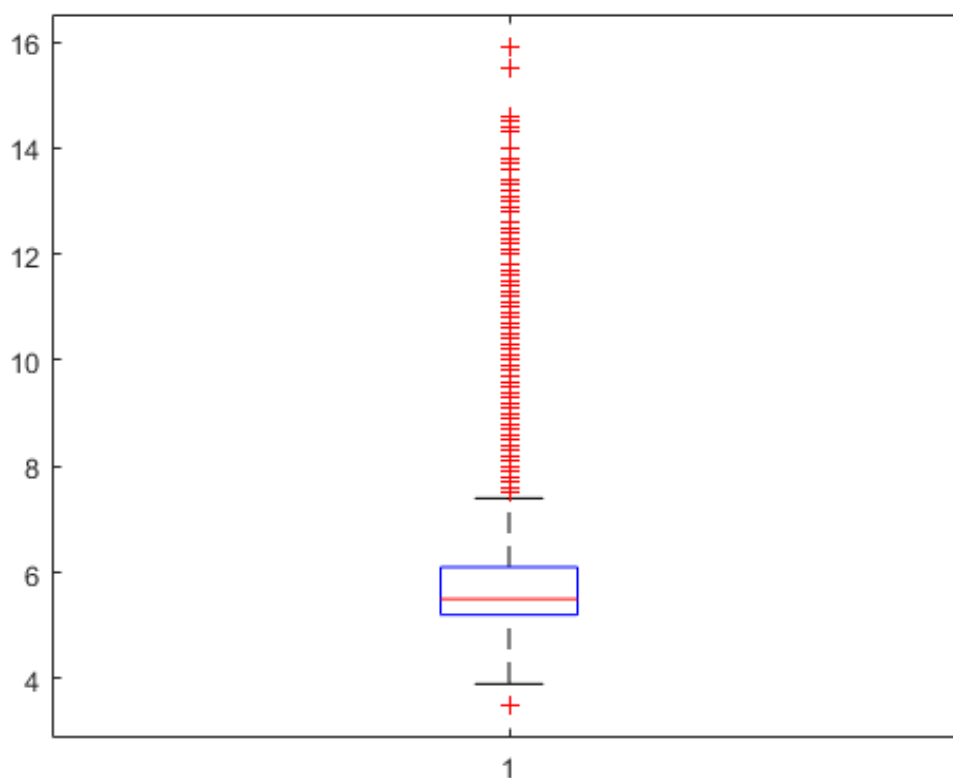


Figura 13 - Box Plot - HbA1c (%)

O coeficiente de correlação de Pearson obtido é $r = 0,7965$, como apresentado na Tabela 16. A equação que expressa a regressão linear é dado por:

Equação da Regressão Linear GJ e HbA1c

$$y_{HbA1c} = 0,0265x_{GJ} + 3,02771 \quad (6)$$

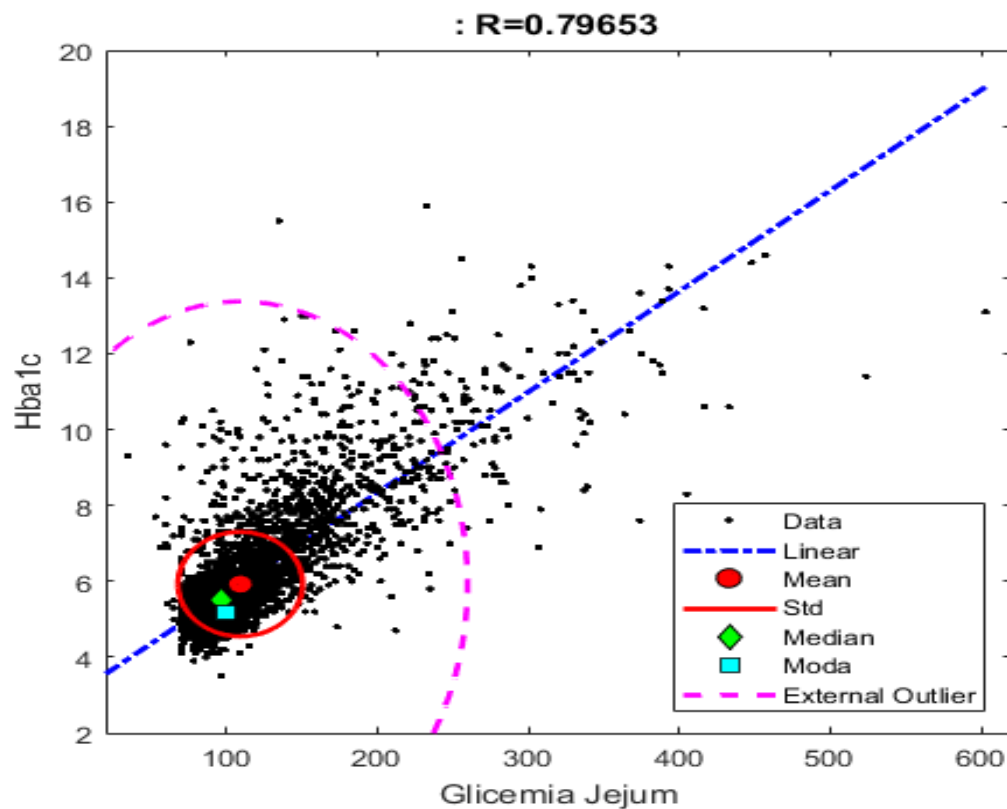


Figura 14 – Regressão Linear Glicemia em Jejum e HbA1c

Tabela 17- Poder, R

Estatística	GJ (mg/dL)	HbA1c(%)	Idade
Amostra (n)	5.507		
Poder	0,9103	1	0,7948
R ²	0,634		
R	0,79653		

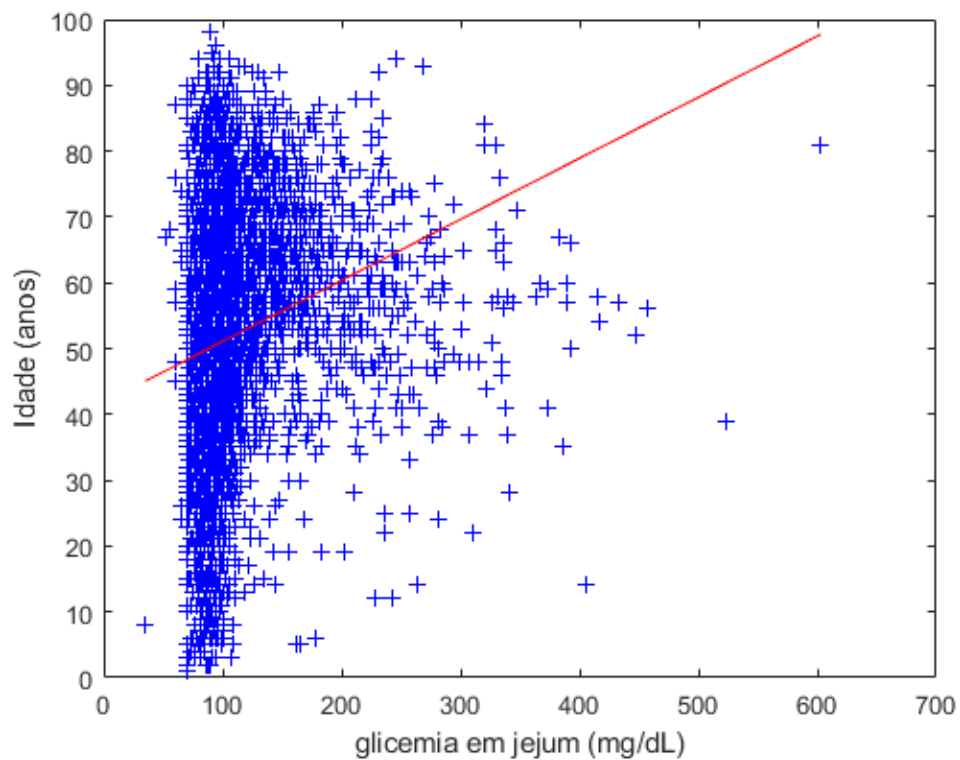


Figura 15 - Gráfico de Dispersão da Relação entre Glicemia em Jejum e Idade

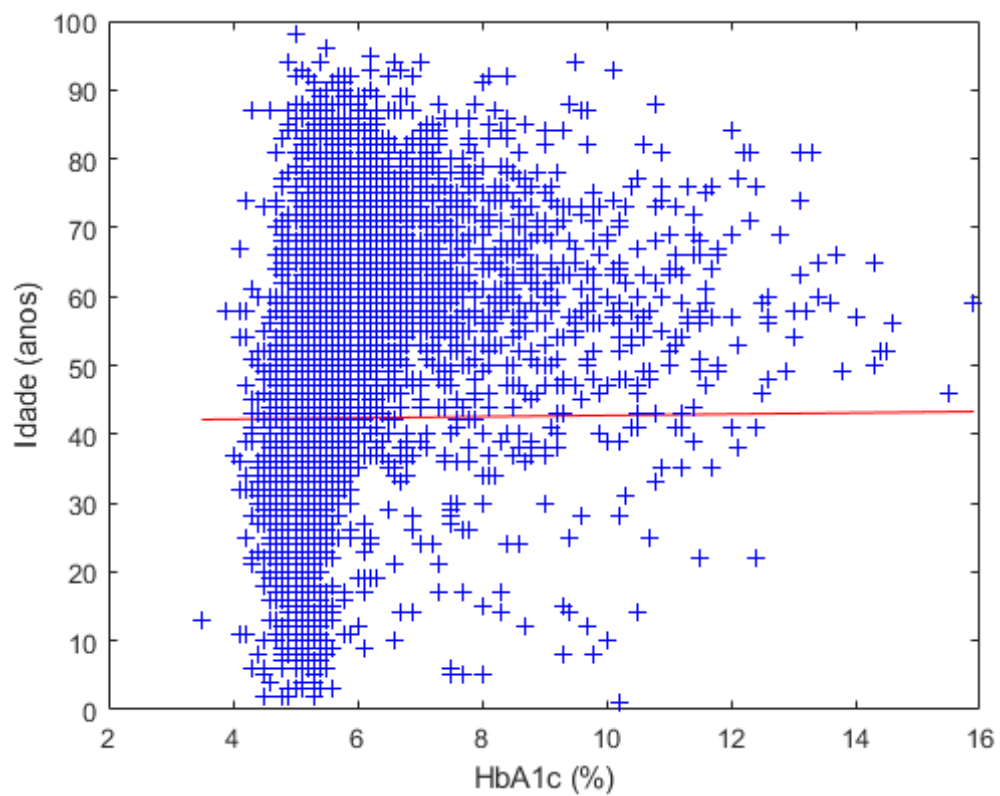


Figura 16 - Gráfico de Dispersão da Relação entre HbA1c e Idade

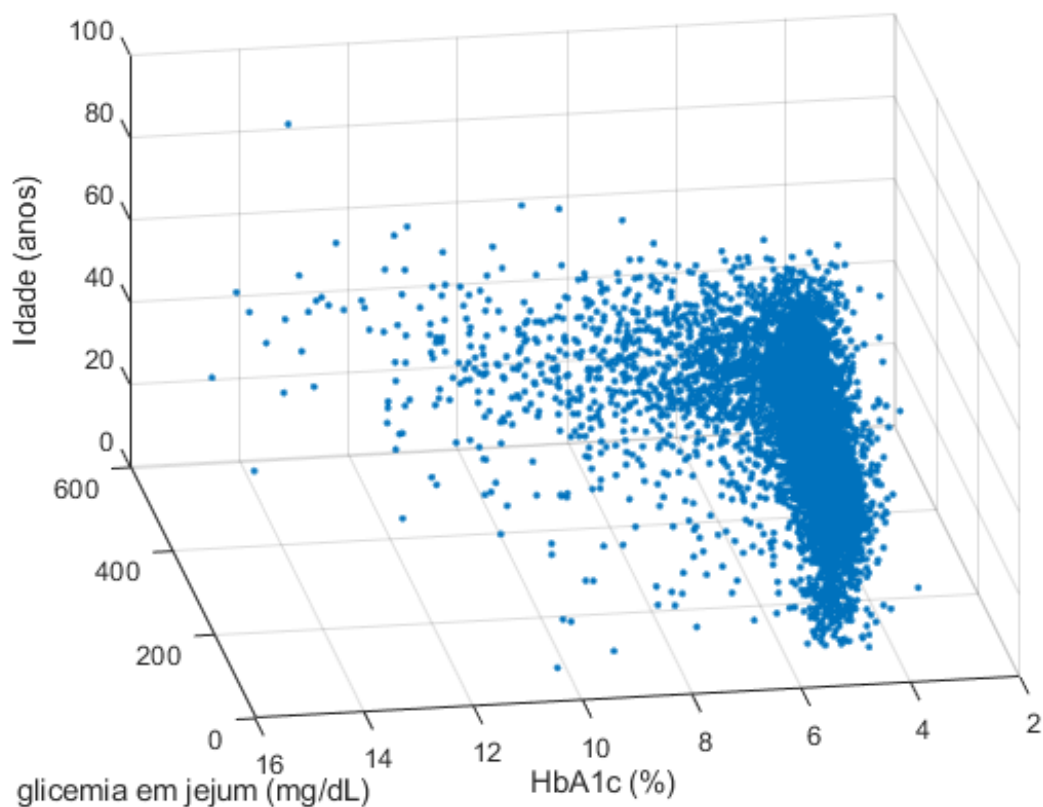


Figura 17 - Gráfico de Dispersão em Três Dimensões Relação entre Glicemia em Jejum, HbA1c e Idade

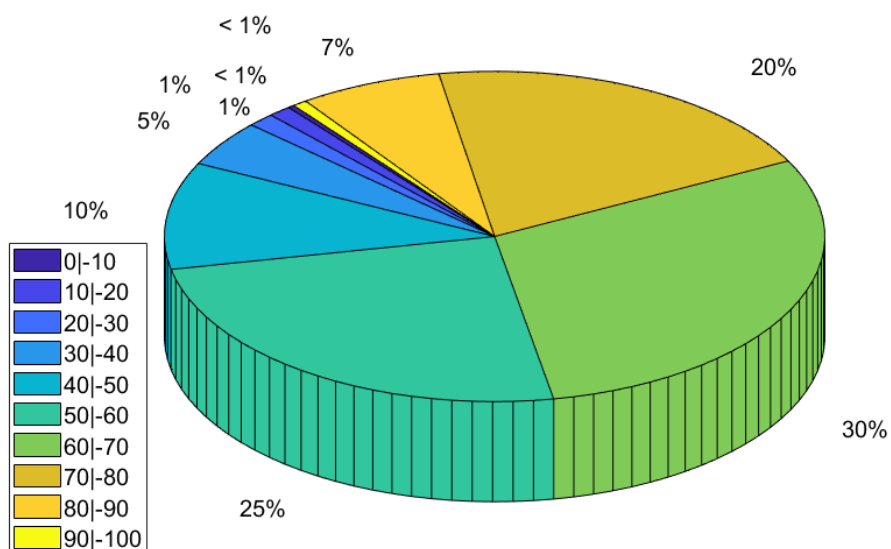


Figura 18 - Percentual de Amostras Classificadas como Diabetes em Função da Glicemia em Jejum (GJ) (mg/dL) por Faixa Etária

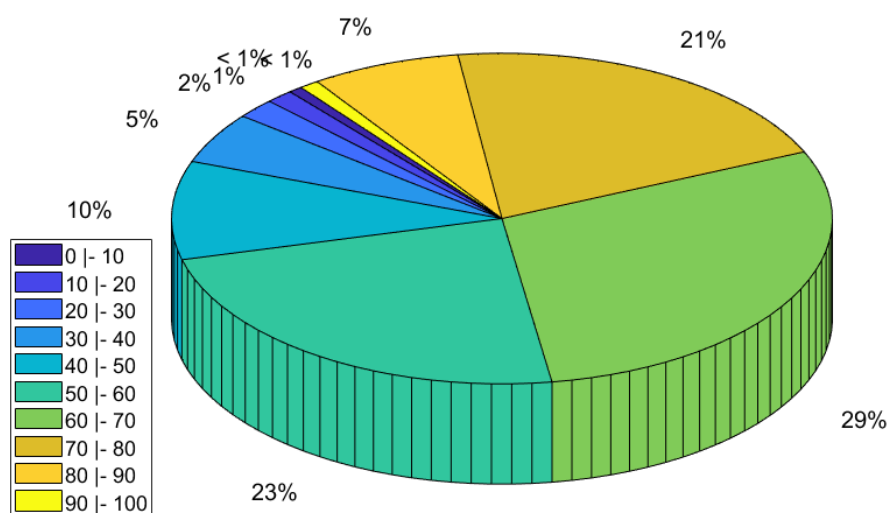


Figura 19- Percentual de Amostras Classificadas como Diabetes em Função da HbA1c (%) por Faixa Etária

5.3. Divergência entre a Classificação da Hba1c e GJ

Foram observadas divergências nas classificações dos pacientes como diabéticos, quando comparadas as tabelas de referências em todas as faixas etárias (Figura 19).

A faixa etária de 0 a 10 apresentou maior variação na classificação, já a faixa de 50 a 60 foi a faixa com maior concordância entre a HbA1c e GJ.

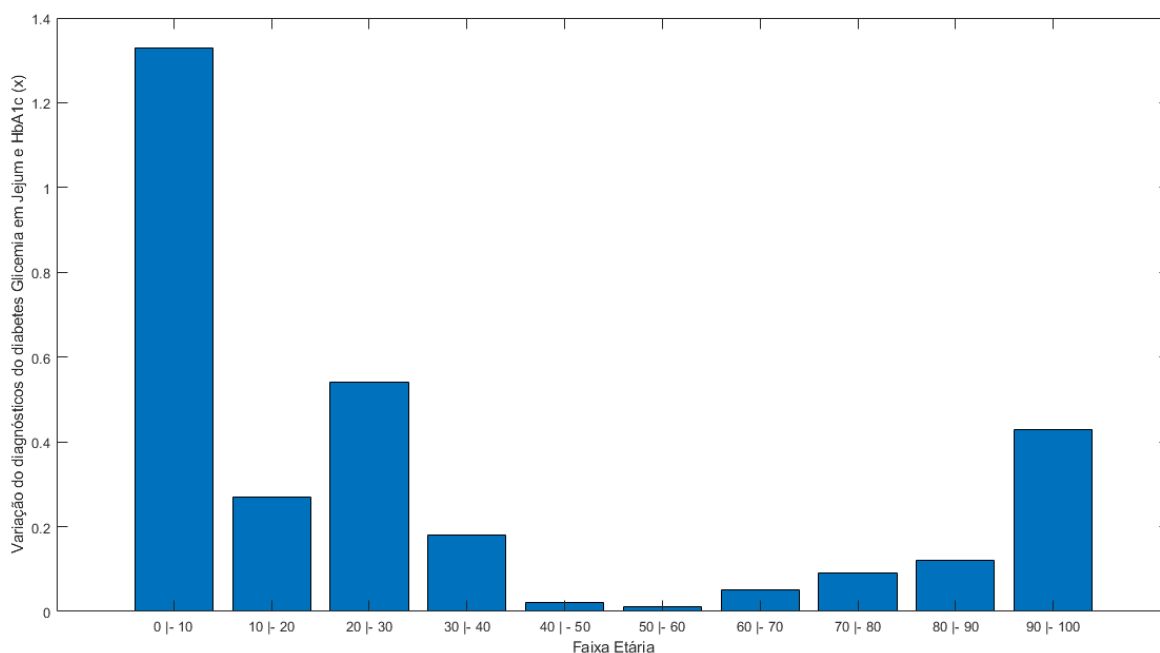


Figura 20 - Divergência de Diagnósticos e as Classificações dos Pacientes com Exames GJ e HbA1c por Faixa Etária

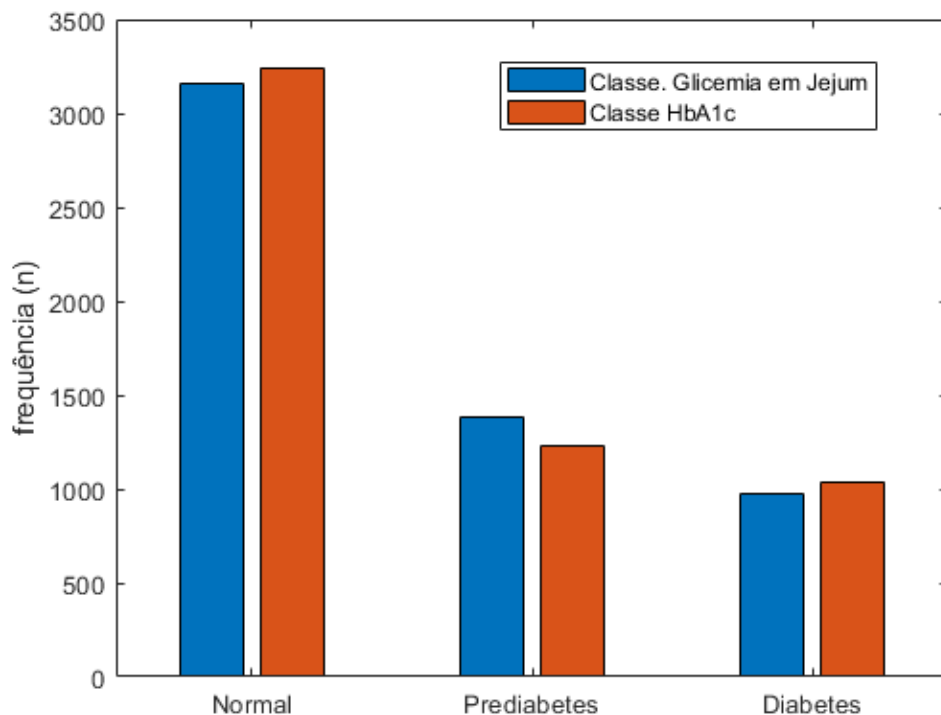


Figura 21 - Comparativo Entre as Classificações dos Pacientes para os Exames de GJ e HbA1c

5.3. Resultados da Aplicação do Sistema Especialista Heurístico

A Associação Americana de Diabetes (ADA) e a Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD) demonstram que Hemoglobina Glicada e Glicemia são utilizadas rotineiramente no diagnóstico e controle do diabetes. As variáveis compõem o produto cartesiano tridimensional $Y_{GJ} \times X_{HbA1c}$ e a Avaliação de Controle Glicêmico do Sistema Especializado e Análise de Risco e Gravidade do Diabetes com base na Glicemia em Jejum combinada e à HbA1c, resulta em $Z_{Nível-Glicêmico}$ que é a saída do sistema especializado.

Juntas, essas variáveis compõem o produto de entrada cartesiana $X_{GJ} \times X_{HbA1c}$, que é mapeado no universo de saída, $Y_{Nível-Glicêmico}$, de acordo com o mecanismo de inferência da Lógica Aristotélica, como demonstrado na Figura 22.

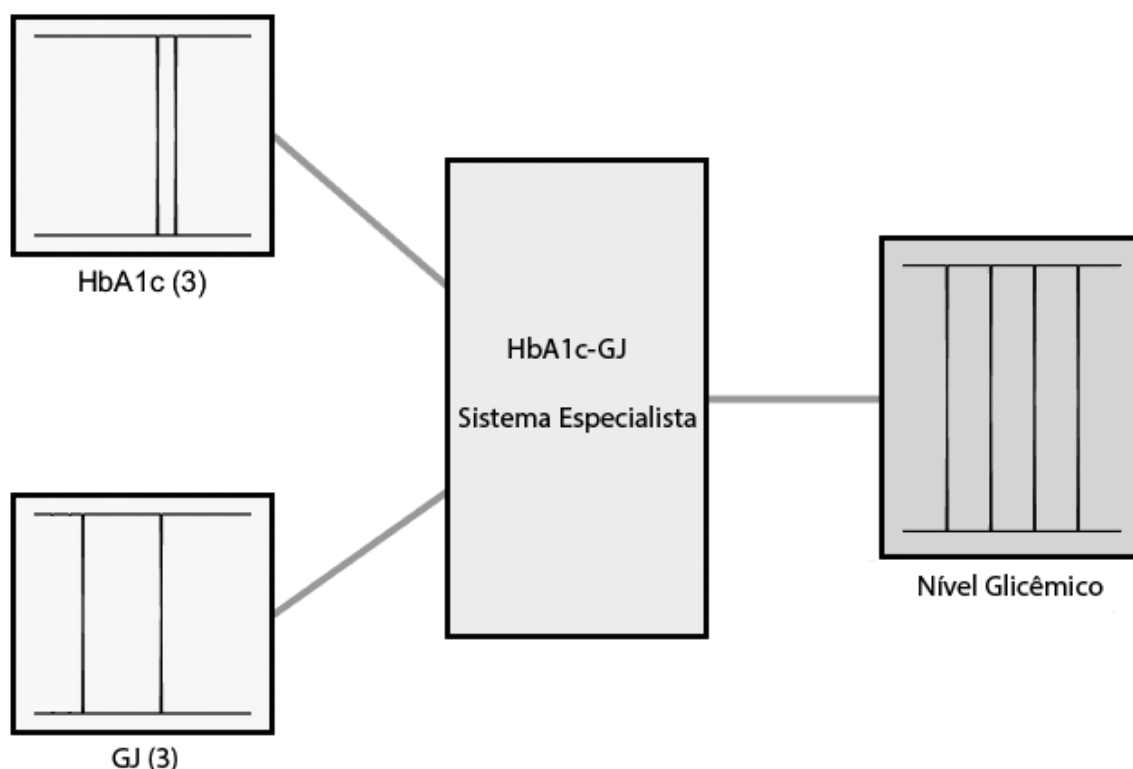


Figura 22 - Sistema Especialista para Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum E Hemoglobina Glicada (HbA1c) para análise de Risco e Gravidade do Diabetes Tipo 2

Ambas as medidas de diagnóstico de glicemia são estratificadas em três categorias que englobam os termos $T = \{\text{Normal, Pré-diabetes, Diabetes}\}$, estes diferem pelas faixas em que trabalham. A medida Hemoglobina Glicada, X_{HbA1c} , conta com a faixa $X_{HbA1c} = [0, 10]$. Quando o nível de Glicemia em Jejum para o início do Diabetes pode variar $X_{GJ} = [70, 400]$. Os cortes de parâmetros para as classes tanto da medição glicêmica FPG e HbA1c de acordo com as Normas de Cuidados Médicos em Diabetes da Associação Americana de Diabetes e estão disponíveis na Tabela 3.

5.3.1. Hemoglobina Glicada (HbA1c)

O Sistema Especialista se utiliza de classes *crisp*, ou seja, rígidas nas bordas. Para a variável de entrada Hemoglobina Glicada foi associado o conjunto de termos linguísticos $T_{HbA1c} = \{\text{Normal, Pré-Diabetes, Diabetes}\}$, de tal forma que suas funções de adesão associadas são distribuídas no universo do discurso na faixa $X_{HbA1c} = [0, 10]$ como apresentado na Figura 23. O conjunto de termos para X_{HbA1c} é dado por $M_{Normal}^{HbA1c} = [0, 5.7[$, $M_{PreDiabetes}^{HbA1c} = [5.7, 6.5[$, $M_{Diabetes}^{HbA1c} = [6.5, 10]$.

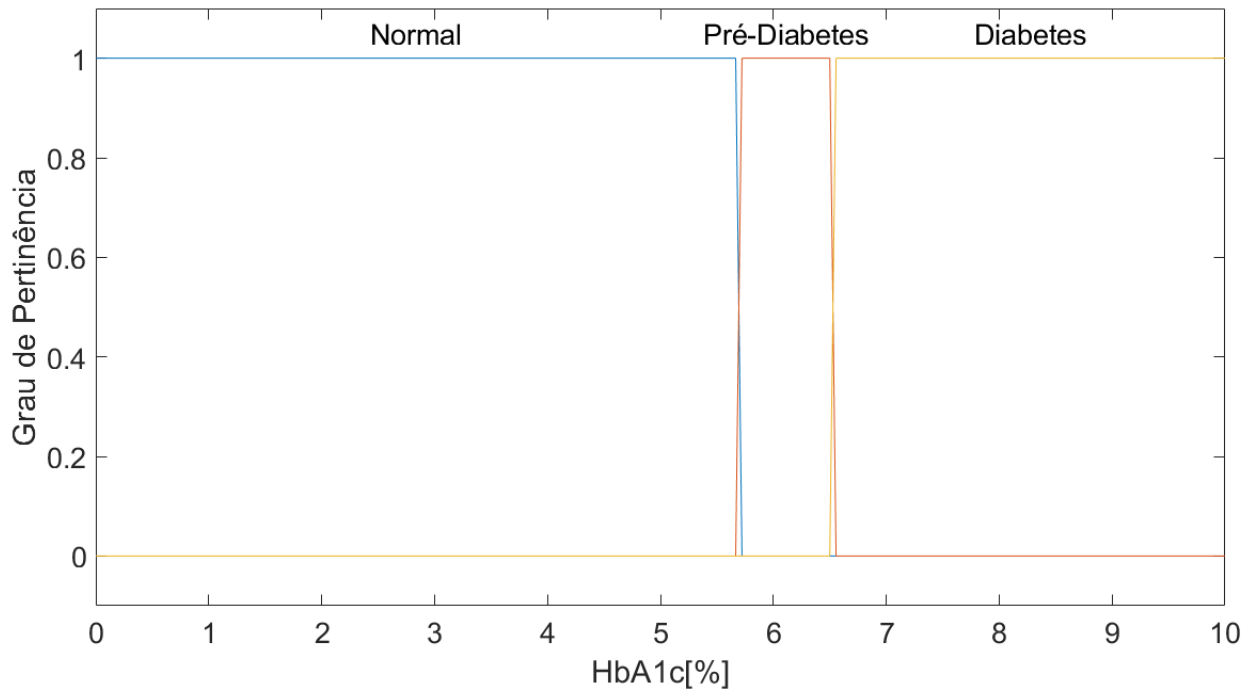


Figura 23 - HbA1c – Hemoglobina Glicada - variável linguística de entrada do Sistema Fuzzy

5.3.1. Glicemia em Jejum (GJ)

Quando realizada a mensuração da glicemia através da GJ, essa variável de entrada apresenta também três partições determinadas pelo conjunto de termos linguísticos $T_{GJ} = \{\text{Normal}, \text{Pré-diabetes}, \text{Diabetes}\}$.

O conjunto de termos linguísticos e suas funções de adesão associadas são distribuídos no universo do discurso na faixa $GJ = [0, 650]$, como retratado em Figura 24.

O conjunto de termos para X_{GJ} é dado $M_{Normal}^{GJ} = [0, 100[$, $M_{Pré-Diabetes}^{GJ} = [100, 126[$ e $M_{Diabetes}^{GJ} = [126, 650[$.

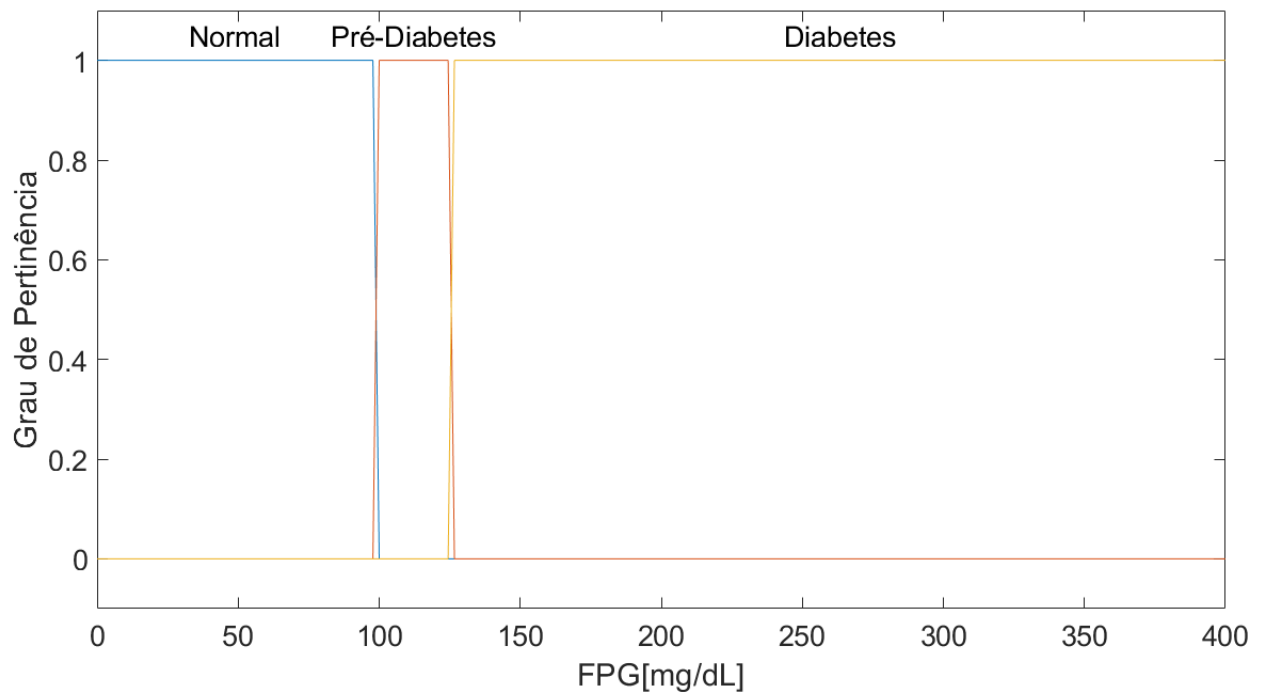


Figura 24 - GJ – Glicemia em Jejum - variável linguística de entrada do Sistema Fuzzy

5.3.2. Conjunto de regras SE-ENTÃO

O resultado do sistema especialista é dado pelo conjunto de regras:

R₁: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Normal) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Normal);

R₂: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Pré-diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Pré-Diabetes);

R₃: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes);

R₄: SE (HbA1c é Pré-diabetes) E (GJ é Normal) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Pré-diabetes);

R₅: SE (HbA1c é Pré-diabetes) E (GJ é Pré-diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave);

R₆: SE (HbA1c é Pré-Diabetes) E (GJ é Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave);

(7)

R₇: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Normal) ENTÃO
(Nível-Glicêmico é Diabetes)

R₈: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Pré-Diabetes) ENTÃO
(Nível-Glicêmico é Diabetes Grave/Descompensado);

R₉: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Diabetes) ENTÃO
(Nível-Glicêmico é Diabetes Grave/Descompensado).

As variáveis de diagnóstico de Diabetes tipo 2 HbA1c-GJ levam a um desfecho de diagnóstico de acordo com o sistema de suporte à decisão de especialistas clínicos.

A gravidade do diagnóstico de superfícies para risco e gravidade do Diabetes utilizando-se a proposta de Avaliação e Controle Glicêmico do Sistema Especializado para o aparecimento do Diabetes.

O sistema especialista tem sua base de conhecimento montada a partir da literatura médica sobre as linhas de base dos sintomas de HbA1c-GJ em causa do Diabetes tipo 2 em um espaço de premissa de entrada bidimensional.

5.3.3. Superfície do Sistema Especialista

O sistema especialista resultante é ilustrado pela superfície apresentada na Fig. 25. Cada nível da superfície representa o estado em que o paciente se encontra em relação ao Diabetes. Quanto maior o nível, pior a condição do paciente, ou seja, maior o Risco e a Gravidade do Diabetes.

A HbA1c é uma medida de longo prazo, assumindo assim um peso maior, principalmente, com uma medida maior que 6,5%. Essa variável já é relevante na faixa de 5,7% a 6,5% – correspondendo ao Pré-diabetes.

A GJ é uma medida de curto prazo e funciona como um preditor para risco. Assim, o sistema especialista proposto difere em estratificação à medida que as duas variáveis aumentam, destacando a relação entre as medidas de longo e curto prazo na avaliação do risco e gravidade do Diabetes.

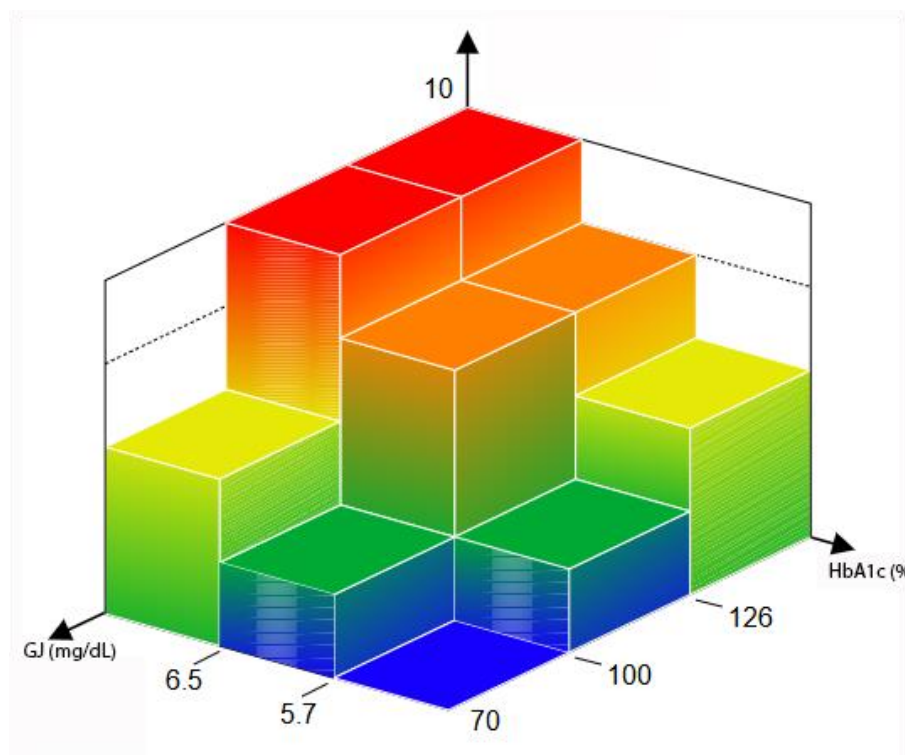


Figura 25 - Superfície do Sistema Especialista

O sistema especialista classifica o indivíduo como Normal e um *score* 0, quando no momento da avaliação este obtém a GJ menor que 100 mg/dL e HbA1c inferior a 5,7%.

O indivíduo é apontado pelo Sistema Especialista com Pré-diabetes e um *score* de 2,5, caso a GJ for inferior a 100 mg/dL e a HbA1c for maior ou igual a 5,7% e inferior a 6,5%; ou ainda se a GJ for maior ou igual a 100 mg/dL e menor que 126 mg/dL e a HbA1c menor que 5,7%.

O sistema especialista sugere o nível glicêmico do paciente para Diabetes e um *score* 5, se a GJ for igual ou superior a 126 mg/dL e a HbA1c for inferior a 5,7%. Ainda sugere o *score* 5 e Diabetes como classificação do nível glicêmico para os indivíduos com GJ menor que 100 mg/dL e HbA1c maior ou igual a 6,5%.

A saída do sistema especialista apresenta o nível glicêmico como Diabetes Grave e *score* 7,5, quando a GJ é superior a 126 mg/dL e HbA1c no intervalo entre 5,7% e 6,5%, ou quando a GJ estiver entre 100 mg/dL e 126 mg/dL, e a HbA1c entre 5,7% e 6,5%.

Nos casos em que a GJ, for maior igual a 100 mg/dL e a HbA1c for maior e igual a 6,5%, o sistema especialista classifica estes como Diabetes Grave/Descompensado e um *score* 10.

5.4. Resultados da Aplicação do Sistema Fuzzy

Um sistema de suporte à decisão é utilizado para a obtenção do risco e gravidade do paciente portador de Diabetes tipo 2, foram desenvolvidos um sistema especialista e uma evolução do sistema através da Lógica *Fuzzy*, com duas variáveis linguísticas de entrada (GJ e HbA1c) e uma variável linguística de saída (Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2). Este sistema difuso corresponde a um mapeamento estático não-linear dos conjuntos difusos, onde as medidas de Glicemia, X_1 , e a HbA1c, X_2 , compõem os universos de discursos de entrada – representados em um espaço cartesiano bidimensional de entrada, $X_1 \times X_2$ – e o controle metabólico do universo de discurso de saída, Y .

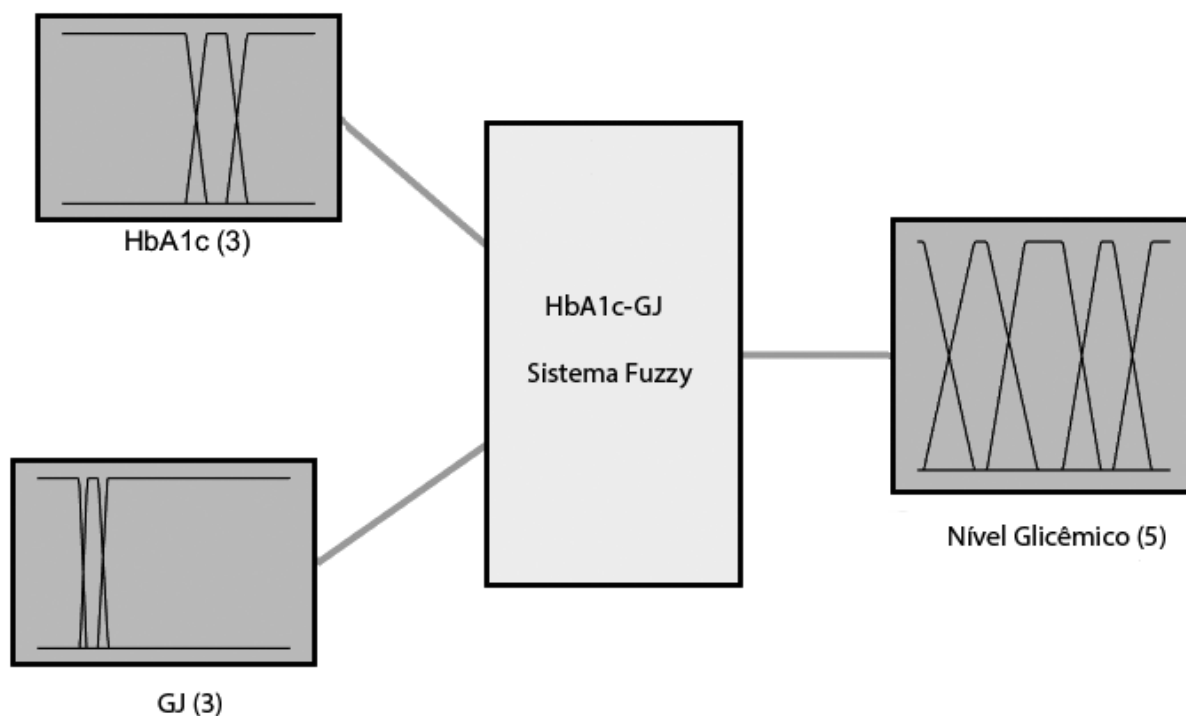


Figura 26 - Sistema *Fuzzy* para Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) para análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2.

As variáveis linguísticas de entrada são a HbA1c e Glicemia em Jejum. A variável linguística de saída é o Risco e Gravidade do Diabetes (Glicemia e/ou Nível Glicêmico). Estas classes são derivadas proveniente de orientações da Sociedade Brasileira de Diabetes (SBD, 2019). Para pacientes diabéticos. A sobreposição das classes tem como vantagem incorporar um padrão para as classes, isto é, incorpora a subjetividade dos pontos de corte. Às classes foram atribuídos termos linguísticos

apresentados nos conjuntos A e B.

Com o intuito de classificar o risco e gravidade do paciente com Diabetes tipo 2 é necessário a identificação das classes de cada variável do sistema Mamdani. Para a composição de cada classe foi aplicado o Método de Partição de Ruspini.

5.4.1. Hemoglobina Glicada (HbA1c)

Para a variável de entrada Hemoglobina Glicada foi associado o conjunto de termos linguísticos $T_{HbA1c} = \{\text{Normal}, \text{Pré-Diabetes}, \text{Diabetes}\}$, de tal forma que suas funções de adesão associadas são distribuídas no universo do discurso na faixa $X_{HbA1c} = [0,20]$ como apresentado na Figura 27. O conjunto de termos para X_{HbA1c} é dado por $M_{Normal}^{HbA1c} = \langle 0, 0, 4.9, 5.7 \rangle$, $M_{PreDiabetes}^{HbA1c} = \langle 4.9, 5.7, 6.5, 7.3 \rangle$, $M_{Diabetes}^{HbA1c} = \langle 6.5, 7.3, 20, 20 \rangle$.

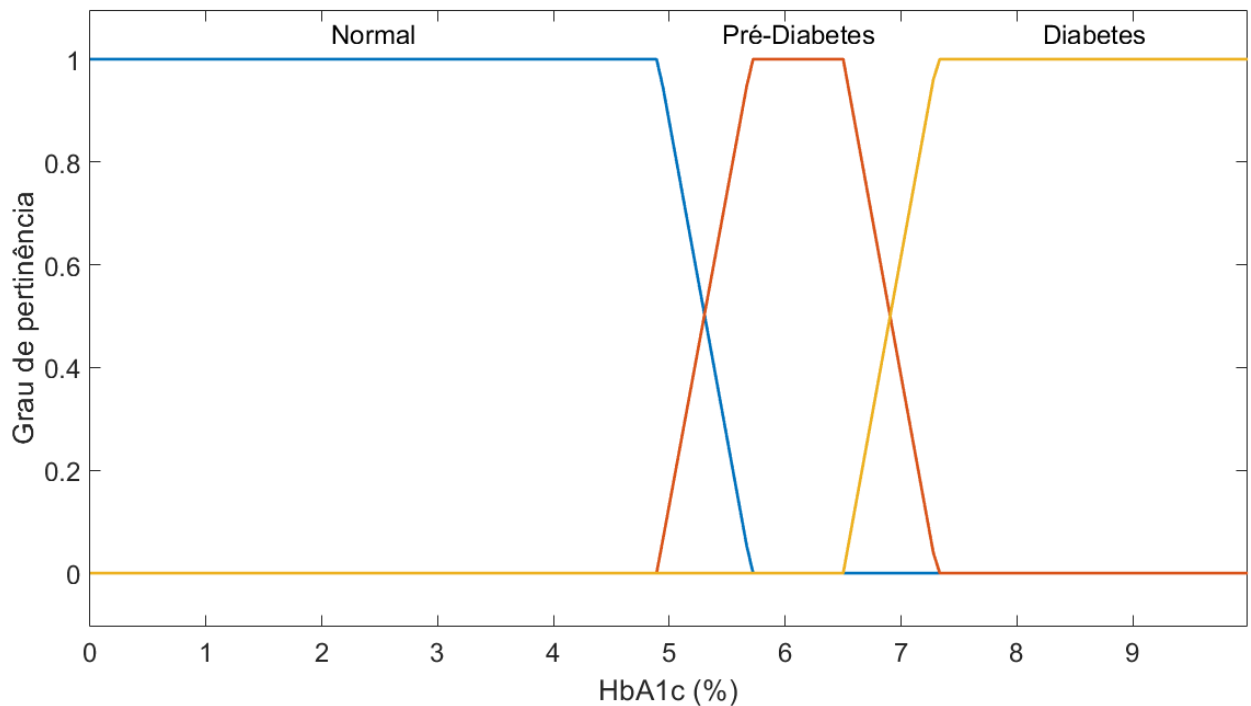


Figura 27 - HbA1c - Variável Linguística de Entrada do Sistema *Fuzzy*.

5.4.2. Glicemia em Jejum (GJ)

Quando realizada a mensuração da glicemia através da GJ, essa variável de entrada apresenta três partições determinadas pelo conjunto de termos linguísticos $T_{GJ} = \{\text{Normal, Pré-diabetes, Diabetes}\}$.

O conjunto de termos linguísticos e suas funções de adesão associadas são distribuídos no universo do discurso na faixa $GJ = [0,650]$, como retratado na Figura 28.

O conjunto de termos para X_{GJ} é dado $M_{Normal}^{GJ} = \langle 0, 0, 99.6, 110 \rangle$, $M_{PreDiabetes}^{FPG} = \langle 100, 110, 126, 140 \rangle$ e $M_{Diabetes}^{FPG} = \langle 126, 140, 200, 650 \rangle$.

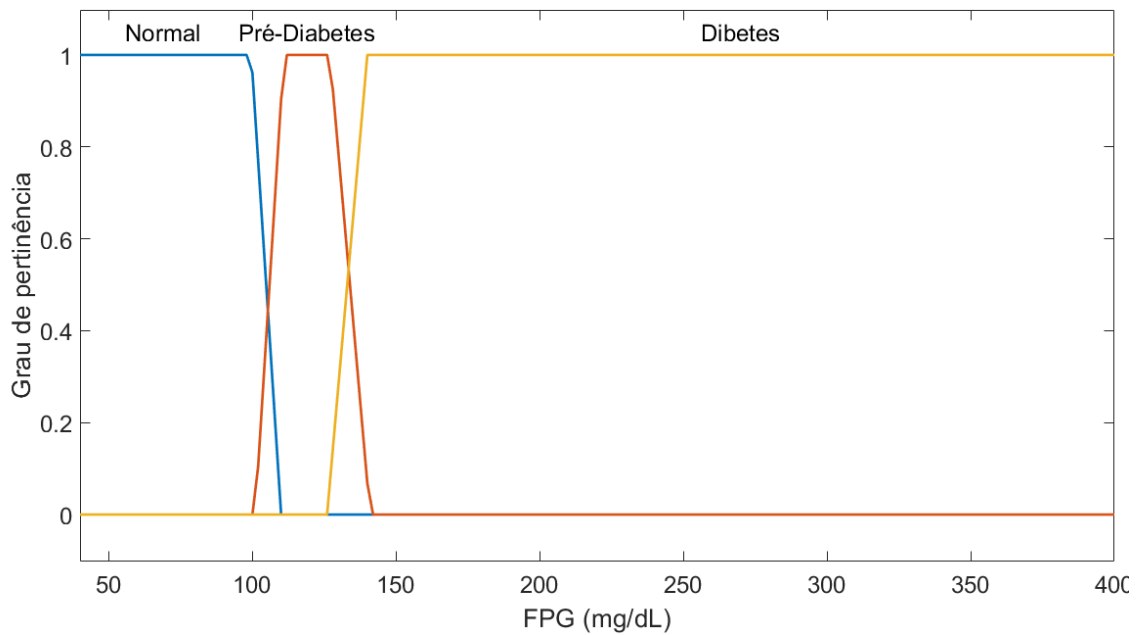


Figura 28 - Glicemia em Jejum - Variável Linguística de Entrada do Sistema *Fuzzy*

5.4.3. Variável de saída

A variável linguística de saída relativa ao risco e gravidade do Diabetes tipo 2 é dividida em cinco conjuntos *Fuzzy*, $N_{j\text{Nível-Glicêmico}}^{\text{Nível-Glicêmico}}$, $\forall j_{\text{Nível-Glicêmico}} = 1, 2, 3, 4, 5$ também é particionada empregando funções de associação trapezoidal *Fuzzy*, como apresentado na Figura 29.

Os termos linguísticos $T_{\text{Nível-Glicêmico}} = \{\text{Normal, Pré-diabetes, Diabetes, Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado}\}$ são distribuídos em intervalo de $X_{\text{Nível-Glicêmico}} = [0,10]$. A associação particiona o universo do discurso como $N_{Normal}^{\text{Nível-Glicêmico}} = \langle 0, 2.5, 2.75 \rangle$, $N_{PreDiabetes}^{\text{Nível-Glicêmico}} = \langle 0.125, 2.25, 2.75, 4.75 \rangle$, $N_{Diabetes}^{\text{Nível-Glicêmico}} = \langle 2.75, 4.25, 5.75, 7.25 \rangle$, $N_{DiabetesGrave}^{\text{Nível-Glicêmico}} = \langle 5.75, 7.25, 7.75, 9.25 \rangle$ e

$$N_{DiabetesGraveDescompensado}^{Nível-Glicêmico} = \langle 7.75, 9.25, 10, 10 \rangle .$$

Cada região é mapeada nos termos linguísticos que particionam o universo de produção do discurso relacionado à Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade do Diabetes Tipo 2, de acordo com um conjunto de regras difusas de inferência SE-ENTÃO.

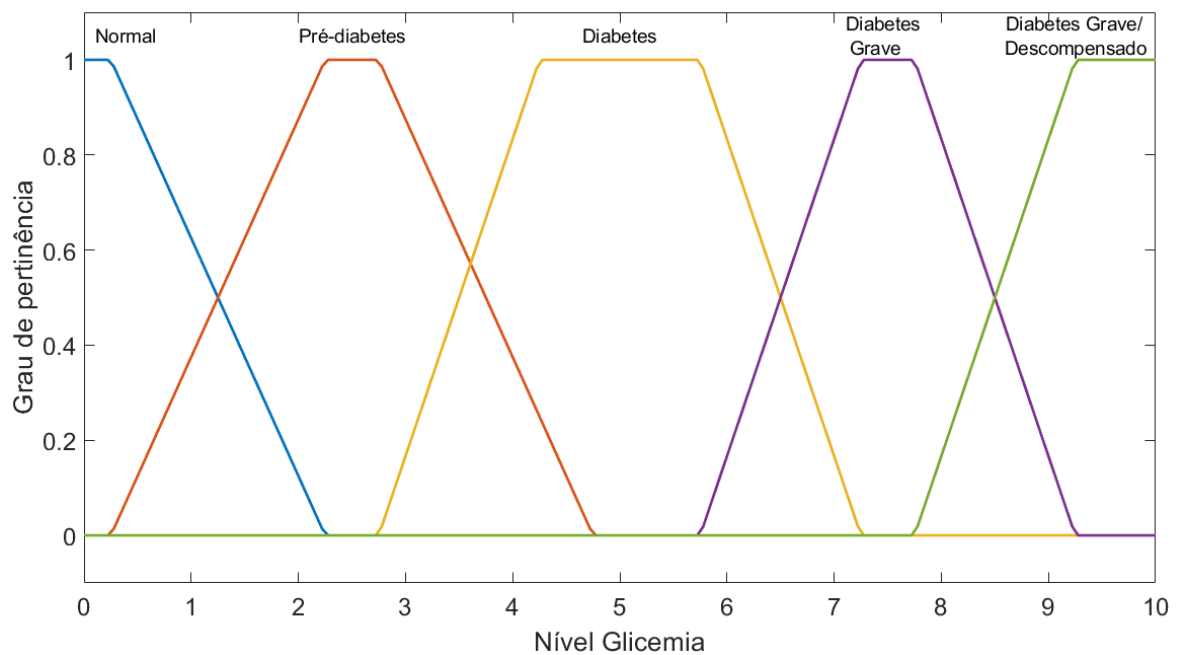


Figura 29 - Nível-Glicêmico – Variável Linguística de Saída

5.4.4. Conjunto de Regras SE-ENTÃO

O resultado do sistema de Avaliação do Controle Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e HbA1c empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade do Diabetes Tipo 2 é uma evolução do sistema especialista e utiliza-se do conjunto de regras:

- R₁: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Normal) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Normal);
- R₂: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Pré-diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Pré-Diabetes);
- R₃: SE (HbA1c é Normal) E (GJ é Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes);
- R₄: SE (HbA1c é Pré-diabetes) E (GJ é Normal) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Pré-diabetes);
- R₅: SE (HbA1c é Pré-diabetes) E (GJ é Pré-diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave); (8)
- R₆: SE (HbA1c é Pré-Diabetes) E (GJ é Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave);
- R₇: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Normal) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes)
- R₈: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Pré-Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave/Descompensado);
- R₉: SE (HbA1c é Diabetes) E (GJ é Diabetes) ENTÃO (Nível-Glicêmico é Diabetes Grave/Descompensado).

O Sistema *Fuzzy* utiliza-se do mesmo conjunto de regras do sistema especialista, e aciona mais de uma regra ao mesmo tempo, minimizando as dúvidas nas áreas de intersecção e amenizando a rigidez do sistema especialista.

5.4.5. Superfície do Sistema *Fuzzy*

Através do Sistema *Fuzzy* é possível classificar o Nível-Glicêmico do paciente a fim de auxiliar no monitoramento e controle glicêmico, empregando as funções de pertinências. Como no sistema especialista o sistema *Fuzzy* atribuí uma nota de 0 a 10 ao paciente, e esta pontuação é obtida através da função de pertinência.

A superfície que corresponde à decisão para avaliar o risco e gravidade do paciente com Diabetes é ilustrada na Figura 30.

Vale ressaltar a influência da HbA1c em relação à Glicemia em Jejum na obtenção da classe determinante do sistema. A modelagem através da Lógica *Fuzzy* oferece uma padronização para definição do controle glicêmico de cada paciente. Isto pode possibilitar que o médico assistente defina um tratamento adequado e ao paciente o real risco de adquirir alguma complicação.

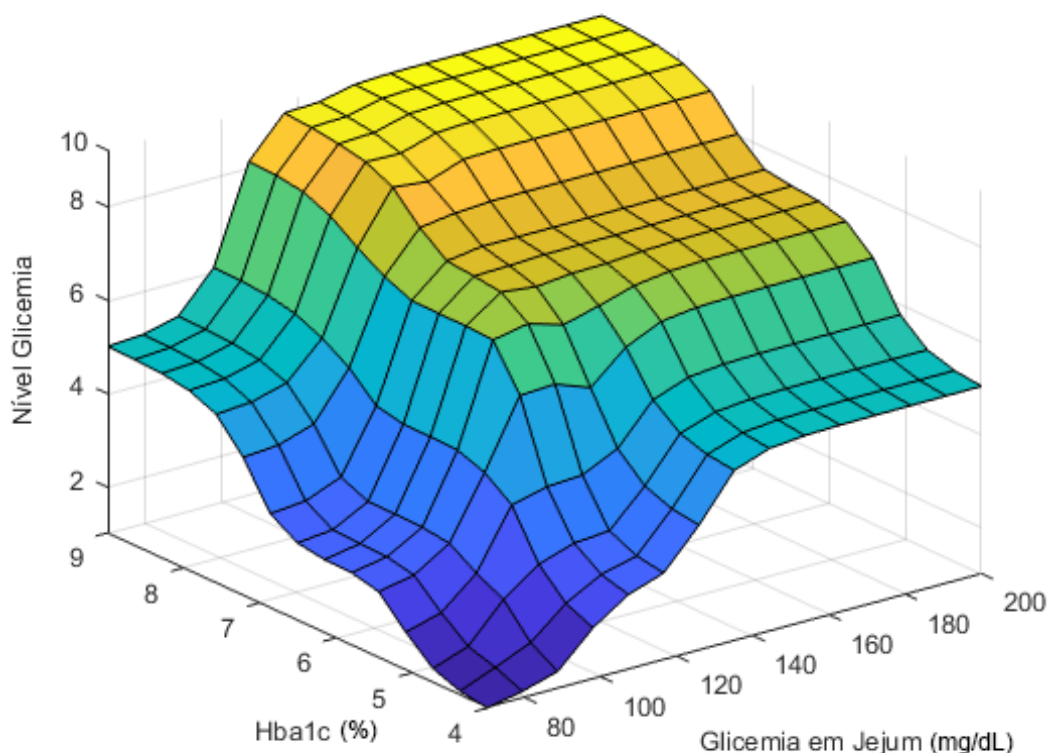


Figura 30 - Superfície do Sistema *Fuzzy* para Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c).

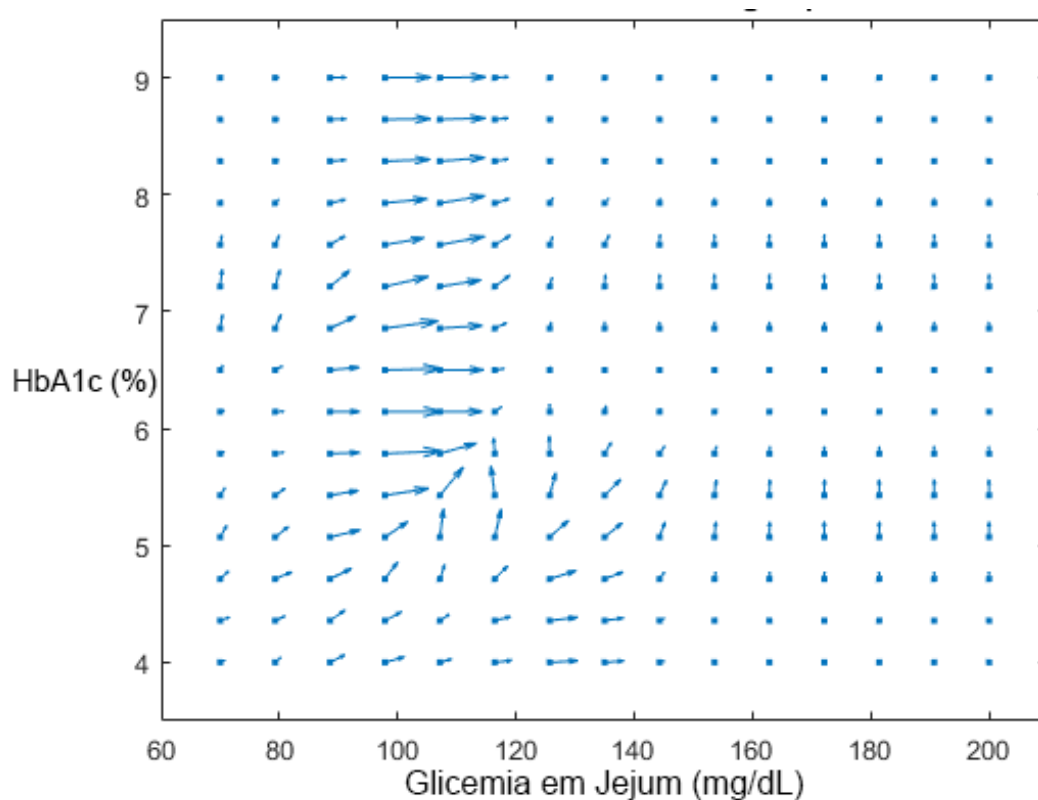


Figura 31 – Representação do Fator Indutor no Monitoramento Contínuo da Glicose no Sangue para o Diabetes Tipo 2.

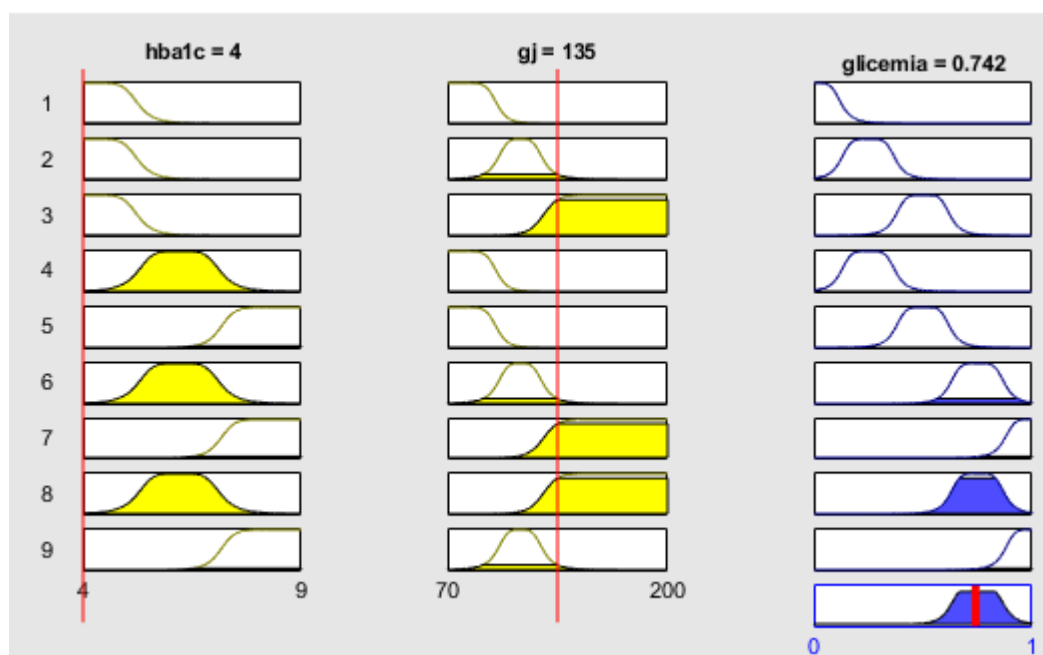


Figura 32 - Representação da Aplicação do Modelo

5.4.6. Exemplos de Pontuação (score) e Classificação gerada pelo Sistema Especialista e pelo Sistema *Fuzzy*

Tabela 18 - HbA1c ->Normal e GJ -> Diabetes. Comparativo entre GJ, HbA1c, Sistema Especialista e Sistema *Fuzzy*

Amostra	HbA1c(%)		GJ (mg/dL)		Especialista		Fuzzy	
	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe
1	5,1	Normal	126,2	Diabetes	5	Diabetes	3,82	Pré-diabetes, Diabetes
2	5,3	Normal	132	Diabetes	5	Diabetes	4,77	Diabetes
3	4,8	Normal	173,2	Diabetes	5	Diabetes	5	Diabetes
4	4,7	Normal	212	Diabetes	5	Diabetes	5	Diabetes
5	5,2	Normal	158,6	Diabetes	5	Diabetes	5,75	Diabetes
6	5,5	Normal	142	Diabetes	5	Diabetes	6,57	Diabetes, Diabetes (Grave)
7	5,6	Normal	209	Diabetes	5	Diabetes	6,95	Diabetes, Diabetes (Grave)

Tabela 19 - HbA1c ->Pré-diabetes e GJ -> Diabetes. Comparativo entre GJ, HbA1c e Sistema Especialista e Sistema *Fuzzy*

Amostra	HbA1c(%)		GJ (mg/dL)		Especialista		Fuzzy	
	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe
8	5,9	Pré-diabetes	126,2	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)
9	6,4	Pré-diabetes	132	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)
10	6,4	Pré-diabetes	136	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)
11	6,3	Pré-diabetes	138	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)
12	5,7	Pré-diabetes	149,7	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,44	Diabetes (Grave)

13	6	Pré-diabetes	183,2	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)
14	6	Pré-diabetes	202,3	Diabetes	7,5	Diabetes (Grave)	7,5	Diabetes (Grave)

Tabela 20 - HbA1c ->Diabetes e GJ -> Normal(Hipoglicemia). Comparativo entre GJ, HbA1c e Sistema Especialista e Sistema *Fuzzy*

Amostra	HbA1c(%)		GJ (mg/dL)		Especialista		Fuzzy	
	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe
15	6,5	Diabetes	70	Normal	5	Diabetes	2,5	Pré-diabetes
16	6,6	Diabetes	70	Normal	5	Diabetes	2,5	Pré-diabetes
17	6,9	Diabetes	56	Normal	5	Diabetes	3,78	Pré-diabetes, Diabetes
18	7	Diabetes	60	Normal	5	Diabetes	4,04	Pré-diabetes, Diabetes
19	7,2	Diabetes	70	Normal	5	Diabetes	4,62	Diabetes
20	8,2	Diabetes	60	Normal	5	Diabetes	5	Diabetes
21	9	Diabetes	70	Normal	5	Diabetes	5	Diabetes

Tabela 21 - HbA1c ->Diabetes e GJ -> Diabetes(Hiperglicemia). Comparativo entre GJ, HbA1c e Sistema Especialista e Sistema *Fuzzy*

Amostra	HbA1c(%)		GJ (mg/dL)		Especialista		Fuzzy	
	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe	Score	Classe
22	6,9	Diabetes	307	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	8,07	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)
23	7,6	Diabetes	274	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	9,21	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)
24	8,4	Diabetes	337	Diabetes	10	Diabetes	9,21	Diabetes (Grave),

						(Grave/ Descompensado)		Diabetes (Grave/ Descompensa do)
25	8,3	Diabetes	400	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	9,21	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)
26	7,6	Diabetes	374	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	9,21	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)
27	7,9	Diabetes	308	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	9,21	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)
28	8	Diabetes	287	Diabetes	10	Diabetes (Grave/ Descompensado)	9,21	Diabetes (Grave), Diabetes (Grave/ Descompensado)

5.5. Kappa

5.5.1. Validação do Sistema Especialista e HbA1c (Padrão Ouro)

A validação do Sistema Especialista foi realizada através do índice Kappa, ao ser parametrizada por meio da avaliação comparativa com o Padrão Ouro (HbA1c), conforme representado na Tabela 21.

Tabela 22 – Análise comparativa Kappa para HbA1c e Sistema Especialista

Kappa		HbA1c			Total
		Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
Sistema Especialista	Normal	2.568	---	-	2.568
	Pré-diabetes	636	498	-	1.134
	Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado	40	727	1.038	1.805
Total		3.244	1.225	1.038	5.507

Tabela 23 – Análise comparativa Kappa: Resumo HbA1c x Sistema Especialista

Análise Kappa	Total
Coeficiente Kappa (K)	58,76%
Coeficiente de Concordância (K ₁)	74,52%
Coeficiente de Discordância ao acaso (K ₂)	38,76%
Classificação	Moderado

5.5.2. Validação do Sistema Especialista (Kappa) e Glicemia em Jejum

O Sistema Especialista também foi validado através do índice Kappa, ao ser parametrizado por meio da avaliação de comparativo com os critérios da GJ, conforme representado na Tabela 23.

Tabela 24 – Análise comparativa Kappa para GJ e Sistema Especialista

Kappa		GJ			Total
		Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
Sistema Especialista	Normal	2.568	-	-	2.568
	Pré-diabetes	498	636	-	1.134
	Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado	88	744	973	1.805
Total		3.244	1.225	1.038	5.507

Tabela 25 – Análise comparativa Kappa: Resumo GJ x Sistema Especialista

Análise Kappa	Total
Coeficiente Kappa (K)	61,26%
Coeficiente de Concordância (K ₁)	75,85%
Coeficiente de Discordância ao acaso (K ₂)	37,66%
Classificação	Substancial, grande

5.5.3. Validação do Sistema *Fuzzy* e HbA1c (Padrão Ouro)

A validação do Sistema *Fuzzy* foi realizada através do índice Kappa, ao ser parametrizada por meio da avaliação comparativa com o Padrão Ouro (HbA1c), conforme representado na Tabela 25.

Tabela 26 – Análise comparativa Kappa para HbA1c e Sistema *Fuzzy*

Kappa		HbA1c			Total
		Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
Sistema Fuzzy	Normal	1.996	***	***	1.996
	Pré-diabetes	1.124	724	16	1.864
	Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado	224	501	1.022	1.647
	Total	3.244	1.225	1.038	5.507

Tabela 27 – Análise comparativa Kappa: Resumo HbA1c x Sistema *Fuzzy*

Análise Kappa	Total
Coeficiente Kappa (K)	42,70%
Coeficiente de Concordância (K ₁)	62,48%
Coeficiente de Discordância ao acaso (K ₂)	34,52%
Classificação	Moderada

5.5.4. Validação do Sistema Fuzzy (Kappa) e Glicemia em Jejum

O Sistema *Fuzzy* também foi validado através do índice Kappa, ao ser parametrizado por meio da avaliação de comparativo com os critérios da GJ, conforme representado na Tabela 29.

Tabela 28 – Análise comparativa Kappa para GJ e Sistema *Fuzzy*

Kappa		GJ			Total
		Normal	Pré-diabetes	Diabetes	
Sistema Fuzzy	Normal	1.845	151	***	1.996
	Pré-diabetes	1.235	626	3	1.864
	Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado	74	603	970	1.647
	Total	3.154	1.380	973	5.507

Tabela 29 – Análise comparativa Kappa: Resumo GJ x Sistema *Fuzzy*

Análise Kappa	Total
Coeficiente Kappa (K)	51,06%
Coeficiente de Concordância (K ₁)	67,95%
Coeficiente de Discordância ao acaso (K ₂)	34,52%
Classificação	Moderada

5.6. Curva ROC – Validação do Sistema *Fuzzy*

5.6.1. Curva ROC – Sistema *Fuzzy* x HbA1c

O Sistema *Fuzzy* também foi validado através da curva ROC, ao ser parametrizado por meio da avaliação de comparativo com os critérios da HbA1c, conforme representado na Tabela 30.

Tabela 30 – Matriz de confusão: HbA1c x Sistema *Fuzzy*

		Sistema <i>Fuzzy</i>	
		É Diabetes	Não é Diabetes
HbA1c	É Diabetes	Número de Verdadeiro Positivos (VP)	Número de Falsos Negativos (FN)
		1.022	16
	Não é Diabetes	Número de Falsos Positivos (FP)	Número de Verdadeiros Negativos (VN)
		625	3.846

Foram analisados os retornos das 5.571 amostras para os pacientes com Diabetes pela HbA1c em relação ao Sistema *Fuzzy*.

A Sensibilidade obtida foi de 0,9846 e a Especificidade de 0,1398. A Acurácia obtida na validação do Sistema *Fuzzy* foi de 88,4%.

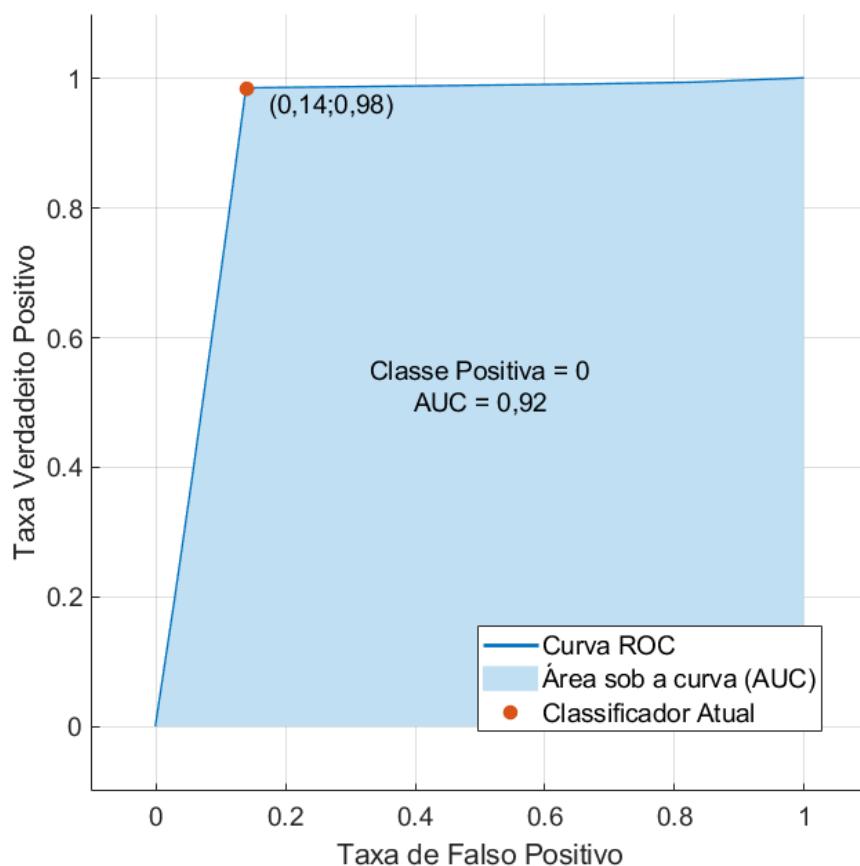


Figura 33 – Curva ROC (Sistema *Fuzzy* x HbA1c)

5.6.2. Curva ROC – Sistema *Fuzzy* x Glicemia em Jejum

O Sistema *Fuzzy* também foi validado através da curva ROC, ao ser parametrizado por meio da avaliação de comparativo com os critérios da GJ, conforme representado na Tabela 31.

Tabela 31 – Matriz de confusão: GJ x Sistema *Fuzzy*

		Sistema <i>Fuzzy</i>	
		É Diabetes	Não é Diabetes
HbA1c	É Diabetes	Número de Verdadeiro Positivos (VP)	Número de Falsos Negativos (FN)
		970	3
	Não é Diabetes	Número de Falsos Positivos (FP)	Número de Verdadeiros Negativos (VN)
		677	3.859

Foram analisados os retornos das 5.571 amostras para os pacientes com Diabetes pela GJ em relação ao Sistema *Fuzzy*.

A Sensibilidade obtida foi de 0,9969 e a Especificidade de 0,1493. A Acurácia obtida na validação do Sistema *Fuzzy* em relação à GJ foi de 87,7%.

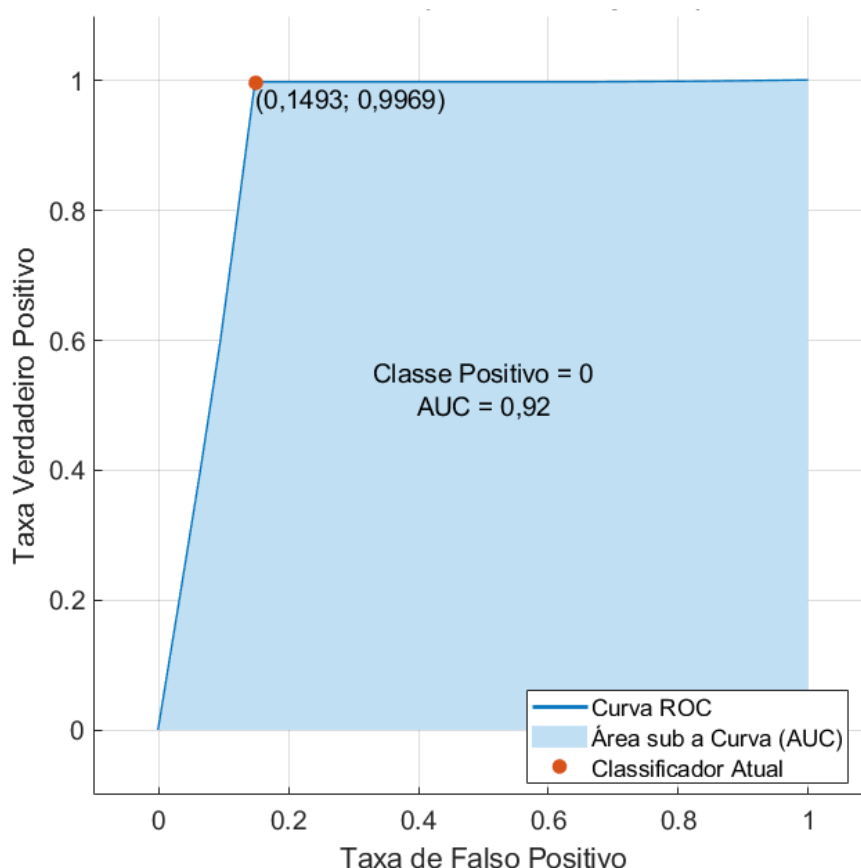


Figura 34 – Curva ROC (Sistema *Fuzzy* x GJ)

5.7. Monitoramento Glicêmico do Paciente com Diabetes Tipo 2

Foram observados 9 (nove) indivíduos com Diabetes Tipo 2 que realizaram monitoramento glicêmico no período analisado.

O indivíduo, I_1 , apresentou na coleta C_1 , GJ de 242 mg/dL e HbA1c de 8,9%; em C_2 , GJ de 189 mg/dL e HbA1c de 9,3%; em C_3 , GJ de 116 mg/dL e HbA1c de 8,1%; em C_4 , GJ de 217,2 mg/dL e HbA1c de 8,7%; em C_5 , GJ de 172,5 mg/dL e HbA1c de 8,7%.

O I₂ apresentou na coleta C₁, GJ de 161 mg/dL e HbA1c de 7,2%; em C₂, GJ de 150 mg/dL e HbA1c de 7%; em C₃, GJ de 141 mg/dL e HbA1c de 7,1%; em C₄, GJ de 153 mg/dL e HbA1c de 7,3%; em C₅, GJ de 123 mg/dL e HbA1c de 7,3%.

O I₃ apresentou na coleta C₁, GJ de 148 mg/dL e HbA1c de 8,4%; em C₂, GJ de 97 mg/dL e HbA1c de 8,6%; em C₃, GJ de 60 mg/dL e HbA1c de 7,5%; em C₄, GJ de 70 mg/dL e HbA1c de 7,2%; em C₅, GJ de 116,4 mg/dL e HbA1c de 7,2%.

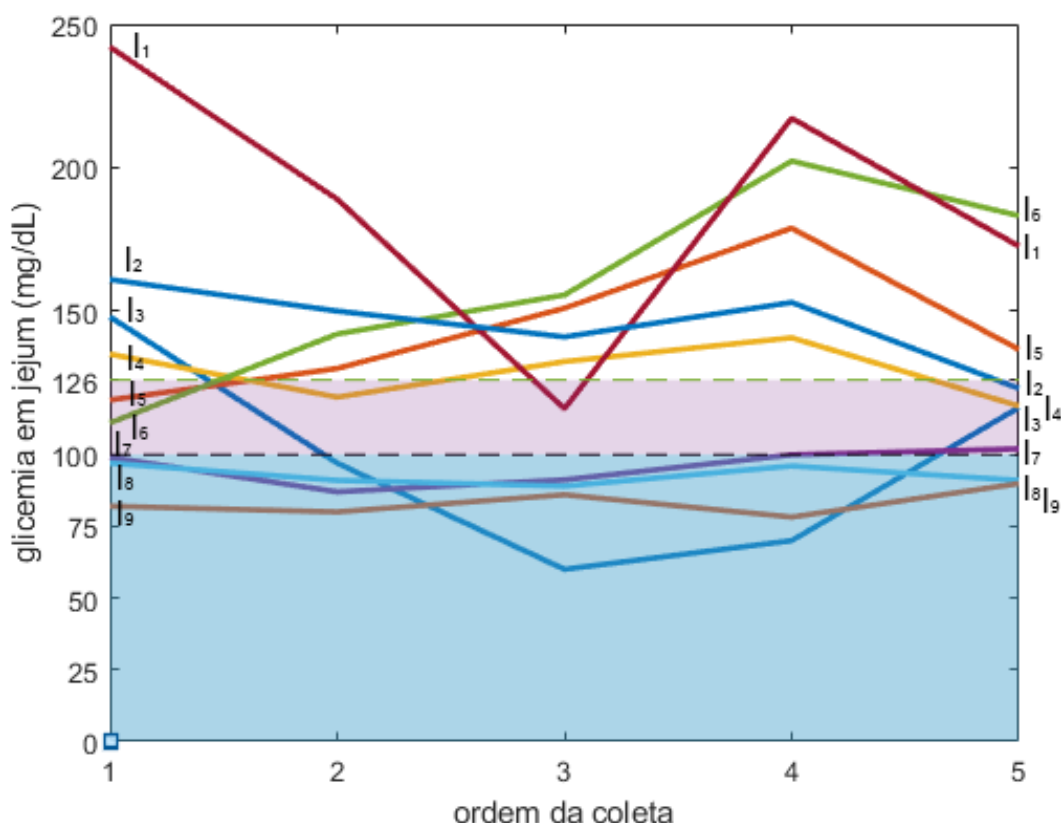


Figura 35 - Evolução da Glicemia em Jejum (mg/dL) de Pacientes com Cinco Coletas no Período e Classificação do Diabetes

O I₄ apresentou na coleta C₁, GJ de 135 mg/dL e HbA1c de 7%; em C₂, GJ de 120 mg/dL e HbA1c de 7,1%; em C₃, GJ de 132,4 mg/dL e HbA1c de 7,3%; em C₄, GJ de 140,7 mg/dL e HbA1c de 7,2%; em C₅, GJ de 116,9 mg/dL e HbA1c de 7,2%.

O I₅ apresentou na coleta C₁, GJ de 119 mg/dL e HbA1c de 7,7%; em C₂, GJ de 130 mg/dL e HbA1c de 7,4%; em C₃, GJ de 151 mg/dL e HbA1c de 7,8%; em C₄, GJ de 178,9 mg/dL e HbA1c de 9,1%; em C₅, GJ de 136,6 mg/dL e HbA1c de 9,7%.

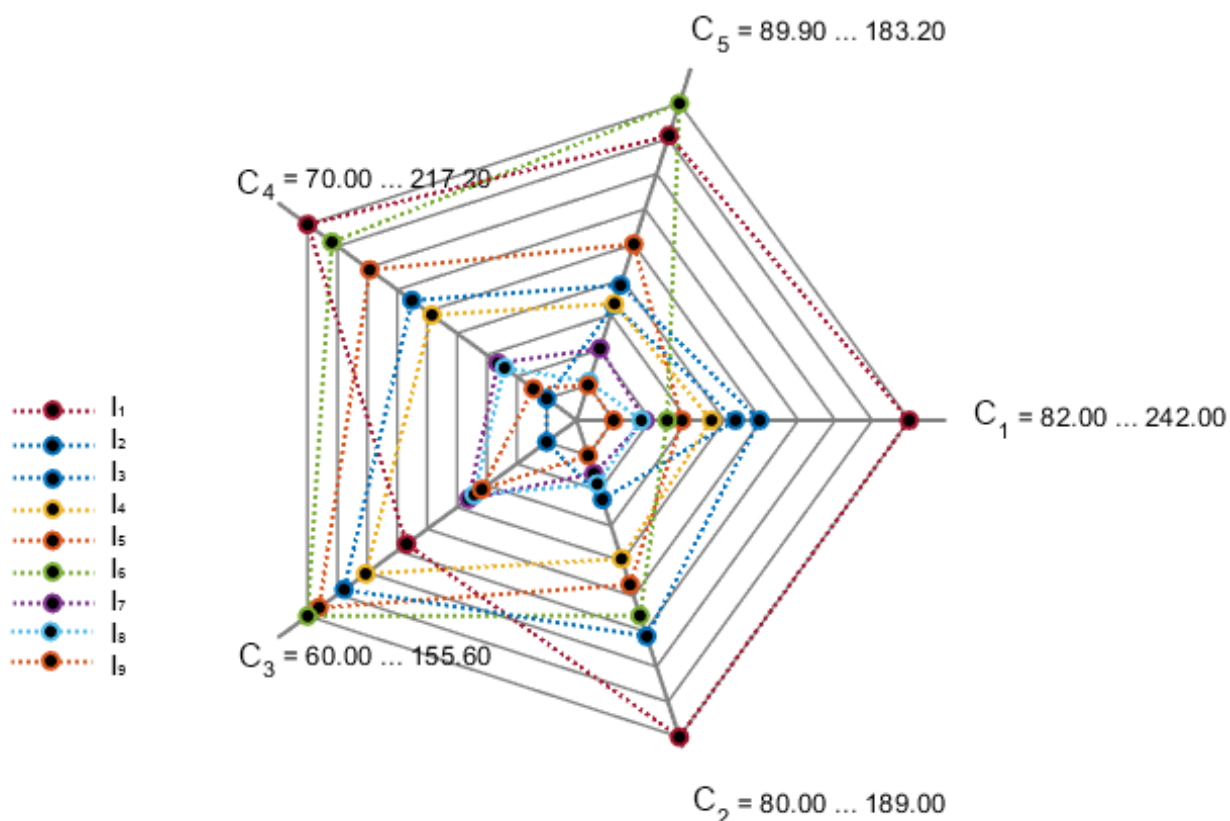


Figura 36 – Monitoramento e Controle da Glicemia (GJ) (mg/dL) em Jejum em 5 Medidas

O I₆ apresentou na coleta C₁, GJ de 111 mg/dL e HbA1c de 6,1%; em C₂, GJ de 142 mg/dL e HbA1c de 6,2%; em C₃, GJ de 155 mg/dL e HbA1c de 6,3%; em C₄, GJ de 202,3 mg/dL e HbA1c de 6%; em C₅, GJ de 183,2 mg/dL e HbA1c de 6%.

O I₇ apresentou na coleta C₁, GJ de 99 mg/dL e HbA1c de 5,6%; em C₂, GJ de 87 mg/dL e HbA1c de 5,5%; em C₃, GJ de 91,2 mg/dL e HbA1c de 5,7%; em C₄, GJ de 99,9 mg/dL e HbA1c de 5,5%; em C₅, GJ de 102 mg/dL e HbA1c de 5,5%.

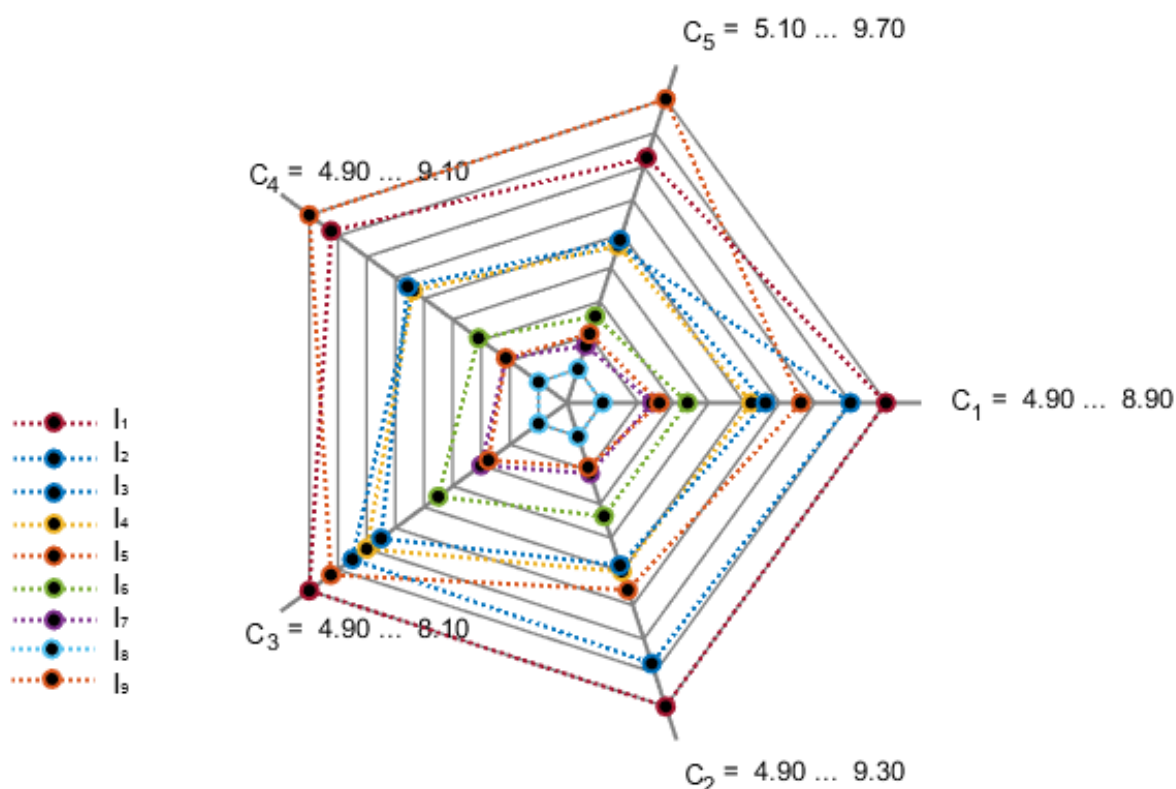


Figura 37 – Monitoramento e Controle da HbA1c (%) em Jejum em 5 medidas

O I₈ apresentou na coleta C₁, GJ de 97 mg/dL e HbA1c de 4,9%; em C₂, GJ de 91 mg/dL e HbA1c de 4,9%; em C₃, GJ de 89 mg/dL e HbA1c de 4,9%; em C₄, GJ de 96 mg/dL e HbA1c de 4,9%; em C₅, GJ de 101,6 mg/dL e HbA1c de 5%.

O I₉ apresentou na coleta C₁, GJ de 82 mg/dL e HbA1c de 5,7%; em C₂, GJ de 80 mg/dL e HbA1c de 5,4%; em C₃, GJ de 86 mg/dL e HbA1c de 5,6%; em C₄, GJ de 78,2 mg/dL e HbA1c de 5,5%; em C₅, GJ de 89,9 mg/dL e HbA1c de 5,7%.

O décimo indivíduo, I₁₀, realizou 8 coletas de dados no período em monitoramento, na coleta C₁, GJ de 161 mg/dL e HbA1c de 7,2%; em C₂, GJ de 150 mg/dL e HbA1c de 7%; em C₃, GJ de 141 mg/dL e HbA1c de 7,1%; em C₄, GJ de 153 mg/dL e HbA1c de 7,3%; em C₅, GJ de 123 mg/dL e HbA1c de 7,3%; em C₆, GJ de 144 mg/dL e HbA1c de 7,1%; em C₇, GJ de 117,6 mg/dL e HbA1c de 7,3%; em C₈, GJ de 128,4 mg/dL e HbA1c de 7,6%.

5.8. Exemplo de Monitoramento do paciente com Diabetes utilizando o Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada Na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (Hba1c) Empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

Com o intuito de ilustrar a aplicação do sistema *Fuzzy* desenvolvido foi realizado o monitoramento do décimo indivíduo (I_{10}) e representado o nível de glicemia na Superfície *Fuzzy* (Figura 40).

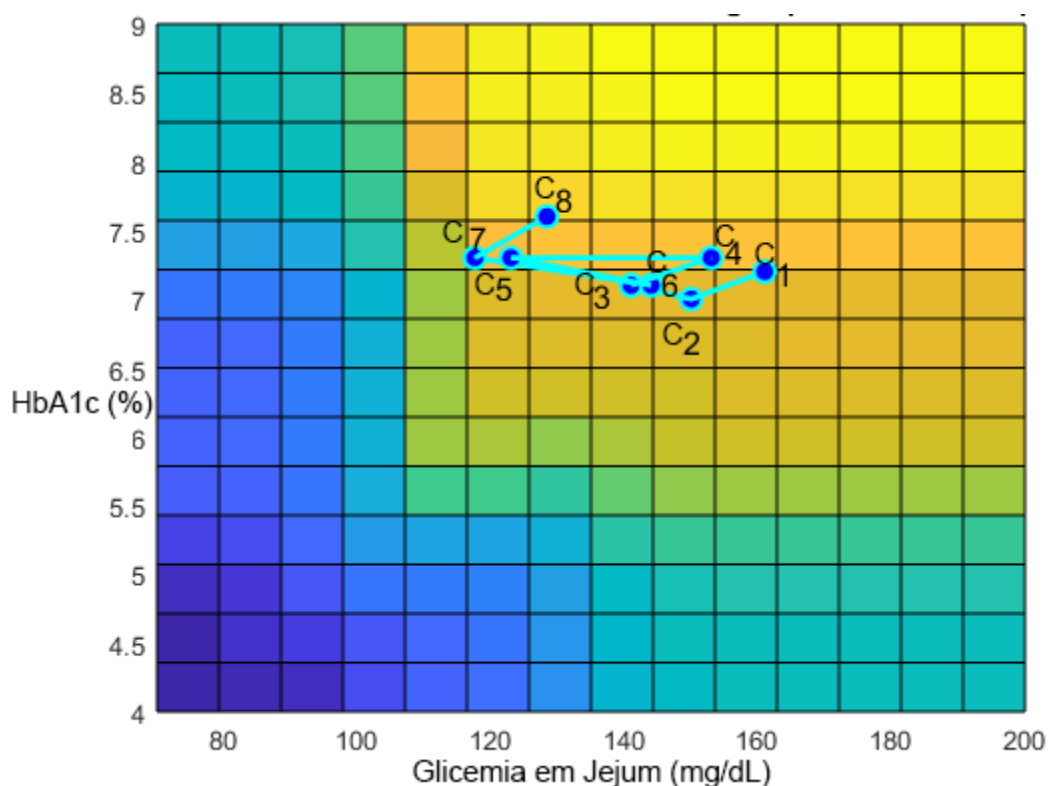


Figura 38 – Monitoramento Contínuo da Glicose no Sangue para o Diabetes Tipo 2.

O I_{10} realizou monitoramento contínuo do Diabetes e foram aplicados os dados das 8 coletas ($C_n, n= 1...8$) de dados pareados obtidos.

Em C_1 apresentou HbA1c em 7,2% e GJ de 161 mg/dl, o sistema retornou um *score* de 8,81 e classificou como Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C_2 , HbA1c em 7% e GJ de 150 mg/dl, obtendo um *score* de 8,28 e mantendo a classificação de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₃, HbA1c em 7,1% e GJ de 141 mg/dl; apresentou um *score* de 8,52, permanecendo com a classificação de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₄, HbA1c em 7,3% e GJ de 153 mg/dl; teve seu *score* agravado para 9,17 e a classificação do nível de glicose de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₅, HbA1c em 7,3% e GJ de 123 mg/dl; o sistema manteve o *score* de 9,17 e a classificação de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₆, HbA1c em 7,1% e GJ de 144 mg/dl; o *score* reduziu para 8,52, mas manteve a classificação de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₇, HbA1c em 7,3% e GJ de 117,6 mg/dl; o *score* subiu novamente para 9,17 e a classificação permaneceu em Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

Em C₈, HbA1c em 7,6% e GJ de 128,4 mg/dl; o *score* continuou subindo atingido 9,19 e a classificação de Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado.

A Glicemia em Jejum atuou como fator indutor (ou modulação) do Nível de Glicemia conforme representado na figura 39.

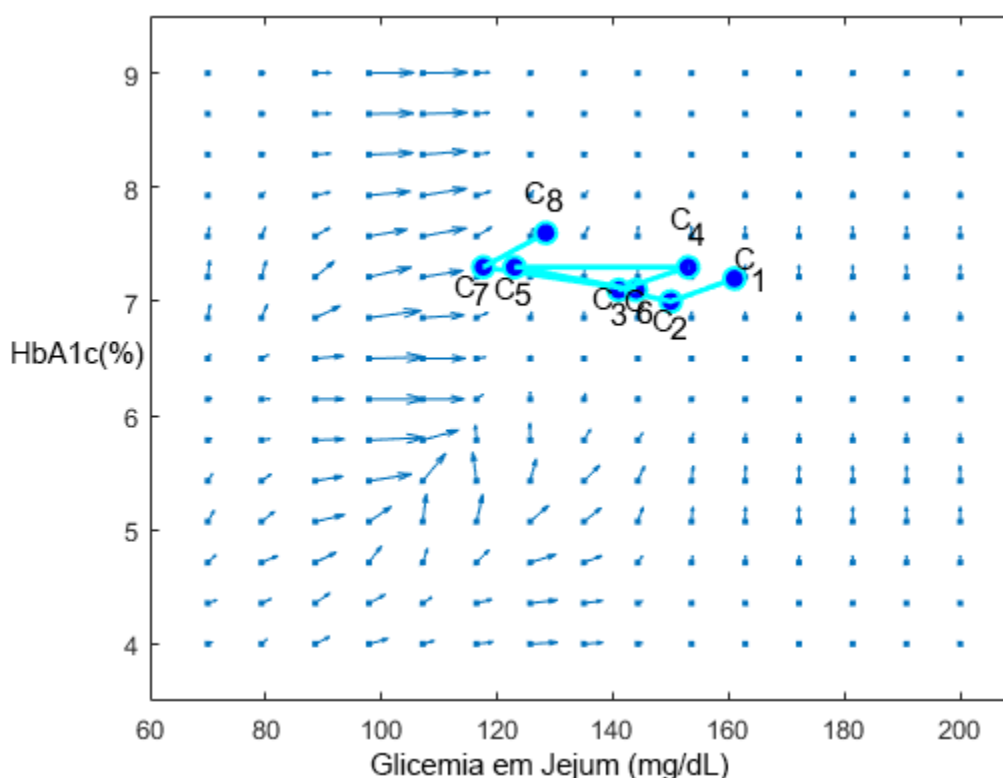


Figura 39 – Representação do Fator Indutor no Monitoramento Contínuo da Glicose no Sangue para o Diabetes Tipo 2 (I₁₀).

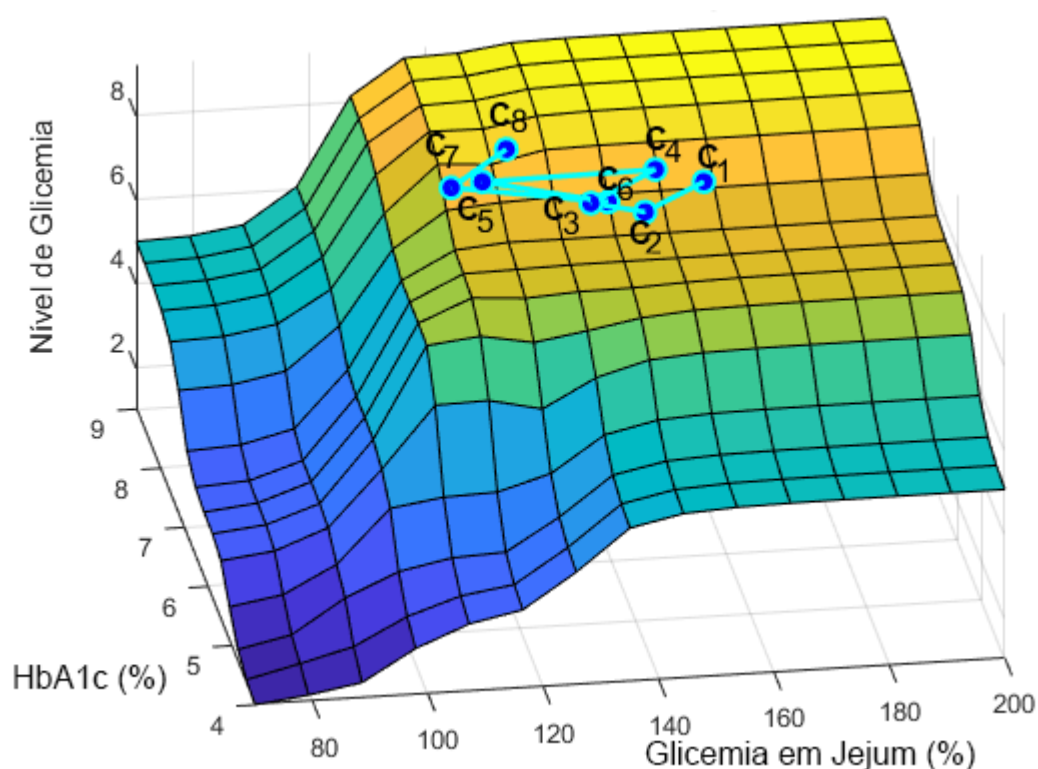


Figura 40 – Monitoramento Contínuo da Glicose no Sangue para o Diabetes Tipo 2. Representação da Superfície do Sistema *Fuzzy* (110).

5.9. Implementação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

O sistema de avaliação do controle e monitoramento glicêmico foi implementado em tecnologia web, a fim permitir o seu uso de maneira acessível e permitir a integração com outros sistemas de saúde.

A linguagem de programação utilizada foi o PHP e biblioteca *Fuzzy* já disponível para a comunidade científica e de domínio público.

O sistema apresenta duas maneiras de apresentar os resultados (saídas) em tela e através de uma API.

A API é um mecanismo de integração com outros sistemas e é acionada através de parâmetros.

O sistema está disponível para utilização através do sítio <https://ai2health.com.br/diabetes/>.

The screenshot shows a web browser window with the title 'SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2'. The URL in the address bar is 'ai2health.com.br/diabetes/?Hba1c=6.8&FPG=102&calcular=calcular'. The main content area contains a form with two input fields: 'HbA1c (%)' with the value '6.8' and 'Glicemia em Jejum (mg/dL)' with the value '102'. Below these fields is a 'calcular' button. The results displayed are 'Pontuação: 3.95' and 'Classificação: Pré-diabetes, Diabetes'.

Figura 41 – Apresentação WEB do Resultado do Sistema *Fuzzy*

Para acionar a API faz-se necessário informar os parâmetros HbA1c para a Hemoglobina Glicada, FPG para Glicemia em Jejum e API=1 para ativar o mecanismo de integração. O sistema irá retornar o JSON com pontuação e a classificação para o Diabetes, conforme Figura 41.

The screenshot shows a web browser window with the URL 'https://ai2health.com.br/diabetes/?Hba1c=7.1&FPG=130&calcular=calcular&api=1'. The response is a JSON object: `{ "pontuacao": 8.52, "classificacao": "Diabetes Grave, Diabetes Grave/Descompensado" }`.

Figura 42 – Apresentação JSON do Resultado do Sistema *Fuzzy*

Para desenvolvimento da aplicação a biblioteca *Fuzzy* foi adicionada ao código fonte do sistema.

```
<?php
require_once ('../fuzzy-logic-class-fixed.php');
```

Figura 43 – Inclusão da Biblioteca *Fuzzy*

Na sequência foi definido novo objeto *Fuzzy* para estabelecimento das variáveis de entrada e saída.

```
$x = new Fuzzy_Logic();
$x->clearMembers();
$x->SetInputNames(array('Hba1c','FPG'));
$x->addMember($x->getInputName(0),'Normal' , 0, 4.9, 5.71, LINFINITY);
$x->addMember($x->getInputName(0),'Prediabetes', 4.89, array(5.71, 6.5), 7.31, TRAPEZOID);
$x->addMember($x->getInputName(0),'Diabetes' , 6.5, 7.31, 10, RINFINITY);

$x->addMember($x->getInputName(1),'Normal' , 0, 99.6, 110, LINFINITY);
$x->addMember($x->getInputName(1),'Prediabetes' , 101, array(111, 127) , 141, TRAPEZOID);
$x->addMember($x->getInputName(1),'Diabetes' , 126, 140, 650, RINFINITY);

$x->SetOutputNames(array('risk'));
$x->addMember($x->getOutputName(0),'Normal' , 0, 0.125 , 2.5, LINFINITY);
$x->addMember($x->getOutputName(0),'Prediabetes' , 0.125, array(2.5, 2.75), 4.75, TRAPEZOID);
$x->addMember($x->getOutputName(0),'Diabetes' , 2.75, array(4.25, 5.75), 7.25, TRAPEZOID);
$x->addMember($x->getOutputName(0),'DiabetesGrave' , 5.75, array(7.25, 7.75), 9.25, TRAPEZOID);
$x->addMember($x->getOutputName(0),'DiabetesGraveDescompensado' , 7.75, 9.25 , 10, RINFINITY);
```

Figura 44 – Definição das Variáveis de Entrada e Saída

Para que o sistema possa realizar as análises foram definidos o conjunto de regras.

```
$x->clearRules();
$x->addRule('IF Hba1c.Normal AND FPG.Normal THEN risk.Normal'); // 1
$x->addRule('IF Hba1c.Normal AND FPG.Prediabetes THEN risk.Prediabetes'); // 2
$x->addRule('IF Hba1c.Normal AND FPG.Diabetes THEN risk.Diabetes'); // 3
$x->addRule('IF Hba1c.Prediabetes AND FPG.Normal THEN risk.Prediabetes'); // 4
$x->addRule('IF Hba1c.Prediabetes AND FPG.Prediabetes THEN risk.DiabetesGrave'); // 5
$x->addRule('IF Hba1c.Prediabetes AND FPG.Diabetes THEN risk.DiabetesGrave'); // 6
$x->addRule('IF Hba1c.Diabetes AND FPG.Normal THEN risk.Diabetes'); // 7
$x->addRule('IF Hba1c.Diabetes AND FPG.Prediabetes THEN risk.DiabetesGraveDescompensado'); // 8
$x->addRule('IF Hba1c.Diabetes AND FPG.Diabetes THEN risk.DiabetesGraveDescompensado'); // 9
```

Figura 45 – Definição do Conjunto Regras

E na sequência, foram estabelecidas as saídas dos dados, onde se combinou PHP e HTML para uso do navegador web.

```
if($api == 0){

    ?>
    <!DOCTYPE HTML PUBLIC "-//W3C//DTD HTML 4.01//EN" "http://www.w3.org/TR/html4/strict.dtd">
    <html>
    <head>
    <title>SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO BASEADA NA GLICEMIA EM JEJUM
    E HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2</title>
    <link href="css/screen.css" rel="stylesheet" type="text/css"/>
    </head>

    <body>

    <div class="container">
        <h2 align="center">SISTEMA FUZZY PARA AVALIAÇÃO E MONITORAMENTO GLICÊMICO BASEADA NA
        GLICEMIA EM JEJUM E HEMOGLOBINA GLICADA (HbA1c) NA ANÁLISE DE RISCO E
        GRAVIDADE DE DIABETES TIPO 2</h2>
        <div class="span-16 prepend-4 append-4 last">
            <form>
                <label style="width: 100px" for="Hba1c">HbA1c (%)</>
                <input type="text" id="Hba1c" name="Hba1c" value="<?php echo $Hba1c;?>" /><br />
                <label style="width: 100px" for="FPG">Glicemia em Jejum (mg/dL)</>
                <input type="text" id="FPG" name="FPG" value="<?php echo $FPG;?>" /><br />
                <input type="submit" name="calcular" value="calcular" /><br />
                <label for="Risk">Pontuação: <?php echo round($risk,2); ?></><br />
                <label for="Severity">Classificação: <?php echo $severity; ?></><br />
            </form>
        </div>
    </div>
    </body>
    </html>

    <?php
    }
    else {
        echo '
        {
            "pontuacao": '.round($risk,2).',
            "classificacao": '.$severity.'
        }
        ';
    }
}
```

Figura 46 – Criação do Formulário de Entrada e Saída de Dados

6. Discussão

A aplicação deste modelo em uma população de pacientes com Diabetes possibilitou a classificação, ordenação e agrupamento dos pacientes. Tal classificação pode levar a uma abordagem e tratamento em grupo, o que pode otimizar recursos e propiciando melhores resultados.

Individualmente o modelo possibilitou uma melhor avaliação, monitoramento e controle da glicemia em jejum e, conseqüentemente, da diabetes. De maneira que o profissional de saúde pode definir padrões de tratamento e informar ao paciente o estado em que seu controle metabólico se encontra de maneira simplificada. Diante de um melhor entendimento da gravidade de sua condição clínica, aumenta as chances do indivíduo aderir ao tratamento especificado pelo profissional assistente.

6.1. Análise Estatística

Os resultados do estudo correspondentes a 5.507 indivíduos para análise da presença de diabéticos empregando as medidas de Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada apresentam divergências em 310 classificações obtidas correspondendo a 5,63% do total das amostras.

A variável HbA1c apresentou uma distribuição com assimetria à esquerda (skew), uma vez que a média (5,93%), mediana (5,3%) e moda (5,2%) representam uma concentração de pessoas nas primeiras classes. Os dados das três primeiras classes estão entre 3% e 6,9%, representando 84,89% do estudo, conforme Tabela 13.

O estudo apresentou 589 *outliers*, o que pode caracterizar indivíduos com a enzima em descontrole.

Da mesma forma que a variável HbA1c, a distribuição da Glicemia em Jejum apresentou uma assimetria a esquerda, uma vez que 89,23% estão na faixa de 30 a 147 mg/dL de glicose no sangue, conforme apresentado na Figura 8.

Foram identificados os *outliers*, dados que se diferenciam drasticamente de todos os outros. São valores que fugiram da normalidade e provavelmente podem causar anomalias nos resultados obtidos. Assim foram retiradas as medidas caracterizadas como *outliers*, ou seja, não considerando valores menores que 70 mg/dL e

maiores que 151 mg/dL na GJ; e menores que 4,5% e maiores que 7,5% na HbA1c. Os *outliers* podem ser observados graficamente nas Figuras 16 e 17.

Os novos valores de tendência obtidas para a variável de glicemia em jejum compreendem a média de 98,59 mg/dL, mediana de 96 mg/dL, e moda de 99 mg/dL, enquanto a variável de HbA1c compreendem a média de 5,5585%, mediana de 5,4%, e moda de 5,2%.

O desvio padrão (σ) da distribuição da GJ passou de 41,34 mg/dL para 15,96 mg/dL e da distribuição da HbA1c de 1,38% para 0,62%, mostrando que, nesta condição, há uma maior concentração dos dados com menor intervalo de distribuição, isto é, espalhamento dos dados e, como tal, maior confiabilidade.

Vale ressaltar, no entanto, que as distribuições de ambas as variáveis de medida de glicemia ainda apresentaram uma assimetria à esquerda, que se deve aos indivíduos caracterizados por estarem nas faixas padrões de presença de diabetes. Esta condição mostra-se aparentemente inerente, uma vez que a coleta de dados foi baseada em exames laboratoriais solicitados por profissionais de saúde, em geral, relacionados à suspeita da presença de Diabetes nos seus pacientes para melhor diagnóstico e monitoramento da condição de saúde (Tabela 3).

Mesmo com as divergências observadas, os resultados mostram que há correlação entre as variáveis Glicemia em Jejum e HbA1c (Fig. 2). O Coeficiente de Pearson relata uma correlação positiva e forte, $r \approx 0,8$, indicando que a glicemia em curto intervalo dado pela medida de GJ representa 79,65% dos casos de similaridade de diagnóstico, quando comparada à medida de glicemia de longo prazo representado pela HbA1c.

Adicionalmente, a HbA1c estimada, y_{HbA1c} , obtida a partir da equação de regressão (1), é representada na linha contínua mostrada na Figura 18, e permite identificar que a cada aumento de 10 mg/dL na Glicemia em Jejum corresponde a um aumento da HbA1c em 0,265%. Ao considerar esta variação, é possível traçar uma relação tanto de saúde pública ao considerar a glicemia em jejum no eixo x e valores de HbA1c medidos pareadamente no eixo y, quanto antecipar os níveis de glicose de um indivíduo ao longo do tempo, isto é, um estudo longitudinal.

Neste sentido, para um indivíduo com Glicemia em Jejum de 90 mg/dL, corresponde a uma HbA1c de 5,4% enquanto para uma outra pessoa com GJ de 130

mg/dL, a Hemoglobina Glicada equivale a 6,5%, assim como a GJ de 170 mg/dL constitui uma medida de 7,5% para HbA1c. O resultado obtido se sobrepõe aos estudos anteriores onde a média de medidas da glicose em jejum é usada para obter uma aproximação da hemoglobina glicada (BERGENSTAL, 2015; RIDDLESWORTH, 2018; PERLMAN, 2021).

Ao se poder estimar a característica de ambas as medidas de glicemia e, como tal, antecipar condições de saúde pública, é possível traçar políticas públicas de atendimento à saúde, e tratamentos individualizados.

Ao se considerar uma estimativa de hemoglobina glicada a partir de uma medida de glicemia mais acessível tanto em termos de custo, quanto em termos de rapidez de resposta de análise, pode-se ampliar o espectro de ações visando minimizar o efeito desta doença silenciosa que atinge uma grande parcela da população.

Em estudos anteriores com foco na análise das diferenças nos resultados da HbA1c, com medida laboratorial, e da GJ, com coleta através de glicosímetros, método não laboratorial, destacam divergências entre estas duas medidas de glicemia, mas em proporções distintas (BERGENSTAL, 2015; PERLMAN, 2021).

Em outra investigação, o método de médias da glicemia através de medidas obtidas por glicosímetros para estimar a HbA1c foi empregado, onde se concluiu que este método pode ser utilizado com certa segurança (RIDDLESWORTH, 2018).

No intuito de observar as diferenças entre as classificações (normal, pré-diabetes e diabetes) para indivíduos com a glicemia alterada, neste trabalho o comparativo entre os métodos da HbA1c (média de 3 a 4 meses) e a GJ (últimas 24 horas) levaram a algumas divergências nas classes determinadas aos pacientes. Foram classificados como Normal pela HbA1c 2,85% de indivíduos a mais que GJ, e 11,23% a menos como Pré-diabetes. Através da HbA1c foram classificados como Diabéticos 6,68% a mais do que pela GJ (Figura 18).

Os resultados obtidos destacam que as duas medidas são importantes para o monitoramento do indivíduo com diabetes.

Apesar das diferenças nas classificações observadas, vale destacar ainda que elas apresentam convergência em condições distintas que devem ser observadas no diagnóstico clínico. Adicionalmente, este estudo evidencia a comparação das distribuições da HbA1c com as medidas de GJ em um grande número de amostras com pacientes.

Diante das avaliações, vale observar que as variações encontradas podem ser afetadas por variáveis *confounding*. Possivelmente relacionadas a comorbidades que são amplamente e previamente conhecidas por poder afetar a medida, estas variáveis de modulação podem afetar a precisão da medida de HbA1c. Um outro ponto positivo deste trabalho refere-se à coleta dos exames de todos os pacientes terem sido realizadas no mesmo local, enfatizando a homogeneidade da amostra, sem interferência de fatores exógenos.

6.2. Análise do Sistema Especialista Heurístico

O Sistema Especialista Heurístico foi a primeira versão deste estudo e permitiu-se elucidar o estado do Nível Glicêmico dos pacientes monitorados.

Este se utilizou de classes *Crisp* nas variáveis de entrada HbA1c e GJ e na variável de saída Nível Glicêmico.

Na sessão 5.5.3. foram agrupados pacientes e suas classificações para o Diabetes, conforme as classificações da SBD.

O sistema especialista foi definido com duas classes a mais que o modelo de classificação da HbA1c e da Glicemia em Jejum. As classes definidas foram Normal, Pré-diabetes, Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado.

O primeiro grupo analisado foi com pacientes classificados com Nível Glicêmico como Normal pelos critérios do HbA1c, ou seja, valores menores que 5,7%, e Glicemia em Jejum como Diabetes, isto é, GJ maior ou igual 126 mg/dL (Tabela 18). Neste grupo de amostras o Sistema Especialista discordou em todos os casos da classificação da HbA1c e concordou com todas as 7 classificações da GJ.

O segundo grupo analisado foi com pacientes classificados com Nível Glicêmico como Pré-diabetes pelos critérios do HbA1c, ou seja, valores maiores ou iguais a 5,7% e menores que 6,5%, e Glicemia em Jejum como Diabetes, isto é, GJ maior ou igual 126 mg/dL (Tabela 19). Neste grupo de amostras o Sistema Especialista discordou em todos os casos da classificação da HbA1c e da GJ e classificou o nível glicêmico dos pacientes como Diabetes Grave.

O terceiro grupo analisado foi com de pacientes classificados com Nível Glicêmico como Diabetes pelos critérios do HbA1c, ou seja, valores maiores ou iguais a 6,5%, e Glicemia em Jejum como Normal, isto é, GJ menor que 100 mg/dL (Tabela

20). Neste grupo de amostras o Sistema Especialista classificou o nível glicêmico dos pacientes como Diabetes em concordância com a classificação de referência da HbA1c.

Já o quarto grupo analisado foi com pacientes classificados com Nível Glicêmico como Diabetes pelos critérios do HbA1c e para a Glicemia em Jejum, ou seja, valores de HbA1c maiores ou iguais a 6,5%, e de GJ maiores ou iguais a 126 mg/dL (Tabela 21). Neste grupo de amostras o Sistema Especialista classificou o nível glicêmico dos pacientes como Diabetes Grave/Descompensado em concordância com a classificações de referência da HbA1c e GJ.

O Sistema Especialista apresentou, além da classificação, o *score* do paciente, que alerta o indivíduo e o médico assistente da Gravidade do Diabetes do Paciente. O grau de risco elevado poderá gerar graves consequências para os pacientes com o Nível Glicêmico de *score* maior que 5.

O aumento do *score*, retrata a elevação da gravidade do paciente com Diabetes, e o risco de complicações.

6.3. Análise do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

O Sistema *Fuzzy* é a versão expandida do sistema especialista inicial estendendo o nível de elucidação do estado do Nível Glicêmico dos pacientes monitorados.

Este se utilizou de classes *Fuzzy* nas variáveis de entrada HbA1c e GJ e na variável de saída Nível Glicêmico. E também foi parametrizado com duas classes a mais que o modelo de classificação da HbA1c e da Glicemia em Jejum. As classes definidas foram Normal, Pré-diabetes, Diabetes, Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado.

As regras utilizadas pelo Sistema *Fuzzy* identificam o risco e a gravidade do Diabetes. A Glicemia em Jejum atua como fator de modulação na avaliação. O HbA1c em nível elevado leva a um estado persistente, uma vez que retrata o Diabetes no momento passado.

Um paciente com Glicemia em Jejum (momento atual) superior a 100 mg/dL e HbA1c (momento passado) inferior a 5,7% tem um alerta do sistema para a Pré-Diabetes. Da mesma forma que um indivíduo com HbA1c acima de 5,7% e a GJ inferior a 100 mg/dL (Regras R₂ e R₄, sessões 5.3.2. e 5.4.4).

Uma situação de alerta do Sistema *Fuzzy* é o caso do indivíduo que está em até 3 meses em estado de Pré-Diabetes (HbA1c entre 5,7% e 6,5%) e apresenta um resultado de Glicemia em Jejum entre 100 e 126 mg/dL, este é imediatamente classificado como Diabetes Grave (Regra R₅, sessões 5.3.2 e 5.4.4). Este fato se dá, pois a proteína não irá mudar de uma hora para outra, necessitando assim de acompanhamento profissional.

As Regras R₃ e R₇, das sessões 5.3.2 e 5.4.4, avaliam o paciente com Diabetes, uma em referência ao momento atual (GJ) e outra em referência ao passado próximo (HbA1c) e ainda evidente. Logo, também requer monitoramento.

A Regra R₆, das sessões 5.3.2 e 5.4.4, utiliza-se da relação entre os momentos do elevado Nível Glicêmico retratados pela GJ e pela HbA1c para estabelecer o risco e a gravidade do Diabetes como Diabetes Grave. Se o paciente estava no passado (HbA1c) como Pré-Diabetes e hoje está com Diabetes (GJ), é apontado com Diabetes Grave.

As situações de maior alarme, risco eminente e gravidade devem ser tratadas de imediato pelo médico e são apontadas pelas Regras R₈ e R₉, nas quais as medidas de GJ e HbA1c estão de certa maneira elevadas, ou seja, superiores a 100 mg/dL e 6,5% respectivamente. Logo, o sistema aponta para o Diabetes Grave/Descompensado.

O Sistema de avaliação baseado na Lógica *Fuzzy* permite identificar e definir a classificação do paciente da mesma maneira que o Sistema Especialista Heurístico tradicional, e apresenta vantagens, uma vez que trata as condições contidas nas áreas de dúvidas. Estas áreas de dúvidas, onde principalmente há divergência entre o nível glicêmico da HbA1c e GJ, impactam principalmente nas regiões limítrofes das classificações dos marcadores HbA1c e GJ.

Os grupos de pacientes apresentados na sessão 5.5.3. (Tabelas 18, 19, 20 e 21) apresentam divergências entre a classificação do nível glicêmico dos pacientes.

O Sistema *Fuzzy* determinou um *score* considerando as áreas de intersecção entre as classes na avaliação do nível glicêmico, enquanto o Sistema Especialista determinou um *score* com maior “rigidez”, não considerando as áreas de dúvida, por utilizar-se de classes *crisp* nas variáveis de entrada e saída.

6.4. Análise da Validação do Sistema Especialista Heurístico utilizando o Método Kappa

O percentual esperado de observações concordantes entre o Sistema Especialista e a tabela de referência HbA1c, estabelecida como padrão-ouro, corresponde a 74,52% (K_1). Já, o coeficiente de discordância é de 25,48% composto por 1.403 amostras.

O coeficiente de concordância é aproximadamente três vezes o coeficiente de discordância, indicando a eficácia do sistema especialista. Embora não haja total concordância entre o Sistema Especialista e o HbA1c, a probabilidade de apresentar o mesmo resultado é de 38,23% (K_2).

O cenário de avaliação de concordância dado pelo coeficiente Kappa (K) em relação ao padrão ouro atingiu a classificação Moderada do acordo correspondente a 58,76%. A análise do coeficiente Kappa está representada na Tabela 27.

A análise Kappa também foi realizada para a GJ, com concordância superior ao HbA1c, atingindo um coeficiente K de 61,26%, e o nível de concordância é Substancial/Grande, de acordo com o apresentado na Tabela 27.

As diferentes classificações relativas ao sistema especialista e às tabelas de referência do HbA1c e GJ podem ser explicadas pela rigidez das classes quanto aos limites na análise do estado do Diabetes.

Ressalta-se que a produção de intensidade baseada no Sistema Especialista refere-se à gravidade dos efeitos agregados do Diabetes, e não há inferência direta no estado de saúde do paciente.

6.5. Análise da Validação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2 utilizando o Método Kappa

O percentual esperado de observações concordantes entre o Sistema *Fuzzy* e a tabela de referência HbA1c, estabelecida como padrão-ouro, corresponde a 67,95% (K_1). Já o coeficiente de discordância é de 34,52% composto por 1.901 amostras.

O coeficiente de concordância é aproximadamente três vezes o coeficiente de discordância, indicando a eficácia do sistema especialista. Embora não haja total concordância entre o Sistema *Fuzzy* e o HbA1c, a probabilidade de apresentar o mesmo resultado é de 34,52% (K_2).

O cenário de avaliação de concordância dado pelo coeficiente Kappa (K) em relação ao padrão ouro atingiu a classificação Moderada do acordo correspondente a 51,06%. A análise do coeficiente Kappa está representada na Tabela 27.

A análise Kappa também foi realizada para a GJ, com concordância equivalente à HbA1c, atingindo um coeficiente K de 62,48%, e o nível de concordância Moderada, de acordo com o apresentado na Tabela 29.

As diferentes classificações relativas ao sistema *Fuzzy* e às tabelas de referência do HbA1c e GJ podem ser explicadas pela amplitude de análise das classes *Fuzzy*, norteadas pelas conclusões nas regiões de dúvida.

A produção de intensidade baseada no Sistema *Fuzzy* refere-se à gravidade dos efeitos agregados do Diabetes, podendo assim trazer benefícios ao paciente monitorado.

6.6. Análise da Validação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2 utilizando a Curva ROC

A Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) e a Área sob a Curva - AUC (*Area Under Curve*) foram utilizadas para a validação Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

Foi possível demonstrar que o modelo criado pode distinguir entre paciente com Diabetes (0) e indivíduos sem Diabetes (1). O modelo conseguiu distinguir com precisão o binômio.

Foram analisados os retornos das 5.571 amostras pareadas de HbA1c e GJ em relação ao Sistema *Fuzzy*.

Em relação à classificação com base na GJ a **Sensibilidade** do **Sistema Fuzzy** foi de 0,9969 e a **Especificidade** de 0,1493, com **Acurácia** de 87,7%. O **AUC** foi de 0,92, ou seja, superou os 0,5 demonstrando a utilidade e validando o Sistema *Fuzzy*.

Da mesma forma, foi traçada a curva ROC em relação à HbA1c, padrão ouro na avaliação do Diabetes. A **Sensibilidade** obtida foi de 0,9846 e a **Especificidade** de 0,1398, com uma **Acurácia** de 88,4%. O **AUC** também superou o 0,5, chegando próximo de 1, nível de excelência de um sistema de Inteligência Artificial.

6.7. Monitoramento Glicêmico do Paciente com Diabetes Tipo 2

Espera-se que o Monitoramento Glicêmico diminua substancialmente o risco de complicações microvasculares em pacientes com Diabetes tipo 2. Segundo revisão sistemática, o monitoramento de longo prazo da HbA1c e GJ demonstrou efeitos duradouros do controle glicêmico precoce na maioria das complicações microvasculares (MAIORINO, 2020).

Estudos confirmaram que o controle glicêmico intensivo diminuiu significativamente as taxas de complicações microvasculares em pacientes com Diabetes tipo 2 (MARANTA, 2020).

Na sessão 5.7.1. foi apresentado exemplo de aplicação do Sistema de Avaliação do Controle e Monitoramento Glicêmico Baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica *Fuzzy* para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2. Assim pode-se demonstrar o controle e monitoramento, a cada ciclo e a evolução da gravidade e risco do paciente analisado.

No decorrer do monitoramento do paciente seu *score* foi aumentando, elevando o risco de complicações microvasculares do tipo 2 quando instituída em relação ao início da doença. Iniciou com um *score* de 8,81, teve uma melhora no segundo ciclo de monitoramento passando para 8,28, e depois seguiu em crescimento, atingindo 9,19 no oitavo ciclo de monitoramento.

De acordo com análises epidemiológicas, há uma relação curvilínea entre HbA1c e complicações microvasculares (ADA, 2018). O sistema deste estudo aponta para esta relação nas classes Diabetes Grave e Diabetes Grave/Descompensado.

O aumento do *score* do paciente com Diabetes tipo 2, gerado pelo sistema apresentado neste estudo, poderá estar relacionado ao aumento de complicações microvasculares.

6.8. Contribuições

Este trabalho contribui para a ciência ao apresentar um Sistema *Fuzzy* que estabelece o estado glicêmico do paciente de maneira simplificada, sendo assim complementar aos modelos utilizados atualmente. Da mesma forma, ao propor um conjunto de regras <SE-ENTÃO> baseado nas medidas de glicemia mais utilizadas, considerado o curto e longo prazo, e demonstrando a medida da Glicemia em Jejum como indutor para a situação glicêmica do indivíduo.

A utilização deste recurso tecnológico contribui para a saúde individual e populacional ao possibilitar a avaliação em escala da situação do estado glicêmico e de saúde dos pacientes com Diabetes tipo 2, através da mensuração da Glicemia em Jejum e da Hemoglobina Glicada. Logo, o indivíduo pode ter a oportunidade de procurar um tratamento de imediato, uma vez que através de um mecanismo de API pode ser integrado com dispositivos móveis e sistemas de gestão de pacientes.

Os mecanismos descritos neste trabalho são ferramentas que vêm para auxiliar os profissionais de saúde que acompanham pacientes diabéticos na avaliação da

gravidade da condição clínica. Além de eliminar o viés interpretativo de resultado de exames contraditórios. A aplicação do monitoramento glicêmico através destas ferramentas permite o acesso da informação ao leigo, e pode impactar não só na saúde das pessoas monitoradas, mas também social, uma vez que o tratamento antecipado evitará muitas complicações, tais como as amputações e a cegueira.

7. CONCLUSÃO

O Sistema *Fuzzy* proposto possui grande utilidade se apresentado como alternativa, principalmente a decisão do HbA1c vista isoladamente. Este estudo mostra discordância entre GJ e HbA1c. Os médicos precisam estar cientes de que a HbA1c pode não ser um reflexo tão preciso da glicose média. A relação entre glicose média e HbA1c precisa ser interpretada para cada paciente individualmente. É fato que a glicemia em jejum atua como fator indutor para previsibilidade do nível de glicose. O sistema desenvolvido utilizou-se de um conjunto de 9 regras para gerar uma pontuação (*score*) e uma classificação para cada paciente que realizou medições de HbA1c e GJ. O *score* auxilia o médico e o paciente na medição do risco e gravidade do Diabetes para cada paciente. Desta forma, o médico pode definir o tratamento adequado e o paciente poderá estar ciente de sua real situação. O sistema utiliza-se de classes *Fuzzy*, não rígidas (*crisp*) nas variáveis de entrada e saída, assim contempla na análise regiões onde há dúvidas. Deve ser utilizado como ferramenta complementar à avaliação do profissional assistente. Foi possível demonstrar a validade do sistema através dos principais métodos de validação, Kappa e Curva ROC.

A gravidade resultante do Sistema *Fuzzy* não corresponde necessariamente ao estado de saúde do paciente. No entanto, este sistema de monitoramento proposto é de suma importância, uma vez que o Diabetes tem impacto na saúde do indivíduo e na aplicação de recursos públicos para o tratamento populacional. Assim, desprovido da combinação dessas características, a avaliação final da gravidade seria prejudicada. O uso da Inteligência Artificial com base no conhecimento humano, juntamente com os critérios definidos pelas principais entidades da área eleva ao modelo do Sistema *Fuzzy* proposto. O Sistema *Fuzzy* permite o desenvolvimento de tecnologias para apoiar profissionais assistentes e a avaliação da gravidade dos pacientes com Diabetes, elucidando assim o estado do paciente em relação ao Diabetes, como a aplicação web desenvolvida. Novos estudos podem ser realizados ampliando análises de hipoglicemia e hiperglicemia.

Referências

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. (ADA), 6. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. Diabetes Care. 2018; 41 Suppl 1:S55–S64.

ANNAMALAI R, NEDUNCHELIAN R, "Diabetes Mellitus Prediction and Severity Level Estimation Using OWDANN Algorithm", Computational Intelligence and Neuroscience, vol. 2021, Article ID 5573179, 11 pages, 2021.

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021;44 (Suppl. 1): S15–S33

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. 3. Prevention or delay of type 2 diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. Diabetes Care 2021;44 (Suppl. 1):S34–S39

ARAUJO E. Entendo a Lógica *Fuzzy* Aplicada a Controle de Processos e Sistemas de Decisão. 5º Congresso Internacional de Automação de Sistemas e Instrumentação. ISA SHOW, South America, 2005.

ARAUJO E. Lógica Difusa (*Fuzzy*) e Raciocínio Aproximado: Conceitos e Aplicações. 13º Encontro Regional de Matemática Aplicada e Computacional, Synergismus scyentifica UTFPR. Pato Branco (PR): [s.n.]. 04(2); 2009.

ARAUJO E, BISCIONE, FM. Sistema difuso de avaliação de aspectos subjetivos da complexidade de pacientes em assistência domiciliar. XIII Congresso Brasileiro em Informática em Saúde – CBIS 2012.

BERGENSTAL RM, NIMRI R, BECK RW, CRIEGO A, LAFFEL L, SCHATZD, BATTELINO T, DANNE T, WEINZIMER SA, SIBAYAN J, JOHNSONML, BAILEY RJ, CALHOUN P, CARLSON A, ISGANAITIS E, BELLO R,ALBANESE-O'NEILL A, DOVC K, BIESTER T, WEYMAN K, HOOD K,PHILLIP M; FLAIR Study Group. A comparison of two hybrid closed-loop systems in adolescents and young adults with

type1 diabetes (FLAIR): a multicentre, randomised, crossover trial. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):208-219. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32514-9. PMID: 33453783.

BERGENSTAL R. M., BECK R. W., CLOSE K. L., et al. Glucose management indicator (GMI): a new term for estimating A1C from continuous glucose monitoring *Diabetes Care*. 2018; 41:2275–2280

BIESTER T, NIR J, REMUS K, FARFEL A, MULLER I, BIESTER S, ATLASE, DOVC K, BRATINA N, KORDONOURI O, BATTELINO T, PHILIP M, DANNE T, NIMRI R. DREAM5: An open-label, randomized, cross-over study to evaluate the safety and efficacy of day and night closed-loop control by comparing the MD-Logic automated insulin delivery system to sensor augmented pump therapy in patients with type 1 diabetes at home. *Diabetes Obes Metab*. 2019 Apr;21(4):822-828. doi: 10.1111/dom.13585. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30478937.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. National Diabetes Statistics Report, 2020.

COSENTINO F, ET al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD.

DANNE T, NIMRI R, BATTELINO T, et. Al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017 Dec;40(12):1631-1640. doi: 10.2337/dc17-1600. PMID: 29162583; PMCID: PMC6467165

DIABETES IN CONTROL. Joslin's diabetes deskbook, a guide for primary care providers, Updated 2nd ed., excerpt 1: what are the five steps to patient adherence? [Internet]. [acesso em 2021 nov. 20]. Disponível em: <https://www.diabetesincontrol.com/joslins-diabetes-deskbook-updated-2nd-edition-excerpt-11/>

DEL PARIGI A, TANG W, LIU D, LEE C, PRATLEY R. Machine Learning to Identify Predictors of Glycemic Control in Type 2 Diabetes: An Analysis of Target HbA1c

Reduction Using Empagliflozin/Linagliptin Data. *Pharmaceut Med*. 2019 Jun; 33(3):209-217. doi: 10.1007/s40290-019-00281-4. PMID: 31933292.

DOVC K, PIONA C, YE ŞILTEPE MUTLU G, BRATINA N, JENKO BIZJANB, LEPEJ D, NIMRI R, ATLAS E, MULLER I, KORDONOURI O, BIESTERT, DANNE T, PHILLIP M, BATTELINO T. Faster Compared With Standard Insulin Aspart During Day-and-Night Fully Closed-Loop Insulin Therapy in Type 1 Diabetes: A Double-Blind Randomized Crossover Trial. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(1):29-36. doi:10.2337/dc19-0895. Epub 2019 Oct 1. PMID: 31575640.

EGERUP, P., MIKKELSEN, A.P., KOLTE, A.M. et al. Pregnancy loss is associated with type 2 diabetes: a nationwide case–control study. *Diabetologia* Vol. 63, pag. 1521–1529, 2020

EUR HEART J. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.

FADINI GP, ZATTI G, CONSOLI A, BONORA E, SESTI G, AVOGARO A; DARWIN-DM2 Network. Rationale and design of the DARWIN-DM2 (Dapagliflozin Real World evidence in Type 2 Diabetes): A multicenter retrospective nationwide Italian study and crowdsourcing opportunity. *NutrMetab Cardiovasc Dis*. 2017 Dec;27(12):1089-1097. doi:10.1016/j.numecd.2017.08.001. Epub 2017 Aug 8. PMID:28967594.

FIELD A. Descobrimos a ESTATÍSTICA usando o SPSS. Artmed; 2009.

FRANCO, L. F. et al. Glicemia de jejum de pacientes da rede pública de saúde na região sul de São Paulo: correlação com hemoglobina glicada e níveis lipídicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. Rio de Janeiro. vol.22, 2019. Doi.org/10.1590/1980-549720190058

FRONTONI, S. et al. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 25/9/2013. 86-95.

GIORDA CB, PISANI F, DE MICHELI A, PONZANI P, RUSSO G, GUAITAG, ZILICH R, MUSACCHIO N; Associazione Medici Diabetologi (AMD) Annals Study Group. Determinants of good metabolic control without weight gain in type 2 diabetes management: a machine learning analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020 Sep; 8(1):e001362. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001362. PMID:32928790; PMCID: PMC7490948.

GUDWIN, R, R; GOMIDE, F, A, C. Modelagem, Controle, Sistemas e Lógica *Fuzzy*. SBA Controle e Automação/ vol. 4 n. 3/ setembro-outubro, 1994.

GONÇALVES, A.C.O.; CAZARIM, M.S. ; SANCHES, C. ; PEREIRA, L. R. L. ; BALDONI, AO. . How much to invest in glycemic control of a patient with diabetes mellitus type 2? A constant dilemma for the Brazilian Public Health System (SUS). *BRAZILIAN JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES (ONLINE)*, v. 55, p. 1-6, 2019.

GUJRAL, UP et al. "O HbA1c isolado identifica um subgrupo diferente de indivíduos com diabetes tipo 2 em comparação com a glicose em jejum ou pós-desafio em indianos asiáticos: os estudos CARRS e MASALA." *Pesquisa sobre diabetes e prática clínica* vol. 153 (2019): 93-102. doi: 10.1016 / j.diabres.2019.05.026

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. *IDF Diabetes Atlas*. 9ª ed. International Diabetes Federation; 2019. 176p.

INTERNATIONAL HYPOGLYCAEMIA STUDY GROUP (IHSG). Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/l (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(1):3–6.

JAIN N., VISHAL SRIVASTAVA v. . "Data Mining Techniques: A Survey Paper," eISSN: 2319-1163 | pISSN: 2321-7308, Ra-jasthan, India, 2013.

KLEIN, K.R., BUSE, J.B. The trials and tribulations of determining HbA1c targets for diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 16, 717–730 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41574-020-00425-6>

KWAK SH, CHAE J, LEE S, CHOI S, KOO BK, YOON JW, PARK JH, CHO B, MOON MK, LIM S, CHO YM, MOON S, KIM YJ, HANS, HWANG MY, CHO YS, LEE MS, JANG HC, KANG HM, PARK T, CHO NH, KIM K, KIM JI, PARK KS. Nonsynonymous Variants in PAX4 and GLP1R Are Associated With Type 2 Diabetes in an East Asian Population. *Diabetes*. 2018 Sep;67(9):1892-1902. doi: 10.2337/db18-0361. Epub 2018 Jun 25. PMID: 29941447

LEAN ME, LESLIE WS, BARNES AC, et al.. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541–51.

LEE S, ZHOU J, LEUNG KSK, WU WKK, WONG WT, LIU T, WONGICK, JEEVARATNAM K, ZHANG Q, TSE G. Development of a predictive risk model for all-cause mortality in patients with diabetes in Hong Kong. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021 Jun;9(1):e001950. doi: 10.1136/bmjdr-2020-001950. PMID:34117050; PMCID: PMC8201981.

LEITER L. A., CERIELLO A., DAVIDSON J. A., et al. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clinical Therapeutics*. 2005; 27(Suppl B):S42–S56.

LI X, YANG S, CAO C, YAN X, ZHENG L, ZHENG L, DA J, TANG X, JI L, YANG X, ZHOU Z. Validation of the Swedish Diabetes Re-Grouping Scheme in Adult-Onset Diabetes in China. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct 1;105(10):dgaa524. doi: 10.1210/clinem/dgaa524. PMID: 32808015.

LESLIE RD, PALMER J, SCHLOOT NC, LERNMARK A. Diabetes at the crossroads: relevance of disease classification to pathophysiology and treatment. *Diabetologia*. 2016;59:13–20

LIM WY, et al. Screening for diabetes with HbA1c: Test performance of HbA1c compared to fasting plasma glucose among Chinese, Malay and Indian community residents in Singapore. *Sci Rep*. Vol. 8, 12419. 20 de agosto de 2018, doi: 10.1038/s41598-018-29998-z

LIU C, WU S, PAN X. Clustering of cardio-metabolic risk factors and pre-diabetes among U.S. adolescents. *Sci Rep*. 2021 Mar 3;11(1):5015. doi: 10.1038/s41598-021-84128-6. PMID: 33658537; PMCID: PMC7930049.

LUKMANTO RB, IRWANSYAH E. The early detection of diabetes mellitus (DM) using fuzzy hierarchical model. *Procedia Compute Science*. 2015, 59: 312-319

MALTA DC, DUNCAN BB, SCHMIDT MI et al. Prevalência de diabetes mellitus determinada pela hemoglobina glicada na população adulta brasileira, Pesquisa Nacional de Saúde. *REV BRAS EPIDEMIOL* 2019; 22 (SUPPL 2): E190006.SUPL.2

MAMDANI, E. H., ASSILAN, S. An experiment in linguist synthesis with a fuzzy logic controller. *Intern. Journal of Man-Machine Studies* (1975), 1-13

MADHULATHA, T. S. AN OVERVIEW ON CLUSTERING METHODS. *IOSR Journal of Engineering* Apr. 2012, Vol. 2(4) pp: 719-725

MAIORINO, M. I., SIGNORIELLO, S., MAIO, A., CHIODINI, P., BELLASTELLA, G., SCAPPATICCIO, L., LONGO, M., GIUGLIANO, D. ESPOSITO K. Effects of Continuous Glucose Monitoring on Metrics of Glycemic Control in Diabetes: A Systematic Review With Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Diabetes Care* 1 May 2020; 43 (5): 1146–1156. <https://doi.org/10.2337/dc19-1459>

MARANTA, F., CIANFANELLI, L., CIANFLONE, D. Glycaemic Control and Vascular Complications in Diabetes Mellitus Type 2. In: Islam, M.S. (eds) *Diabetes: from Research to Clinical Practice. Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2020, vol 1307. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/5584_2020_514.

MARCUS Y, ELDOR R, YARON M, SHAKLAI S, ISH-SHALOM M, SHE-FER G, STERN N, GOLAN N, DVIR AZ, PELE O, GONEN M. Improving blood glucose level predictability using machine learning. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020 Nov; 36(8):e3348. doi:10.1002/dmrr.3348. Epub 2020 Jun 14. PMID: 32445286.

MATSUMOTO, E. L. MATLAB R2013a – Teoria e Programação – Guia Prático. São Paulo, Ed. Érica; 2013

MENA, L. J.; FELIX, V. G.; OSTOS, R.; GONZALEZ, J. A.; CERVANTES, A.; OCHOA, A.; RUIZ, C.; RAMOS, R.; MAESTRE, G. E. Mobile personal health system for ambulatory blood pressure monitoring. Computational and Mathematical Methods in Medicine, v. 2013, n. 598196, p. 1-13, 2013.

MEZA-PALACIOS R., LASSERRE A., ENRIQUE L. UREÑA-BOGARÍN, RODRÍGUEZ C., GÓMEZ R., TRUJILLO-MATA A.. Development of a fuzzy expert system for the nephropathy control assessment in patients with type 2 diabetes mellitus. Expert Systems with Applications, 72:335–343, 2017

SAIBENE A., ASSALE M., GILTRI MARTA. Expert systems: Definitions, advantages and issues in medical field applications. Expert Systems with Applications, 177:114900, 2021

MINISTÉRIO DA SAÚDE DE PORTUGAL. Norma da Direção-Geral da Saúde. Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. Ministério da Saúde de Portugal. [S.l.], p. 1-10. 2012.

MOSCA, A. et al. Global standardization of glycated hemoglobin measurement: the position of the IFCC Working Group. Clin Chem Lab Med, 7 May 2007. 1077–1080.

NAZU, N. A., WIKSTROM, K., LAMIDI, M, LINDSTROM, J., TIRKKONEN, H, RAUTIAINEN, P., LAATIKAINEN, T. Association of mental disorders and quality of diabetes care – A six-year follow-up study of type 2 diabetes patients in North Karelia, Finland. Diabetes Research and Clinical Practice. Vol. 166, 2020

NEGNEVITSKY, M. (2002). Artificial Intelligence: A Guide to Intelligent Systems, Ed. Addison Wesley, Great Britain

OOKA T, JOHNO H, NAKAMOTO K, YODA Y, YOKOMICHI H, YAMA-GATA Z. Random forest approach for determining risk prediction and predictive factors of type 2 diabetes: large-scale health check-up data in Japan. BMJ Nutr Prev Health.

2021 Mar11;4(1):140-148. doi: 10.1136/bmjnp-2020-000200. PMID:34308121; PMCID: PMC8258057.

PELLEITER, F, J. Matematics of fuzzy logic. The Bulletin of Symbolic Logic. Vol. 6, n°.3(Sep.,2000), 346-346.

PERLMAN J. E., GOOLEY T. A., MCNULTY B., MEYERS J., HIRSCH I. B. HbA1c and Glucose Management Indicator Discordance: A Real-World Analysis Diabetes Technol. Ther. 2021; 23:253-258

PRIETO A., PRIETO B., ORTIGOSA E. M., ROS E, PELAYO F, ORTEGA J, ROJAS I. Neural networks: An overview of early research, current frameworks and new challenges, Neurocomputing, Volume 214, 2016, Pages 242-268, ISSN 0925-2312, <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2016.06.014>.

RATHOD, SUJIT D et al. "Glycated haemoglobin A1c (HbA1c) for detection of diabetes mellitus and impaired fasting glucose in Malawi: a diagnostic accuracy study." BMJ open vol. 8,5 e020972. 5 May. 2018, doi:10.1136/bmjopen-2017-020972

RIDDLESWORTH T. D., BECK R. W., GAL R. L., et al. Optimal Sampling duration for continuous glucose monitoring to determine long-term glycemic control Diabetes Technol. Ther.. 2018; 20:314–316.

RIGNE, D, G S, et al. Uma introdução a Lógica *Fuzzy*. Revista eletrônica de sistemas de informação e gestão tecnológica. vol. 01. N. 01.2011.

SAIBENE A., ASSALE M., GILTRI M. Expert systems: Definitions, advantages and issues in medical field applications, Expert Sys-tems with Applications, Volume 177, 2021, 114900, ISSN 0957-4174, <https://doi.org/10.1016/j.eswa.2021.114900>

SAHU N, VERMA T, REDDY, GT. Diabetes classification using fuzzy logic and adaptive cuckoo search optimization techniques. International Journal on Future Revolution in Computer Science & Communication Engineering. 2017; 3(9): 252-255.

SALEH A. Diagnosis of type 2 diabetes using serial fasting plasma glucose versus HbA1c in the primary care setting. *Aust J Gen Pract.* 2019 May;48(5):269-271. doi: 10.31128/AJGP-07-18-4652. PMID: 31129936.

SANDRI, S; CORREA, C. *Lógica Nebulosa*. V Escola de Redes Neurais, Promoção: Conselho Nacional de Redes Neurais pp. c073-c090, 19 de julho, 1999 - ITA, São José dos Campos – SP.

SERDAR MA, SERTESER M, UCAL Y, KARPUZOGLU HF, AKSUNGARFB, COSKUN A, KILERCİK M, ÜNSALİ, ÖZPINAR A. An Assessment of HbA1c in Diabetes Mellitus and Pre-diabetes Diagnosis: a Multi-centered Data Mining Study. *APPL BIOCHEM BIOTECHNOL.* 2020 Jan;190(1):44-56. doi: 10.1007/s12010-019-03080-4. Epub 2019 Jul 13. PMID: 31301010.

SHIBAYAMA T, TANHA S, ABE Y, HAGINOYA H, RAJAB A, HIDAKA K. The role of illness schemata in self-care behaviors and glycemic control among patients with type 2 diabetes in Iran. *Prim Care Diabetes.* 2019 Oct;13(5):474-480. doi: 10.1016/j.pcd.2019.03.002. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30926384.

SCHWARTZ SS, EPSTEIN S, CORKEY BE, GRANT SF, GAVIN JR 3RD, AGUILAR RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the β -cell-centric classification schema. *Diabetes Care.* 2016; 39: 179–86.

SHAHIM, BAHIRA et al. “O valor prognóstico da glicose plasmática em jejum, glicose pós-carga de duas horas e HbA 1c em pacientes com doença arterial coronariana: um relatório do EUROASPIRE IV: uma pesquisa da Sociedade Europeia de Cardiologia.” *Diabetes care* vol. 40,9 (2017): 1233-1240. doi: 10.2337 / dc17-0245

SIDDIQUE, S.; CHOW, J.C.L. *Machine Learning in Healthcare Communication*. Encyclopedia 2021, 1, 220-239. <https://doi.org/10.3390/encyclopedia1010021>

SIEGELAAR, S. E. et al. Glucose Variability; Does It Matter? *Endocrine Reviews*, 4/2010. 171-182.

SHAW, I. S. SIMÕES, M. G. Controle e modelagem fuzzy. São Paulo: Editora Edgard Blücher Ltda, 1ª edição, 1999 Computers in Biology and Medicine.

SKYLER JS, BAKRIS GL, BONIFACIO E, DARSOW T, ECKEL RH, GROOP L, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. Diabetes. 2017;66: 241–255

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes: 2019-2020. São Paulo: Editora Clannad; 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Conduta Terapêutica no Diabetes Tipo 2: Algoritmo SBD 2014. 01/2014. ed. [S.l.]: [s.n.], 2014.

STAWISKI K, PIETRZAK I, MŁYNARSKI W, FENDLER W, SZADKOWSKA A. NIRCα: An artificial neural network-based insulin resistance calculator. Pediatr Diabetes. 2018 Mar;19(2):231-235. doi: 10.1111/pedi.12551. Epub 2017 Jun 19. PMID: 28626972.

UNIMED DO BRASIL. Manual de Atenção Integral à Saúde. Unimed do Brasil. São Paulo, p. 85-95. 2013. (vol. 1).

VARGAS, ROCIO , MOSAVI, AMIR , RUIZ, RAMON (2017) Aprendizagem profunda: uma revisão. <https://eprints.qut.edu.au/127354/>. Acesso em 21/07/2021

VIGNA L, SILVIA TIRELLI A, GROSSI E, TUROLO S, TOMAINO L, NAPOLITANO F, BUSCEMA M, RIBOLDI L. Directional Relationship Between Vitamin D Status and Prediabetes: A New Approach from Artificial Neural Network in a Cohort of Workers with Overweight-Obesity. J Am Coll Nutr. 2019 Nov-Dec;38(8):681-692. doi: 10.1080/07315724.2019.1590249. Epub 2019 Apr 25. PMID: 31021286.

WEYKAMP, C. HbA1c: A Review of Analytical and Clinical Aspects. Ann Lab Med, 26 sept 2013. 393-400.

WHO Media centre, 2020. Disponível em:
<<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/#>>. Acesso em: 13 maio 2020.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global Report on diabetes, 2016.

WHO, WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of diabetes mellitus. 2019.

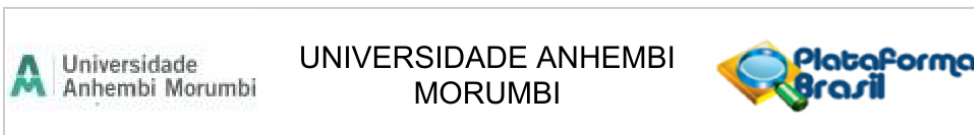
Yen, J. and Langari, R. (1998). *Fuzzy Logic: Intelligence, Control, and Information*, Prentice Hall Ed., New Jersey.

ZADEH, L. A. Fuzzy sets, Information and Control. [S.l.]: [s.n.], v. 8, 1965. p. 338-353.

ZADEH, L. A. The Calculus of Fuzzy If-Then Rules. [S.l.]: AI Expert, v. 7, 1992. Cap. 3, p. 23-27.

ZARIKAS V., PAPAGEORGIOU E., DAMIRA Pernebayeva, and Nurislam Tursynbek. Medical decision support tool from a fuzzy-rules driven bayesian network. In ICAART (2), 539–549, 2018.

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do Controle Glicêmico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

Pesquisador: Fábio Gonçalves

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 52548821.1.0000.5492

Instituição Proponente: ISCP - SOCIEDADE EDUCACIONAL LTDA.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.068.859

Apresentação do Projeto:

EXERTO EXTRAÍDO DO PROJETO:: Avaliação do Controle Glicêmico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes Tipo 2

Pesquisador Responsável: Fábio Gonçalves

CAAE: 52548821.1.0000.5492

Diabetes é uma condição que afeta mais de 422 milhões de pessoas em todo o mundo e causa várias complicações ao longo da vida. A abordagem proposta visa apresentar um Sistema de Apoio à Decisão Fuzzy para avaliar o risco de gravidade do diabetes. Com base no conhecimento humano, regras são estabelecidas para o desenvolvimento de um Sistema Fuzzy do tipo Mamdani. Este sistema vem a acrescentar ao que já se sabe na relação entre a Glicemia em Jejum e a Hemoglobina Glicada. O resultado do controle metabólico é apresentado de forma simples pelo sistema, permitindo uma melhor interpretação do paciente em seu estado clínico. Isso acontece por meio de uma classificação e nota (de zero a dez). Além de elucidar a influência da hemoglobina glicada na classificação do Controle Metabólico do

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhembi.br

Continuação do Parecer: 5.068.859

paciente. Os resultados podem permitir a definição de um padrão para monitorar e tratar as pessoas com diabetes. Estabelecendo tratamentos específicos para cada classe de pacientes. Com a utilização do sistema apresentado, os médicos poderão mostrar o grau de certeza de risco e gravidade do Diabetes Mellitus de seus pacientes, amenizando as incertezas do diagnóstico com base apenas nos resultados de exames laboratoriais.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Desenvolver um sistema para análise de risco e gravidade do indivíduo com Diabetes Tipo 2 que incorpore as incertezas e imprecisões das medidas de Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada, estabelecendo um conjunto de regras SE-ENTÃO que permita a avaliação e controle metabólico do paciente.

Objetivo Secundário:

Estudar os modelos de avaliação existentes de controle do Diabetes Tipo 2 e propor um modelo que apresente os resultados de forma simplificada;

Apresentar ferramentas que auxiliem os profissionais de saúde que acompanham pacientes diabéticos na avaliação da gravidade da condição clínica;

Estudar o agrupamento dos portadores de diabetes tipo 2, permitindo assim a otimização dos recursos do tratamento da população.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

O projeto irá avaliar o resultado dos exames de pacientes com diabetes. Dados fornecidos por laboratório competente e certificado; O risco observado é a perda de dados de pacientes.

Benefícios:

1) Possibilitar melhor avaliação, monitoramento e entendimento do indivíduo com Diabetes Tipo 2; 2) Disponibilizar aos profissionais de saúde modelo de diagnóstico alternativo aos existentes; 4) Disponibilizar maneira de classificar, ordenar e agrupar dos pacientes com diabetes tipo 2; 5) Possibilitar o tratamento em grupo, propiciando melhores resultados e otimização de recursos.

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207

Bairro: Mooca

CEP: 03.164-000

UF: SP

Município: SÃO PAULO

Telefone: (11)2790-4658

E-mail: cep@anhembi.br

Continuação do Parecer: 5.068.859

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

É um projeto com condições de realização, definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão adequados e contemplam as exigências da resolução 466/12.

Recomendações:

Sem recomendações.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Apresentar relatório parcial da pesquisa, semestralmente, a contar do início da mesma.
2. Apresentar relatório final da pesquisa até 30 dias após o término da mesma.
3. O CEP UAM deverá ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo.
4. Quaisquer documentações encaminhadas ao CEP UAM deverão conter junto uma Carta de Encaminhamento, em que conste o objetivo e justificativa do que esteja sendo apresentado.
5. Caso a pesquisa seja suspensa ou encerrada antes do previsto, o CEP UAM deverá ser comunicado, estando os motivos expressos no relatório final a ser apresentado.
6. O TCLE deverá ser obtido em duas vias, uma ficará com o pesquisador e a outra com o sujeito de pesquisa.
7. Em conformidade com a Carta Circular nº. 003/2011CONEP/CNS, faz-se obrigatório a rubrica em todas as páginas do TCLE pelo sujeito de pesquisa ou seu responsável e pelo pesquisador.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1720592.pdf	01/10/2021 17:07:46		Aceito
Outros	Memorando_de_Entendimentos_CITE_L SRC.pdf	01/10/2021 17:07:10	Fábio Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura	goncalves_2020_fz_diabetes_full_v2021 10_01.docx	01/10/2021 17:01:58	Fábio Gonçalves	Aceito

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207**Bairro:** Mooca**CEP:** 03.164-000**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2790-4658**E-mail:** cep@anhembi.br

Continuação do Parecer: 5.068.859

Investigador	goncalves_2020_fz_diabetes_full_v2021_10_01.docx	01/10/2021 17:01:58	Fábio Gonçalves	Aceito
Cronograma	Estrutura.xlsx	01/10/2021 17:00:32	Fábio Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	FR_FabioGoncalves_10_2021.pdf	01/10/2021 16:57:00	Fábio Gonçalves	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Justificativa_Ausencia_TLCE.pdf	30/06/2021 13:55:59	Fábio Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 28 de Outubro de 2021

Assinado por:
CARLOS ROCHA OLIVEIRA
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Dr. Almeida Lima, 1.134 - 2º andar - sala 207**Bairro:** Mooca**CEP:** 03.164-000**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)2790-4658**E-mail:** cep@anhembi.br

ANEXO B - TERMO DE AUTORIZAÇÃO PARA NÃO UTILIZAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Solicitação de Isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Referência: Avaliação do Controle Metabólico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes

Pesquisador Responsável: Fábio Gonçalves

Ao Comitê de Ética

Vimos por meio deste documento solicitar a dispensa de obtenção de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para o estudo intitulado Avaliação do Controle Metabólico baseada na Glicemia em Jejum e Hemoglobina Glicada (HbA1c) empregando a Lógica Fuzzy para Análise de Risco e Gravidade de Diabetes proposto por Fábio Gonçalves.

A dispensa do uso de TCLE se fundamenta: i) por ser um estudo observacional, analítico ou descritivo retrospectivo, que empregará apenas informações de prontuários médicos, sistemas de informação institucionais e/ou demais fontes de dados e informações clínicas disponíveis na instituição sem previsão de utilização de material biológico; ii) porque todos os dados serão manejados e analisados de forma anônima, sem identificação nominal dos participantes de pesquisa; iii) porque os resultados decorrentes do estudo serão apresentados de forma agregada, não permitindo a identificação individual dos participantes, e iv) porque se trata de um estudo não intervencionista (sem intervenções clínicas) e sem alterações/influências na rotina/tratamento do participante de pesquisa, e consequentemente sem adição de riscos ou prejuízos ao bem-estar dos mesmos.

O investigador principal e demais colaboradores envolvidos no estudo acima se comprometem, individual e coletivamente, a utilizar os dados provenientes deste, apenas para os fins descritos e a cumprir todas as diretrizes e normas regulamentadoras descritas na Res. CNS Nº 466/12, e suas complementares, no que diz respeito ao sigilo e confidencialidade dos dados coletados.



São José dos Campos, 30 de junho de 2021.

Fábio Gonçalves

RG 30.027.649-7 / CPF 269.627.788-56

ANEXO C – MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA

MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA

01/2021

MEMORANDO DE ENTENDIMENTOS QUE ENTRE SI CELEBRAM O CENTRO DE INOVAÇÃO, TECNOLOGIA E EDUCAÇÃO - CITÉ E O LABORATÓRIO SANTA RITA DE CÁSSIA, PARA FINS DE COLABORAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA.

Pelo presente Instrumento e na melhor forma do direito, de um lado, o **CENTRO DE INOVAÇÃO, TECNOLOGIA E EDUCAÇÃO, inscrita no CNPJ Nº 13.359.561/0001-23**, com sede na Estrada Dr. Altino Bondensan, 500, Centro Empresarial III, sala 901, Parque Tecnológico de São José dos Campos – CEP 12247-016, São José dos Campos – SP, representada pelo seu Diretor-Presidente Sr. Amaury Acatauassú Xavier Filho, brasileiro, casado, engenheiro, residente à Rua Benedito Osvaldo Lecques, 170 - casa 8, Jd. Aquarius, CEP 12246-021, São José dos Campos, SP, doravante denominado **CITÉ**, e o **LABORATÓRIO SANTA RITA DE CÁSSIA**, inscrita no CNPJ/MF sob o nº 17.410.991/0004-26, com sede à Rua Treze de Maio, 1.243, Centro, na cidade de Catanduva, Estado de São Paulo, doravante denominado **SRC**, neste ato representadas pelos signatários identificados e assinados ao final deste documento, resolvem celebrar o presente Memorando de Entendimentos, que será regido, no que couber, pela Lei nº 8.666, de 21 de junho de 1993 e suas alterações posteriores no que couber, pela Lei 8.958 de 20 de dezembro de 1994 e suas alterações, Lei nº 12.772, de 28 de dezembro de 2012, Lei nº 13.243, de 11 de janeiro de 2016, Decreto 9.283, de 7 de fevereiro de 2018, e demais dispositivos legais e pelas cláusulas e condições a seguir estabelecidas:

CLÁUSULA PRIMEIRA – DO OBJETO

O presente Memorando de Entendimentos tem por objeto o estabelecimento das intenções da **CITÉ** e do **SRC**, em firmar um Termo de Acordo específico (contrato ou convênio), com vistas à efetivação de cooperação do **SRC** no fornecimento de informações que permitam os testes de sistema de classificação de paciente com diabetes. Informações estas que não permitirão a identificação ou rastreamento de pessoas, sendo estas, **idade, sexo, código da pessoa, data dos exames, valor dos exames de glicemia em jejum e valor de exames de hemoglobina glicada.**



MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA

CLÁUSULA SEGUNDA: DAS FORMAS DE IMPLEMENTAÇÃO

As áreas de colaboração, os requisitos financeiros, se houver, e outros aspectos relevantes às atividades objeto deste Memorando de Entendimentos, serão definidos em Termos de Acordo Específicos, de interesse das partes, para o desenvolvimento de futuras atividades propostas no objeto do presente.

CLÁUSULA TERCEIRA - DAS OBRIGAÇÕES DAS PARTES

Visando a consecução dos objetivos, ora propostos, as partes signatárias deste Memorando de Entendimentos se comprometem:

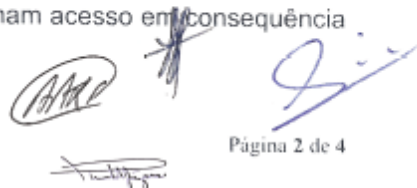
- a) O **SRC** fornecerá à **CITÉ** os dados necessários para a pesquisa;
- b) O **SRC** autoriza a **CITÉ** utilizar os resultados, guardado o devido sigilo dos pacientes, conforme Cláusula Quinta deste documento, em publicações de caráter técnico/científico e de divulgação institucional;
- c) A **CITÉ** autoriza o **SRC** a utilizar o modelo de classificação de pacientes com diabetes tipo 2, resultado da pesquisa, nos laudos fornecidos aos seus clientes. Autoriza ainda a divulgar em jornais, e-mail marketing, site da empresa, a parceria entre **CITÉ** e **SRC**.

CLÁUSULA QUARTA – DO SIGILO, DOS DIREITOS AUTORAIS E DA PROPRIEDADE INTELECTUAL

As definições sobre o sigilo, direitos autorais e propriedade intelectual relativos aos resultados dos projetos desenvolvidos em conjunto pelas partes, serão objeto de disposições específicas, contidas no Termo de Acordo Específico mencionado na Cláusula Segunda.

CLÁUSULA QUINTA – DA PRIVACIDADE DOS DADOS E INFORMAÇÕES

Em concordância com a Lei nº 13.709/2018, as partes se comprometem em manter o sigilo a toda a Informação e/ou dados pessoais a que tenham acesso em consequência



MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA

da relação estabelecida, devendo assegurar de que os seus empregados, prepostos e eventuais prestadores de serviço que no exercício das suas funções tenham acesso e/ou conhecimento da informação e/ou dos dados pessoais também se comprometam ao fiel cumprimento da Lei.

Parágrafo primeiro. As partes não poderão utilizar as informações ou os dados pessoais para fins distintos da relação estabelecida, sendo vedada a transmissão dessa informação a terceiros.

Parágrafo segundo. As obrigações previstas na presente cláusula deverão permanecer em vigor mesmo após o termo da relação entre as partes, e também depois do final da relação entre as partes e os seus colaboradores, subcontratados, consultores e/ou prestadores de serviços.

CLÁUSULA SEXTA – DA VIGÊNCIA

O presente Memorando de Entendimentos terá vigência a partir da data de sua assinatura e vigorará pelo prazo de 24 (vinte e quatro) meses.

Parágrafo único. As Partes concordam que o modelo detalhado de cooperação deve ser definido em um Acordo de Cooperação a ser estabelecido dentro do prazo de vigência deste Memorando de Entendimentos, caso projetos conjuntos específicos sejam identificados com base nos requisitos do mercado e da pesquisa em potencial.

CLÁUSULA SÉTIMA – DA DENÚNCIA

O presente Memorando de Entendimento poderá ser denunciado a qualquer momento, por qualquer das partes, mediante comunicação expressa, com antecedência mínima de 60 (sessenta) dias.

Parágrafo único. Havendo pendências, as partes as definirão, através de um Termo de Encerramento deste Memorando de Entendimento.


Página 3 de 4

MEMORANDO DE COLABORAÇÃO COM A PESQUISA

CLÁUSULA OITAVA – DO FORO

Fica eleito o foro de São José dos Campos, para dirimir as dúvidas que porventura decorrerem deste Protocolo de Intenções, nos termos da Constituição Federal.

E por estarem assim justas e acertadas, assinam o presente Instrumento em 02 (duas) vias de um só teor, na presença das testemunhas abaixo.

São José dos Campos/SP, 10 de fevereiro de 2021.



CITÉ Centro de Inovação, Tecnologia e
Educação
AMAURY ACATAUASSÚ XAVIER FILHO
CPF 052.695.868-51



SRC Laboratório Santa Rita de Cássia
LUIS HENRIQUE DA SILVA SANTOS

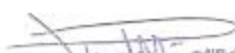
CPF:

Testemunhas:



Nome: Jose Ernesto De Araujo Filho

CPF: 642381536-53



Nome: Renato Amaro Zângaro

CPF: 929.083.578-87